



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ISSN 1513-4067 (Print), ISSN 2773-8663 (Online)

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การประเมินค่าตอบแทนเภสัชกรของกระทรวงสาธารณสุข

The Evaluation of Payment for Pharmacists in the Ministry of Public Health 15

นภวรรณ เจียรพิรพงศ์, วรรณดา ศรีสุพรรณ

บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report)

กรณีศึกษา metformin-associated lactic acidosis 26

วันที อภิชนาพงศ์

บทความพิษวิทยา

ภาวะพิษจากการใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เพื่อผ่อนคลาย 34

ธนกร ศิริสมุทร

พิษวิทยาของยากลุ่ม phenothiazines 40

อรรคพร ศรีข้าพันธ์

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การใช้ยา chloroquine ในการรักษาโรค COVID-19 49

กฤษณ์ สรวมชีพ, ศุภทัต ชูมนุมวัฒน์

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2563

การใช้ยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19 73

พลัฏฐ์ การเมือง, ศุภทัต ชูมนุมวัฒน์

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2563



วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy) (ISSN 1513-4067) เป็นวารสารที่ได้รับการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journal) จัดทำในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ โดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) กำหนดออกปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ บนเว็บไซต์ www.thaihp.org

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล ของสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
2. ให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และผู้สนใจ

ที่ปรึกษา

(Consultants)

- : ญ.รศ. อิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. ปราณิ ภิญโญวัฒนากร สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

- : ญ.รศ.ดร. บุษบา จินดาวิจักขณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

- : ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ.รศ.ดร. สุวัฒนา จุฬาวัฒนกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
ภก.รศ. ธนรัตน์ สรรวเสนห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

- : ภก.รศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.ผศ. ศุภทัต ชูมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. ลักขณา สุวรรณน้อย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ภก.รศ.ดร. ขาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ญ.ผศ.ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภก.รศ.ดร. ธีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ญ.รศ.ดร. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ภญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุทัยภักดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ภญ.รศ.ดร. อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ภญ.ผศ.ดร. พัทธวิภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ภญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ภก.ผศ. พิรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ภก.ผศ.ดร. แสง วัชรธนากิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ภญ.รศ.ดร. จุราพร พงศ์เวชรักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภก.รศ.ดร. อรัณย์ เกษฏาญาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภก.ผศ.ดร. คณินท์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ภญ.ผศ.ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ภก.รศ.ดร. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
ภญ. นวภรณ์ วิมลสารวงค์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ภญ. มณรัตน์ เลหาจรีพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ภญ.รศ.ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร : ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ
(TJHP Manager)

ฝ่ายศิลป์ : นายชาคร นรเวทวงศ์กุล
(Graphic & Design)

เจ้าของ : สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(Owner) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110
โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail: hp@thaihp.org

Website ของสมาคม : <http://www.thaihp.org>

ลิขสิทธิ์ : บทความในวารสารเป็นความคิดเห็นและอยู่ในความรับผิดชอบของผู้พิมพ์ และถือเป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมด หรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่ง ไม่ว่าโดยทางกายภาพ ทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่จะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

บทความแรกของปี พ.ศ. 2563 เป็นนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง การประเมินระบบค่าตอบแทนกำลังคนด้านเภสัชกรรมของกระทรวงสาธารณสุข มีความน่าสนใจในกระบวนการวิจัยที่ใช้วิธีการศึกษาเชิงคุณภาพโดยการสนทนากลุ่ม (focus group discussion) เพื่อค้นหาคำตอบ ทำให้ได้ทราบถึงผลกระทบของระบบค่าตอบแทนเภสัชกรต่อประสิทธิภาพการทำงานและมีผลบางส่วนต่อความคงอยู่ในระบบสาธารณสุข ในขณะเดียวกันก็พบความไม่เป็นธรรมด้านค่าตอบแทนระหว่างวิชาชีพ

บทความที่สองเป็นบทความรายงานผู้ป่วย (case report) ที่เป็นผู้สูงอายุ มีโรคเรื้อรังหลายโรคและได้รับยาหลายชนิด ในเวลาต่อมาได้รับยาแผนโบราณที่หาซื้อมารับประทานเองเป็นเวลา 2 เดือนแล้วเกิดอาการไม่สบายสาระสำคัญของบทความนี้ คือ การวิเคราะห์รายการยาและอาการไม่สบาย ที่สามารถสรุปได้ว่าเป็น metformin-associated lactic acidosis นับเป็นกระบวนการที่ทำให้เกิดความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย จึงขอเชิญชวนเภสัชกรส่งบทความรายงานผู้ป่วยมาเผยแพร่

บทความที่สามและสี่เป็นบทความพิษวิทยา โดยบทความที่สามเป็นเรื่อง ภาวะพิษจากการใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เพื่อผ่อนคลาย บทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากการใช้ยาในทางที่ผิด เภสัชกรควรให้ความสนใจเนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาที่คนทั่วไปสามารถเข้าถึงได้ง่าย จึงมีความเสี่ยงที่จะถูกนำไปใช้ในทางที่ไม่เหมาะสม หากสามารถป้องกันมิให้เกิดการเสฟได้ก็จะช่วยให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยา หรือหากเกิดอาการพิษขึ้นแล้ว การซักประวัติที่ละเอียดรอบคอบ การพิสูจน์เอกลักษณ์ของยาที่ถูกต้อง จะช่วยให้สามารถระบุชนิดของสารที่เป็นสาเหตุของความเป็นพิษและสามารถให้การรักษาที่ตรงจุดและครบถ้วน ในส่วนของบทความที่สี่เป็นเรื่อง พิษวิทยาของยาในกลุ่ม phenothiazines ที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยจิตเวช การรับประทานยาเกินขนาดในปริมาณมากจะทำให้เกิดอาการพิษและอาจเสียชีวิตได้ จึงควรเฝ้าระวังผู้ป่วยให้มาก ซึ่งหากเกิดอาการพิษขึ้นก็ไม่มียาด้านพิษคงทำได้เพียงการรักษาแบบประคับประคอง

บทความที่ห้าและหกเป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง โดยมีเนื้อหาเกี่ยวกับการใช้ยา chloroquine และ hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19 ตามลำดับ เรื่องละ 3 หน่วยกิต เภสัชกรสามารถอ่านและตอบคำถามท้ายบทเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์

บรรณาธิการ

คำแนะนำแก่ผู้นิพนธ์บทความสำหรับส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล เป็นวารสารวิชาการของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) มีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์แก่สมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ โดยมีประเภทของบทความที่ตีพิมพ์ ได้แก่ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article), บทความรายงานผู้ป่วย (case report), บทความ medication safety, บทความพิษวิทยา, บทความโรคและยา, บทความปริทัศน์ (review article), และ บทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE)

วิธีการส่งต้นฉบับบทความ: ส่งทาง e-mail มาที่ TJHP@thaihp.org และใช้ชื่อ subject ว่า send article โดยส่งไฟล์บทความที่เป็น Microsoft Word และ pdf พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความ

การเตรียมต้นฉบับ

1. พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font CordiaUPC ขนาด 14 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว
2. ต้นฉบับต้องอยู่ในรูปแบบตามที่กำหนด หากไม่ถูกต้อง ต้นฉบับจะถูกส่งคืนผู้นิพนธ์หลักเพื่อแก้ไข จากนั้นจึงจะเข้าสู่กระบวนการทบทวนตรวจสอบ (peer review) โดยผู้ทรงคุณวุฒิ
3. ภาษาที่ใช้ในบทความ เป็นได้ทั้งภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดยไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่อง หากมีคำย่อ ให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล และต้องใส่คำเต็มไว้ครั้งแรกก่อน คำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ ให้ใช้ตามที่ยกย่องโดยสำนักงานราชบัณฑิตยสภา ชื่อวิทยาศาสตร์ของเชื้อจุลินทรีย์และพืช ให้ใช้ตัวเอน
4. ชื่อผู้นิพนธ์ ให้ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) โดยผู้นิพนธ์หลักต้องเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
5. ให้มีบทคัดย่อทุกประเภทบทความ และคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ บทความที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งชื่อ นามสกุล คุณวุฒิ และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคนเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
6. กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ต้องระบุในต้นฉบับด้วยว่าได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (ethic committee) ให้ดำเนินการวิจัยได้ พร้อมแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)
7. บทความทุกประเภทรวมทั้งนิพนธ์ต้นฉบับที่ได้รับทุนสนับสนุน ให้ระบุแหล่งเงินทุนไว้ด้วย และผู้นิพนธ์ต้องเปิดเผยว่ามีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
8. เอกสารอ้างอิง ให้เขียนตามแบบ Vancouver และเรียงลำดับด้วยเลขตามให้อ้างอิงในเนื้อเรื่อง รูปภาพ ตาราง ไดอะแกรม ที่ไม่ได้เขียนขึ้นเอง ให้อ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

รูปแบบของบทความ

1. **นิพนธ์ต้นฉบับ (original article):** เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยแล้ว ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4 เนื้อเรื่องเขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ก็ได้ รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- บทคัดย่อ: เขียนทั้งภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ ในบทคัดย่อแสดงหัวข้อย่อย ได้แก่

- o ความเป็นมา (Background)

- o วัตถุประสงค์ (Objectives)

- o วิธีวิจัย (Method)

- o ผลการวิจัย (Results)

- o สรุปผล (Conclusion)

- เนื้อเรื่อง: เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ความยาวไม่เกิน 4,000 คำ ประกอบด้วยหัวข้อย่อย ได้แก่

- o บทนำ (Introduction)

- o วัตถุประสงค์ (Objectives)

- o วัสดุและวิธีการศึกษา/วิจัย (Materials and Methods) พร้อมทั้งระบุว่าได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (ethic committee) แล้ว และแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)

- o ผลการศึกษา/วิจัย (Results)

- o วิจารณ์ผล/อภิปรายผล (Discussion)

- o สรุปผลการวิจัย (Conclusion)

- o ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี) (Suggestion)

- o กิตติกรรมประกาศ และ การเปิดเผยชื่อผู้ให้ทุนวิจัย (ถ้ามี) ตลอดจนการเปิดเผยว่าผู้นิพนธ์มีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่

- o เอกสารอ้างอิง (References) ใช้แบบ Vancouver

2. **บทความรายงานผู้ป่วย (case report):** เป็นบทความที่รายงานผู้ป่วยที่เภสัชกรได้พบการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา เช่น แพ้ยา (drug allergy) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) ยาตีกัน (adverse drug interaction) เป็นต้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 4 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)

- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ความยาวไม่เกิน 1 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เกสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย
 - o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย
 - o อาการสำคัญ
 - o ผลการตรวจร่างกาย
 - o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - o ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
 - o การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล
- อภิปราย: แสดงการวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดกับผู้ป่วย การคัดเลือกการรักษา และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

3. บทความ medication safety: เป็นบทความเกี่ยวกับเหตุการณ์ความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา โดยมีการทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียง และการแก้ไข/ป้องกันเหตุการณ์ที่เกิดความไม่ปลอดภัยนั้น เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย อันจะนำไปสู่ความปลอดภัยทางยา (medication safety) ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้พิมพ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เกสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียง และอาการที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา และกลไกการเกิดอาการนั้น
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย
 - o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
 - o อาการ/เหตุการณ์ที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น
 - o ผลการตรวจร่างกาย
 - o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - o การรักษา/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- อภิปราย: แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดกับผู้ป่วยนั้น การคัดเลือกการรักษา/การจัดการแก้ไข และ

สรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

4. บทความพิษวิทยา: เป็นบทความเกี่ยวกับอาการ/เหตุการณ์ที่เกิดจากการได้รับพิษจากยา สารพิษ พิษพิษ หรือสัตว์พิษ โดยมีการทบทวนความรู้ด้านพิษวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ และอาการพิษ ของยา สารพิษ พิษพิษ หรือ สัตว์พิษ เหล่านั้น ตลอดจนการแก้ไขเหตุการณ์ที่เกิดความเป็นพิษนั้น เพื่อให้ความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย เพื่อแก้ไขภาวะพิษ (toxicity) ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ พิษพิษ สัตว์พิษ และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- บทนำ: ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อทางพิษวิทยาของ ยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือ พิษพิษ อาการพิษ และกลไกการเกิดพิษ
- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย

- o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการได้รับยา สารพิษ พิษพิษ หรือสัตว์พิษ
- o อาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ
- o ผลการตรวจร่างกาย
- o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- o การรักษา และการแก้พิษ/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- อภิปราย: แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดกับผู้ป่วยนั้น การคัดเลือกการรักษา และการแก้พิษ/การจัดการ

แก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

5. บทความโรคและยา เป็นบทความปริทัศน์ (review article): ที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทาง วิชาการหรืองานวิจัย ของยาที่มีการจำหน่ายในประเทศไทย แล้วนำมาอธิบาย หรือเปรียบเทียบคุณสมบัติของยา โดย ผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ของผู้เขียน ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อโรค ชื่อยา และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ

- บทนำ: แสดงข้อมูลอย่างย่อของโรค สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา กลุ่มยาที่ใช้ ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายาที่ต้องการเขียน

- เนื้อเรื่อง: แสดงข้อมูลยา ประกอบด้วย

- o ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา)
- o เกสซ์พลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย)
- o เกสซ์จลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา)
- o ปฏิกิริยาระหว่างยา
- o การศึกษาทางคลินิก
- o ข้อบ่งใช้
- o คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา
- o ขนาดยาและวิธีการให้ยา (ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง)
- o อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ
- o ข้อห้ามใช้ (ข้อห้ามใช้ในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร)
- o อื่นๆ เช่น การเก็บรักษายา การละลายยา ความคงตัวหลังการเปิดใช้หรือหลังการละลายยา

- บทเปรียบเทียบ: แสดงการวิเคราะห์เปรียบเทียบยาที่ผู้เขียนต้องการเขียนกับยาอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน/ต่างกลุ่ม
ในประเด็นที่ผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์ได้ โดยผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์

- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

6. บทความปริทัศน์ (review article): เป็นบทความที่เรียบเรียงขึ้นใหม่จากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัยของตนเองหรือของผู้อื่น แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ขึ้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง: ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)

- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ

- เนื้อเรื่อง: ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา อภิปรายและข้อเสนอแนะที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน

- บทสรุป: ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์

- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

7. บทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE): เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ความรู้ใหม่

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- ชื่อเรื่อง

- ชื่อผู้นิพนธ์: ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) และสังกัด ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก

- บทคัดย่อ พร้อม คำสำคัญ
- วัตถุประสงค์
- เนื้อเรื่อง ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา บทสรุป
- เอกสารอ้างอิง ใช้แบบ Vancouver
- แบบทดสอบ 4 ตัวเลือก จำนวน 15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

การเขียนเอกสารอ้างอิง (References)

ในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลข (ใช้เลขอารบิก) ที่เป็นตัวยกขึ้น เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบทนำเรื่อยไปจนจบบทความ และเขียนเรียงเอกสารอ้างอิงตามแบบ Vancouver

1. การอ้างอิงบทความประเภทวารสาร ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคน (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database). ปี ค.ศ. หรือ พ.ศ. ที่พิมพ์;ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า ดังตัวอย่าง

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005;200(6):869-75.

น้องเล็ก คุณวรดิศัย, แสง วชิระชนกิจ, วีระ ดุลย์สุประภา, ธมลวรรณ นันทา, ธรรมฤทธิ์ สีนธสุกุล. การประเมินการตรวจติดตามการใช้ยาเทียมในผู้ป่วยจิตเวช โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2558;26(1):9-19.

2. การอ้างอิงบทความประเภทวารสารอิเล็กทรอนิกส์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์ (ถ้ามีมากกว่า 6 ชื่อ ใส่ 6 ชื่อแรก ตามด้วย et al). ชื่อบทความ. ชื่อวารสาร (ดูจาก Pubmed Journals Database)[อินเทอร์เน็ต]. ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี [สืบค้นเมื่อวันเดือนปี];ปีที่(ฉบับที่):เลขหน้า. สืบค้นจาก: URL DOI ดังตัวอย่าง

Kanneganti P, Harris JD, Brophy RH, Carey JL, Lattermann C, Flanigan DC. The effect of smoking on ligament and cartilage surgery in the knee: a systematic review. Am J Sports Med [Internet]. 2012 Dec [cited 2013 Feb 19];40(12):2872-8. Available from: <http://ajs.sagepub.com/content/40/12/2872> DOI: 10.1177/0363546512458223.

3. การอ้างอิงหนังสือ ตำรา

3.1 ถ้าอ้างอิงทั้งเล่ม ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้นิพนธ์. ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (edition). เมือง/จังหวัดที่พิมพ์: สำนักพิมพ์, ปีที่พิมพ์: จำนวนหน้า ดังตัวอย่าง

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

3.2 ถ้าเป็นบทความในหนังสือตำรา ให้เขียนเรียงลำดับดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์. ชื่อบท. ใน: ชื่อบรรณาธิการ. ชื่อหนังสือ. ครั้งที่พิมพ์ (edition). เมือง/จังหวัดที่พิมพ์: สำนักพิมพ์, ปีที่พิมพ์: เลขหน้าของบท. ดังตัวอย่าง

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press;1976. p. 165-78.

4. การอ้างอิงเว็บไซต์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์/หน่วยงาน. ชื่อบทความ [อินเทอร์เน็ต]. ชื่อเมือง: ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น; ปีที่พิมพ์ พร้อมวันที่และเดือน หากมี [สืบค้นเมื่อวันเดือนปี]. สืบค้นจาก: URL ดังตัวอย่าง

Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; updated 2012 June 15; [cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/>

5. การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์. ชื่อวิทยานิพนธ์ [วิทยานิพนธ์ระดับปริญญา]. จังหวัด: สถาบันการศึกษา; ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

Ritsri W. Subjective global assessment of nutritional status of medical patients at Ramathibodi Hospital [A thesis submitted in partial fulfillment of requirements for the degree of Master of Science in Pharmacy (Clinical Pharmacy)]. Bangkok: the Faculty of Graduate Studies, Mahidol University; 2002.

6. การอ้างอิงรายงาน ให้เขียนเรียงลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้เขียนรายงาน/หน่วยงาน. ชื่อรายงาน. ชื่อเมือง: ชื่อหน่วยงานที่ตีพิมพ์รายงาน; วัน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พฤษภาคม 2547.

Rowe IL, Carson NE. Medical manpower in Victoria. East Bentleigh (AU): Monash University, Department of Community Practice; 1981. 35 p. Report No.: 4.

แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณาลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท () นิพนธ์ต้นฉบับ () บทความรายผู้ป่วย (case report)
() บทความ Medication Safety () บทความพิษวิทยา
() บทความโรคและยา () บทความปริทัศน์
() บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ให้ระบุทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

(ไทย).....

(อังกฤษ).....

ชื่อเรื่องอย่างย่อ (ใช้ภาษาตามเนื้อเรื่อง).....

ชื่อ-สกุล ผู้นิพนธ์/คณะผู้นิพนธ์ (กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ให้ระบุทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

(ไทย).....

(อังกฤษ).....

ชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) (กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ให้ระบุทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

(ไทย).....

(อังกฤษ).....

หมายเลขสมาชิกสมาคมฯ ของผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ของผู้นิพนธ์หลัก.....

โทรศัพท์.....e-mail address.....

- ข้าพเจ้าขอรับรองว่า () บทความนี้เป็นผลงานของข้าพเจ้า หรือ เป็นผลงานร่วมของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงาน
ตามชื่อที่ระบุในบทความ
() บทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำไปเพื่อพิจารณาตีพิมพ์
ในวารสารอื่นภายใน 90 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้
() ได้จัดทำบทความที่มีรูปแบบการเขียนตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสาร

ลงนาม.....

()

ผู้นิพนธ์หลัก

วัน/เดือน/ปี.....

*บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน และจะได้รับการประเมินจากผู้ทรงคุณวุฒิต่อไป





ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....

หมายเลขบัตรประชาชน.....

เกิดวันที่.....เดือน..... พ.ศ..... อายุ.....ปี

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ.....จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ.....

ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail address.....

ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....

ต้องการให้ส่งเอกสารที่ ☐ บ้าน ☐ ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่.....

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น ☐ เงินสด

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57

เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงเทพ สาขาลุมพินี

เลขที่ 124-4-32953-6 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ.....ผู้สมัคร

(.....) ตัวบรรจง

วันที่.....

หมายเหตุ: ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงชื่อ/ที่อยู่ของสมาชิก โปรดแจ้งสมาคมฯ โทร. 0-2249-9333 Fax. 0-2249-9331



การประเมินค่าตอบแทนเภสัชกรของกระทรวงสาธารณสุข

นภวรรณ เจียรพิรพงศ์, ว.ทม. (เภสัชวิทยา)*; วรนัดดา ศรีสุพรรณ, ภ.ม.**

นภวรรณ เจียรพิรพงศ์, วรนัดดา ศรีสุพรรณ. การประเมินค่าตอบแทนเภสัชกรของกระทรวงสาธารณสุข. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2563;30(1):15-25.

ความเป็นมา: การขาดแคลนและการกระจายตัวที่ไม่เหมาะสมของบุคลากรทางการแพทย์เป็นปัญหาของกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงฯได้แก้ไขปัญหาด้วยการออกระเบียบจ่ายค่าตอบแทนที่มีความหลากหลาย ส่งผลให้มีค่าตอบแทนแตกต่างกันแต่ละวิชาชีพ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการประเมินผลของระบบค่าตอบแทนต่อการปฏิบัติงานเภสัชกรของกระทรวงสาธารณสุข

วิธีวิจัย: ใช้วิธีการศึกษาเชิงคุณภาพโดยการสนทนากลุ่มกับเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลประจำจังหวัดและเภสัชกรประจำโรงพยาบาลชุมชน โดยเลือกโรงพยาบาลในกลุ่ม 8 จังหวัดกระจายในแต่ละภาค ได้แก่ ชัยนาท กาฬสินธุ์ ตรัง บัตตานี บุรีรัมย์ ชลบุรี ลำปาง และตาก ช่วงเวลาระหว่างเดือน มิถุนายน - ตุลาคม ปี พ.ศ. 2558 ให้ความสนใจ 3 ตัวชี้วัด คือ ผลของการจ่ายค่าตอบแทนต่อประสิทธิภาพการทำงาน ความเป็นธรรมของการจ่ายค่าตอบแทนทั้งระหว่างและในวิชาชีพ และความสามารถรักษากำลังคนให้อยู่ในระบบสาธารณสุข

ผลการวิจัย: การศึกษาพบว่าเงินตอบแทนไม่ปฏิบัติเวชาส่งผลต่อประสิทธิภาพ ในขณะที่เงินประเภทอื่นไม่มีผลต่อประสิทธิภาพ พบความไม่เป็นธรรมระหว่างวิชาชีพในทุกค่าตอบแทน และพบว่าการจ่ายตามภาระงานสะท้อนความเป็นธรรมในวิชาชีพได้ดี แต่ระบบการเก็บข้อมูลภาระงานยังมีความยุ่งยากและก่อให้เกิดภาระงานเพิ่ม ค่าตอบแทนไม่ใช่ปัจจัยหลักที่ทำให้กำลังคนอยู่ในระบบ ยังมีปัจจัยอื่นเช่นระบบสวัสดิการที่สามารถรักษากำลังคนให้อยู่ในระบบกระทรวงสาธารณสุข

สรุปผล: ระบบค่าตอบแทนกำลังคนด้านเภสัชกรรมมีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานและมีผลบางส่วนต่อความคงอยู่ในระบบสาธารณสุข ในขณะที่พบความไม่เป็นธรรมด้านค่าตอบแทนระหว่างวิชาชีพ

คำสำคัญ: ค่าตอบแทนเภสัชกร กระทรวงสาธารณสุข

*กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก

**กองบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข

ผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) e-mail: napawanka@gmail.com

Jeanpeerapong N, Srisuphan V. The Evaluation of Payment for Pharmacists in the Ministry of Public Health. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2020;30(1):15-25.

Background: Shortage and misdistribution of health personnel are problems of the Ministry of Public Health. The Ministry has solved the problems by issuing regulation of payment. But it causes different payment in each profession.

Objective: To study the outcomes of evaluation payment system for pharmacists in the Ministry of Public Health.

Method: Qualitative research was performed as focus group with pharmacists who work in provincial hospitals and community hospitals. The hospitals were selected from eight provinces representing all regional area including Chinad, Kalasin, Trung, Pattanee, Burirum, Chonburi, Lampang, and Tak. The research was performed during June – October 2015, with a focus on three indicators including the result of payment upon the efficacy of work, the equity of payment between professional and within professional, and the ability to engage personnel in public health system.

Results: The payment of not-practice outside hospital had an impact upon efficacy meanwhile other types of payment had no impact upon efficacy. Non-equity of payment had been found between professional and workload payment reflecting fairness of professional. However, collection system of workload was complicated resulting in burden of job. Payment was not the main factor to engage personnel in public health system. There were other factors, such as a welfare system that could engage manpower in the Ministry of Public Health.

Conclusion: Payment system for pharmacist had impact on efficacy and partly impact upon the engagement in public health system meanwhile an unfair payment between professional was found.

Keywords: Payment of Pharmacist, Ministry of Public Health

บทนำ

ความขาดแคลนบุคลากรทางด้านสาธารณสุขเป็นปัญหาที่เกิดขึ้นในประเทศที่กำลังพัฒนาทั่วโลก¹ สำหรับประเทศไทยพบสัดส่วนของเภสัชกรในกระทรวงสาธารณสุขต่อประชากร 1:7,640 จากความต้องการเภสัชกรเพื่อปฏิบัติงานตามมาตรฐานต่อประชากร 1:3,559

เมื่อวิเคราะห์กำลังคนด้วยวิธี full time equivalent (FTE) ของกระทรวงสาธารณสุข พบความต้องการเภสัชกรที่คำนวณตาม FTE ต้องการ 23,136 คน เมื่อเทียบกับจำนวนที่มีอยู่จริงในโรงพยาบาล 11,269 คน² แสดงให้เห็นว่าโดยหลักการควรเพิ่มกำลังคนเภสัชกรเพื่อให้ปฏิบัติงานได้ตามภาระงานที่มีอยู่ แต่สืบเนื่องจากนโยบายรัฐบาล

ในการจำกัดขนาดกำลังคนภาครัฐ ทำให้บุคลากรที่ปฏิบัติงานในกระทรวงสาธารณสุขได้รับผลกระทบเนื่องจากมีภาระงานบริการตลอด 24 ชั่วโมงและเป็นภาระงานที่หนักต่างจากข้าราชการกระทรวงอื่น อาจทำให้ปฏิบัติงานด้านการพัฒนาได้อย่างไม่เต็มศักยภาพ และด้วยความจำกัดทรัพยากรทางด้านเครื่องมือและอุปกรณ์ซึ่งต้องใช้งบประมาณรัฐในการจัดหา³ ยิ่งทำให้ปัญหาการขาดแคลนบุคลากรสาธารณสุขทวีคูณ

กระทรวงสาธารณสุขได้บริหารจัดการด้านกำลังคน ที่มีปัญหาทั้งเรื่องการขาดแคลนและการกระจายตัวที่ไม่เหมาะสมเพื่อให้มีบุคลากรคงอยู่ในพื้นที่ขาดแคลนและทุรกันดาร หรือในพื้นที่ที่มีภาระงานมากด้วยการออกระเบียบเรื่องค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่หลายฉบับเพื่อแก้ไขปัญหาและช่วยธำรงรักษามูลค่าการให้คงอยู่ รวมถึงการกระจายตัวของบุคลากรที่เหมาะสม เนื่องจากแรงจูงใจในการทำงานเป็นกระบวนการที่ก่อให้เกิดการขับเคลื่อนงานด้วยความตั้งใจตามทิศทางการดำเนินงานที่ได้ตั้งเป้าไว้ รวมถึงการดำรงอยู่และพัฒนาวิชาชีพให้เจริญก้าวหน้า ค่าตอบแทนเป็นปัจจัยส่วนหนึ่งที่สำคัญต่อแรงจูงใจในการทำงาน⁴ แต่ระเบียบที่ออกมานั้นมีอัตราการจ่ายค่าตอบแทนหลายประเภทแตกต่างกันในแต่ละวิชาชีพ อีกทั้งยังแตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล เช่น ระเบียบการจ่ายค่าตอบแทนการปฏิบัติงานนอกเวลาราชการ เปิดโอกาสให้กำหนดจ่ายค่าตอบแทนมากหรือน้อยตามสภาพปัญหาของโรงพยาบาล ส่งผลให้มีภาระในการจ่ายค่าตอบแทนเพิ่มสูงขึ้น จากข้อจำกัดด้านทรัพยากรดังกล่าว แม้ว่าการจ่ายค่าตอบแทนแก่เภสัชกรในกระทรวงสาธารณสุขสามารถส่งผลต่อประสิทธิภาพของระบบกลไกทางด้านสาธารณสุขอย่างมีนัยสำคัญ⁵ แต่อย่างไรก็ตาม เพื่อการพัฒนาระบบการจ่ายเงินค่าตอบแทน ควรต้องประเมินประสิทธิภาพตลอดจนความเป็นธรรมของระบบการจ่ายค่าตอบแทน เช่น ความเหลื่อมล้ำของค่าตอบแทนระหว่างวิชาชีพ ความเหลื่อม

ล้ำของค่าตอบแทนในวิชาชีพเดียวกันแต่ต่างพื้นที่หรือผลที่ได้รับจากระบบค่าตอบแทน เช่น ค่าเสียโอกาสที่ต้องไปอยู่ในพื้นที่ห่างไกล สิ่งเหล่านี้ทำให้เภสัชกรกระจายตัวไปอยู่ในพื้นที่ห่างไกลหรือทุรกันดารหรือไม่ และสามารถรักษาเภสัชกรให้อยู่ในระบบได้หรือไม่

การจ่ายค่าตอบแทนกำลังคนด้านสาธารณสุขของประเทศไทยมีประกาศทั้งหมด 9 ฉบับในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา ซึ่งในปี พ.ศ. 2544 มีประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 1 ประกาศฉบับนี้ได้กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนวนโยบายของกระทรวงสาธารณสุข มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทนประเภทต่างๆ ให้เป็นฉบับเดียว ได้เพิ่มเติมและปรับปรุงอีกหลายฉบับรวมถึงยกเลิกหลายฉบับ ปัจจุบันใช้หลักเกณฑ์ฯ ฉบับที่ 2 เรื่องการจ่ายเงินพิเศษกรณีไม่ทำเวชปฏิบัติส่วนตัวและหรือปฏิบัติงานในโรงพยาบาลเอกชน (เงินไม่ปฏิบัติเวชฯ) ฉบับที่ 5 เรื่องการจ่ายเงินตอบแทนนอกเวลาราชการ (OT) ที่ใช้ในโรงพยาบาลทุกระดับ หลักเกณฑ์ฯ ฉบับที่ 4, 6, 7, 8 ซึ่งกำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน ค่าเบี้ยเลี้ยงเหมาจ่าย สำหรับเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานในหน่วยบริการ พื้นที่เฉพาะ พื้นที่ชุมชนทุรกันดาร มีเจตนารมณ์ในการจ่ายเงินค่าตอบแทนเพื่อเป็นการชดเชยค่าเสียโอกาสในการดำรงชีวิตที่สะดวกสบายสามารถแสวงหารายได้จากการประกอบวิชาชีพและมีแรงจูงใจให้เจ้าหน้าที่ที่จำเป็นต้องปฏิบัติงานในหน่วยบริการที่ยังมีปัญหาสภาพความไม่พร้อมสมบูรณ์ของทรัพยากรและสิ่งสนับสนุนการปฏิบัติงานอย่างเต็มศักยภาพ และหลักเกณฑ์ฯ ฉบับที่ 9 กำหนดค่าตอบแทนตามผลการปฏิบัติงาน (Pay-for-Performance, P4P) ในหน่วยงานโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป มีเจตนารมณ์เพื่อเป็นการจ่ายเงินค่า

ตอบแทนให้แก่เจ้าหน้าที่เพิ่มเติมตามภาระงานและปริมาณงานที่เกิดขึ้นจริงที่เกินกว่าปริมาณภาระงานปกติตามเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดไว้ เพื่อกระตุ้นให้เกิดประสิทธิภาพในการดำเนินงาน โดยให้เป็นไปตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่องรายละเอียดการดำเนินการจ่ายเงินค่าตอบแทนตามผลการปฏิบัติงานและแนวทางการจ่ายเงินค่าตอบแทนตามผลการปฏิบัติงาน⁶⁻¹³

นอกเหนือจากประกาศระเบียบกระทรวงสาธารณสุขที่กำหนดหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน ทั้ง 9 ฉบับแล้วยังมีค่าตอบแทนกำลังคนด้านสาธารณสุขตามมติคณะรัฐมนตรีวันที่ 3 พฤษภาคม 2548 คือ ค่าตอบแทนเพิ่มสำหรับตำแหน่งที่มีเหตุพิเศษของผู้ปฏิบัติงานด้านการสาธารณสุข (พ.ต.ส.) โดยใช้เงินงบประมาณจ่ายค่าตอบแทนในส่วนนี้ ซึ่งค่าตอบแทน พ.ต.ส. แตกต่างกันในแต่ละวิชาชีพ และในวิชาชีพเดียวกันยังแตกต่างกันตามลักษณะงานที่ปฏิบัติ¹⁴

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของงานวิจัย การประเมินระบบค่าตอบแทนกำลังคนด้านสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุข เพื่อศึกษาว่าระบบการจ่ายค่าตอบแทนกำลังคนเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการจ่ายค่าตอบแทนหรือไม่ โดยใช้วิธีการทั้งเชิงปริมาณและเชิงคุณภาพ ในการศึกษาเชิงปริมาณจะทำการวัดประสิทธิภาพการให้บริการและภาระงาน ผ่านตัวชี้วัดหลักๆ คือ จำนวนวันนอนของผู้ป่วย ปริมาณผู้ป่วยใน ประสิทธิภาพเตียง ซึ่งหมายถึงจำนวนวันนอนของแต่ละโรงพยาบาลหารด้วยจำนวนวันนอนแต่ละ DRG (disease related group หมายถึง การจัดกลุ่มโรคผู้ป่วยในอย่างง่าย เพื่อหาต้นทุนการรักษา) ค่าดัชนี CMI (case mix index) ซึ่งหมายถึง การแสดงศักยภาพในการรักษาผู้ป่วยใน (หามาจากค่าเฉลี่ยของการใช้ทรัพยากรในการรักษาผู้ป่วยตาม DRG นั้นที่ปรับวันนอนแล้วหารด้วยจำนวนผู้ป่วยในที่กำหนดทั้งหมด) อัตราส่วนการผ่าตัดต่อจำนวนคนไข้ใน เพื่อ

ชี้วัดพัฒนาการของโรงพยาบาลในกลุ่มตัวอย่างจากฐานข้อมูล DRG ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 – 2557 สำหรับการศึกษาเชิงคุณภาพจะทำการอภิปรายกลุ่ม (focus group) ในแต่ละวิชาชีพ ได้แก่ แพทย์ ทันตแพทย์ เภสัชกร โรงพยาบาล และเทคนิคการแพทย์ โดยให้ความสนใจ 3 ตัวชี้วัด คือ ผลของการจ่ายค่าตอบแทนต่อประสิทธิภาพการทำงาน ความเป็นธรรมของการจ่ายค่าตอบแทนทั้งระหว่างและในวิชาชีพ และผลของการจ่ายค่าตอบแทนในการรักษากำลังคนให้อยู่ในระบบสาธารณสุข ทั้งนี้ได้นำเสนอโดยการศึกษาเชิงคุณภาพเฉพาะวิชาชีพเภสัชกรเพื่อตอบคำถามที่เชิงปริมาณไม่สามารถตอบได้ในทุกวิชาชีพหลักของกระทรวงสาธารณสุข

วัตถุประสงค์

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของระบบค่าตอบแทนเภสัชกรของกระทรวงสาธารณสุข ทุกฉบับที่จ่ายค่าตอบแทนในปัจจุบันว่าเป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการจ่ายค่าตอบแทนหรือไม่จากมุมมองของเภสัชกรโรงพยาบาล

วิธีการศึกษา

ใช้วิธีการศึกษาเชิงคุณภาพโดยการสนทนากลุ่ม (focus group discussion) เพื่อค้นหาคำอธิบายถึงผลกระทบของระบบค่าตอบแทนเภสัชกร โดยกลุ่มตัวอย่างผู้ให้ข้อมูลคือเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานในหน่วยงานสังกัดกระทรวงสาธารณสุข เพื่อเป็นตัวแทนจาก 4 ภาค ภาคละ 2 จังหวัด คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบจำเพาะเจาะจงโดยมีเกณฑ์การเลือกจังหวัดกลุ่มตัวอย่างที่มีความหลากหลายของลักษณะประชากร และบริบทอื่นๆ ครอบคลุมทุกลักษณะของโรงพยาบาล เช่น พื้นที่ 3 จังหวัดชายแดนภาคใต้ พื้นที่เศรษฐกิจพิเศษ เป็นต้น ด้วยเกณฑ์คัดเลือกพื้นที่ดังกล่าว ได้คัดเลือก 8 จังหวัด ได้แก่ ชัยนาท กาฬสินธุ์ ตรัง ปัตตานี บุรีรัมย์ ชลบุรี ลำปาง และตาก

เภสัชกรผู้เข้าร่วมให้ข้อมูลในการสนทนากลุ่ม คือ เภสัชกรที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลประจำจังหวัด และโรงพยาบาลชุมชนที่ได้รับการคัดเลือกโดยเภสัชกรจากสำนักงานสาธารณสุขในจังหวัดนั้นๆ

ช่วงเวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูล คือ ระหว่างเดือน มิถุนายน - ตุลาคม ปี พ.ศ. 2558 ให้ความสนใจ 3 ตัวชี้วัด คือ ผลของการจ่ายค่าตอบแทนต่อประสิทธิภาพการทำงาน ความเป็นธรรมของการจ่ายค่าตอบแทนทั้งระหว่างและในวิชาชีพ และผลของการจ่ายค่าตอบแทนต่อความสามารถรักษากำลังคนให้อยู่ในระบบสาธารณสุข ซึ่งก่อนการดำเนินการวิจัยได้ทดสอบเครื่องมือกับเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและเภสัชกรในจังหวัดนครสวรรค์ ข้อคำถามได้ทดสอบความตรงเชิงเนื้อหา (content validity) จากนั้นทำการวิจัยใน 8 จังหวัด ทำการสัมภาษณ์ตัวแทนเภสัชกรโรงพยาบาลจังหวัดและโรงพยาบาลชุมชนที่โรงพยาบาลประจำจังหวัดในจังหวัดที่คัดเลือก ในการสนทนากลุ่มเภสัชกรผู้ให้ข้อมูลร่วมกันตอบข้อคำถามและให้สัมภาษณ์ ผู้วิจัยได้บันทึกบทสนทนา การสัมภาษณ์แบ่งตามกลุ่มวิชาชีพกลุ่มละประมาณ 10 - 12 คน ใช้เวลาสัมภาษณ์ประมาณ 3 ชั่วโมง ภายหลังจากการสนทนากลุ่มนำมาถอดความและวิเคราะห์ข้อมูล (content analysis) อนึ่ง งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตามหนังสือรับรองเลขที่ IRB 37/58 ลงวันที่ 30 มีนาคม 2558

ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการสัมภาษณ์เป็นเภสัชกรที่ปฏิบัติงานอยู่ในโรงพยาบาลจังหวัดระดับตติยภูมิและทุติยภูมิ และโรงพยาบาลชุมชนระดับทุติยภูมิและปฐมภูมิในจังหวัดเดียวกัน ทั้งหมด 8 จังหวัด มีผู้เข้าร่วมการศึกษารวม 94 คนเป็นเภสัชกรปฏิบัติงานในโรงพยาบาลประจำจังหวัด 34 คน โรงพยาบาลชุมชน 60 คน ทั้งในระดับ

หัวหน้างานและในระดับปฏิบัติการ มีค่าตอบแทนเฉลี่ยที่ 41,784 บาท ค่าตอบแทนต่ำสุด 11,370 บาท ค่าตอบแทนสูงสุด 108,800 บาท ผู้เข้าร่วมการสัมภาษณ์มีอายุเฉลี่ย 35 ปี ผลการศึกษาพบว่าค่าตอบแทนกำลังคนเภสัชกรในโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุขมีความหลากหลาย การจ่ายค่าตอบแทนอ้างอิงระเบียบการจ่ายค่าตอบแทนหลายประเภท ได้แก่ ระเบียบของสำนักงานข้าราชการพลเรือน (ก.พ.) ระเบียบกระทรวงการคลัง และระเบียบกระทรวงสาธารณสุข จำแนกได้ดังนี้

1. ค่าตอบแทนประเภทคงที่แบบรายเดือน

1.1 เงินเดือน และเงินประจำตำแหน่ง

1.2 เงินเพิ่มเติมตามเงื่อนไขพิเศษต่างๆ

จ่ายเป็นรายเดือน เช่น ค่าตอบแทนการปฏิบัติหน้าที่ในพื้นที่ 3 จังหวัดชายแดนภาคใต้ เบี้ยเลี้ยงเหมาจ่าย (4,000 - 16,000 บาท) เงินเพิ่มพิเศษกรณีไม่ทำเวชปฏิบัติส่วนตัว (5,000 บาท) ค่าตอบแทนสำหรับตำแหน่งที่มีเหตุพิเศษของผู้ปฏิบัติงานด้านการสาธารณสุข (พ.ต.ส.) (1,000 - 3,000 บาท)

2. การจ่ายคงที่ตามเวลาการทำงาน

เป็นค่าตอบแทนที่จ่ายเพิ่มเติมสำหรับระยะเวลาการปฏิบัติงาน ได้แก่ ค่าตอบแทนการปฏิบัติงานนอกเวลาราชการ (OT) ค่าตอบแทนการปฏิบัติงานนอกเวลาราชการ เวรบาย ดึก ในอัตรา 8 ชั่วโมงต่อ 720 บาท

3. การจ่ายเพิ่มตามภาระงาน

เป็นค่าตอบแทนที่จ่ายเพิ่มเติมตามปริมาณงาน (workload) คือ ค่าตอบแทนที่จ่ายเพิ่มเติมให้นอกเหนือจากค่าตอบแทนอื่น โดยจ่ายตามปริมาณงานที่เกิดขึ้นเรียกว่าค่าตอบแทนตามผลการปฏิบัติงาน (pay for performance, P4P)

4. ค่าตอบแทนอื่น ๆ เช่น ค่าเล่าเรียนบุตร ค่ารักษาพยาบาล ค่าเช่าบ้าน

ความคิดเห็นเรื่องคำตอบแทน

จากการสนทนากลุ่ม ได้ความคิดเห็นเรื่องคำตอบแทนที่วิเคราะห์และสรุปที่สามารถแบ่งเป็น 3 ด้าน ได้แก่ ด้านประสิทธิภาพ ด้านความเป็นธรรม และด้านการคงอยู่ในระบบ ดังนี้

1. ความคิดเห็นด้านประสิทธิภาพ

1.1 การจ่ายค่าง่ายรายเดือน เภสัชกรผู้ให้ข้อมูลมีความเห็นว่าเงินตอบแทน ตามประกาศกระทรวงฯ ฉบับที่ 2 เรื่องคำตอบแทนเงินพิเศษกรณีไม่ทำเวชปฏิบัติส่วนตัวหรือปฏิบัติงานในโรงพยาบาลเอกชน (เงินไม่ทำเวชฯ) ส่งผลตรงตามวัตถุประสงค์ กล่าวคือ เมื่อได้รับเงินส่วนนี้ทำให้บุคลากรไม่ทำงานภายนอก ไม่ไปรับงานเอกชน ไม่เปิดร้านขายยาทำให้มีเวลาทุ่มเทการทำงานให้กับโรงพยาบาลมากขึ้น ประสิทธิภาพเกิดจากตรงนี้

“เงินที่มีผลจริง ๆ คือ เงินไม่ทำเวชฯ ตรงตามวัตถุประสงค์ทำให้เราไม่ต้องไปเปิดร้านยา ทำให้เราทุ่มเทกับงานได้มาก” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

“เงินก้อนที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการบริหารจัดการคนที่มีอยู่ใน ร.พ.ช. งานเภสัชกรรมทั้งนอกและในโรงพยาบาล น้อยไม่ได้รับ 5,000 บาท จะไปทำงานข้างนอก เวลาจัดตารางเวร อัตราค่าจ้างคนที่เหลืออยู่ก็จะน้อยลงต้องทำงานหนักมากขึ้น” (เภสัชกร ระดับหัวหน้างาน)

เนื่องจากเป็นคำตอบแทนที่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานจริง ผู้ให้ข้อมูลจึงให้ความเห็นเพิ่มเติมว่าคำตอบแทนส่วนนี้น่าจะพิจารณาให้เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากไม่ได้รับมานานแล้ว แต่เป็นห่วงผลกระทบต่อร้านยาเนื่องจากจะส่งผลให้เภสัชกรที่ปฏิบัติงานอยู่ร้านยาเรียกร้องคำตอบแทนเพิ่มขึ้น

ในส่วนของคำตอบแทนเงินเพิ่มพิเศษสำหรับตำแหน่งที่มีเหตุผลพิเศษของผู้ปฏิบัติงานด้านการสาธารณสุข (พ.ต.ส.) เภสัชกรผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่ให้ความเห็นว่าไม่ได้

ส่งผลต่อประสิทธิภาพงานอย่างชัดเจน เพราะมีความคิดเห็นว่าทุกคนทำงานเต็มที่อยู่แล้ว แต่คำตอบแทนส่วนนี้มีผลต่อการจูงใจเภสัชกรให้ปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยง เพราะ พ.ต.ส.จ่ายตามความเสี่ยง ดังนั้นการจ่ายเงิน พ.ต.ส.ถือว่ายังไม่มีความด้านประสิทธิภาพ

“ผมทำงานเคมีบำบัดไม่ใช่เพราะเงิน 1,500 บาทต่อเดือน เงินนี้ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพ ไม่มีผลจูงใจผมเลย ไม่คุ้มค่าด้วยประการใดๆ ทั้งสิ้น” (เภสัชกรระดับปฏิบัติการ)

สำหรับเบี้ยเลี้ยงเหมาจ่ายที่ได้รับประจำในจำนวนเงินเท่ากันทุกเดือนโดยไม่ได้ขึ้นอยู่กับภาระงาน ไม่มีผลด้านประสิทธิภาพการทำงาน แต่มีผลจูงใจให้คนทำงานอยู่ในพื้นที่ห่างไกลมากกว่า

“เบี้ยเลี้ยงเหมาจ่าย จุดประสงค์เพื่อสร้างแรงจูงใจให้คนอยู่ใน ร.พ.ช. วิชาชีพเภสัชอาจจะไม่ค่อยเห็นผลเรื่องประสิทธิภาพการทำงาน” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

1.2 การจ่ายค่าง่ายตามเวลาการทำงาน (OT) เนื่องจากอัตราค่าตอบแทน OT มีอัตรา 720 บาทต่อ 8 ชั่วโมง มีความเห็นว่าทุกคนทำงานกันตามหน้าที่จำเป็นต้องมีเภสัชกรอยู่นอกเวลาราชการ ด้วยมีภาระงานที่หนักมากและเป็นภาระงานที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากปริมาณผู้ป่วยเพิ่มขึ้นขณะที่เจ้าหน้าที่ขึ้นเวรไม่เต็มจำนวนเท่าเวลาปกติและมีงานที่ต้องใช้ทักษะและวิชาการเพิ่มขึ้น เช่น งานประเมินผู้ป่วยป่วยแพ้ยาหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งเห็นว่าการจ่ายเงินเพียง 720 บาทไม่สร้างแรงจูงใจให้บุคลากรมาอยู่ปฏิบัติงาน จึงไม่ส่งผลด้านประสิทธิภาพเพราะจำนวนเงินน้อยเกินไปไม่เหมาะสมกับภาระงาน การไปทำงานโรงพยาบาลเอกชนได้เงินคำตอบแทนที่มากกว่า อีกทั้งภาระงานยังน้อยกว่าแต่ได้เงินมากกว่าจึงไม่มีแรงจูงใจที่จะมาอยู่เวรนอกเวลาราชการในโรงพยาบาลรัฐ

“ภาระงานตรงนี้เพิ่มหมด อยู่เวรดูแลคนไข้

แบบนี้ก็คน คนไข้มาก็คน เรา in depth คนไข้ไปลึกเท่าไร ก็คน มันเยอะขึ้นมากเมื่อเทียบกับแต่ก่อน แต่คำตอบแทน 720 บาท เป็นคำตอบแทนของหลายปีแล้วที่เราไม่ได้ทำตรงนี้ เมื่อภาระงานเราเพิ่มขึ้นเรา count คนไข้แค่ N อย่างเดียวโดยไม่ดูว่าลงลึกมากขึ้นเท่าไร ผมว่าเราต้องปรับขึ้น” (เภสัชกร ระดับปฏิบัติการ)

1.3 การจ่ายเพิ่มตามภาระงาน (P4P) ใน เรื่องคำตอบแทนประเภทนี้มีความเห็นว่าการจ่ายแบบนี้มีหลักการที่ดี แต่การนำมาปฏิบัติจริงยังมีปัญหา พร้อมทั้งเสนอให้ปรับเปลี่ยนเพื่อให้ใช้ได้จริงอย่างมีประสิทธิภาพตามทฤษฎีแล้วควรเป็น P4P ที่จะเพิ่มประสิทธิภาพการทำงาน แต่ทางปฏิบัติจริงพบว่าไม่ได้ผลแบบนั้น บางครั้งนอกจากไม่เพิ่มประสิทธิภาพยังทำให้ประสิทธิภาพการทำงานลดลงอีกด้วย เนื่องจากการทำ P4P ในเรื่องของการเก็บข้อมูลทีละเยียดมากและเวลาทำงานเจ้าหน้าที่ก็คอยแต่จะจดภาระงานเพื่อนำไปนับแต้ม ทำให้ไม่มีสมาธิในการทำงาน โดยสรุปให้ความเห็นว่าหลักการดีแต่มีข้อด้อยคือ

1.3.1 การใช้เงินบำรุงโรงพยาบาลมาจ่ายถือเป็นจุดอ่อน ถ้าโรงพยาบาลได้อยู่ในภาวะขาดทุนไม่มีเงินบำรุงก็ไม่สามารถที่จะจ่ายได้แม้ว่าทำงานเพิ่มขึ้นหรือเท่าเดิม ต่างจากเบี้ยเลี้ยงที่จ่ายที่เป็นเงินงบประมาณที่ได้รับจัดสรร

1.3.2 วิธีคิดและการแบ่งเงินในแต่ละภาระงานที่ต้องประเมินตามจำนวนครั้งของการทำกิจกรรม (activity base) และการประเมินค่าความยุ่งยากของกิจกรรมนั้นๆ ในเวลาที่กำหนด

“P4P มันอาจจะซับซ้อน แต่มันจะมีบางอย่างไม่ตอบโจทย์ แต่ที่ชอบคือให้ตามใบสั่งยาเพราะเป็นอะไรที่ง่ายๆ มีประสิทธิผล” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

“กรณี P4P อย่างที่น้องบอกมันเป็นอะไรที่มันซับซ้อน จุกจิกต้องมานั่งเขียน ทั้งที่เรามีการวัด

ประสิทธิภาพการทำงานมีตัวชี้วัดมีอะไรที่ใช้ในการพิจารณาอัตราเงินเดือนพิจารณาขึ้นตรงนั้นมันก็มีอยู่แล้ว ทำไมเราต้องมาทำอะไรซ้ำซ้อนจนดยิบจดย่อยพวกนี้พบว่าบางประเภทบางคนมีเงินอยู่แล้วไม่เอาก็ได้ต้องมานั่งจตน์อะไรแบบไร้สาระ มันพิจารณากันตรงที่ปริมาณงานตรงการพิจารณาขึ้นเงินเดือนอยู่แล้วมันซ้อนกับ P4P มันเลยทำอะไรที่เพิ่มภาระงานเพิ่ม Workload” (เภสัชกรชาย ระดับปฏิบัติการ)

2. ความคิดเห็นด้านความเป็นธรรม (equity)

คือ การได้รับคำตอบแทนตามผลงานที่ปรากฏ ด้วยความเสมอภาคมีโอกาสดูเท่าเทียมกันหมายถึง ทำมาก ทำดีกว่า ย่อมได้รับสิ่งตอบแทนที่มากกว่า

2.1 การจ่ายคงที่รายเดือน เงินคำตอบแทนประเภทนี้เภสัชกรผู้ให้ข้อมูลทุกคนให้ความเห็นว่าไม่เป็นธรรม มีความเหลื่อมล้ำกันอยู่ทั้งในสาขาวิชาชีพเดียวกันและต่างสาขาวิชาชีพ ได้แก่ คำตอบแทนเงินพิเศษกรณีไม่ทำเวชปฏิบัติส่วนตัวหรือปฏิบัติงานในโรงพยาบาลเอกชน คำตอบแทน พ.ต.ส. และเบี้ยเลี้ยงเหมาจ่าย ผู้ให้ข้อมูลทุกคนให้ข้อมูลว่าคำตอบแทนส่วนนี้ทำให้เกิดความเหลื่อมล้ำเพราะการแบ่งความเสี่ยงทุกคนมีความเสี่ยงหมด เช่นเสี่ยงติดเชื้อโควิด แต่ไม่ได้รับเงิน พ.ต.ส.หมดทุกคน ด้วยเหตุดังกล่าวจึงทำให้เภสัชกรในวิชาชีพเดียวกันทะเลาะกัน

เมื่อเปรียบเทียบกับในวิชาชีพเภสัชกร เงินเบี้ยเลี้ยงเหมาจ่ายที่จ่ายให้กับเภสัชกรที่อยู่ต่างอำเภอมีความแตกต่างกัน แม้ว่าสำหรับผู้ที่อยู่ในพื้นที่แล้วพื้นที่ไม่ได้มีความแตกต่างกันในด้านความสะดวกในการเดินทาง และระยะเวลาในการเดินทาง เภสัชกรที่อยู่ต่างอำเภอกันได้รับเงินไม่เท่ากันทั้งที่การเดินทางสะดวก ใช้เวลาไม่ต่างกันมากในการเดินทาง

“บางครั้งการปรับพื้นที่กันดารก็ส่งผลกระทบต่อความรู้สึกของคนทำงาน เงินลดลง ซึ่งจริงๆ แล้วยังลำบาก ภาระงานเยอะเหมือนเดิมเคยได้เงินเบี้ยเลี้ยง

กันดาร 15,000 บาท ย้ายออกมายังลำบากเหมือนเดิม แต่เงินลดลง” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

“อำเภอดิดกันใต้พื้นที่กันดารกว่าเรา แต่เราไม่ได้ เภสัชกรก็เลยอยากจะไปอยู่บ้าง อำเภอก็มี turnover rate ของน้องสูงเหมือนกัน” (เภสัชกร ระดับปฏิบัติการ)

เมื่อเปรียบเทียบกับวิชาชีพแพทย์ ในส่วนของเบี้ยเลี้ยงเหมาจ่ายและเงินไม่ปฏิบัติเวช เภสัชกรผู้ให้ข้อมูลรู้สึกว่ามีค่าเหนื่อยล้ามาก มีความไม่เป็นธรรมระหว่างวิชาชีพเนื่องจากแพทย์ได้รับเงินเบี้ยเลี้ยงเหมาจ่ายจำนวนมาก

“เมื่อก่อนบอกเป็นตัวที่ให้กับคนที่มาทำงาน ร.พ.ช. แต่แพทย์ขึ้นมาเป็น 4-5 หมื่นได้อย่างไร ผมว่ามันมากไป เสนอว่าถ้าไม่เพิ่มของเภสัชกรก็ไปลดวิชาชีพอื่น” (เภสัชกร ระดับปฏิบัติการ)

“เพื่อนแพทย์จบมาพร้อมกัน หนูได้ 10,000 บาท เพื่อนได้ 50,000 บาท พยาบาลก็ยิ่งห่างจากแพทย์ และเภสัชกรมากกว่าอีกถ้าเป็นไปได้อยากให้ลด gap กว่านี้” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

“สิ่งที่ท้อใจที่สุดสำหรับผมคือความแตกต่างแบบนี้ของเงินทุกประเภท” (เภสัชกร ระดับปฏิบัติการ)

“แต่นี้เงินมันน้อยไปจนคนเค้าถามว่า เรียน 6 ปีเท่าหมอกทำไมได้ไม่เท่าหมอ ความภูมิใจมันหายไป” (เภสัชกร ระดับปฏิบัติการ)

2.2 การจ่ายค่าตอบแทนตามเวลาการทำงาน (OT)

พบว่าไม่เป็นธรรมในส่วนของภายในวิชาชีพ เภสัชกรมีความคิดเห็นว่าตนได้รับ 720 บาท ต่อเวรในขณะที่เจ้าพนักงานเภสัชกรรมได้รับ 600 บาท ต่อเวร จำนวนต่างกันที่ 120 บาท แต่ความรับผิดชอบและภาระงานแตกต่างกันมาก ให้ความเห็นว่าควรเพิ่มในส่วนนี้ให้มีความแตกต่าง อย่างน้อยเพื่อเป็นกำลังใจ และเป็นศักดิ์ศรีในวิชาชีพ และเมื่อเปรียบเทียบกับวิชาชีพโดยเทียบกับกลุ่มแพทย์ยังมีความเหลื่อมล้ำมาก เนื่องจาก OT

แพทย์ผันแปรตามจำนวนผู้ป่วยที่มารับบริการ รายละ 50 บาทยังมีจำนวนผู้ป่วยมากยิ่งได้รับค่าตอบแทนมาก ในขณะที่เภสัชกรได้ค่าตอบแทนคงที่ คือ เวิร์ด 720 บาท

“ไม่มองวิชาชีพอื่นมองแค่ลูกน้องเจ้าพนักงาน OT 600 บาท เภสัชกร 720 บาท ความรับผิดชอบเยอะมากต่างกันแค่ 120 บาท แทบไม่ต่างเลย ศักดิ์ศรีเภสัชกรอยู่ตรงไหน” (เภสัชกร ระดับปฏิบัติการ)

“หมอมารับเงินเดือนตาม workload หัวละ 50 บาท วันนั้นคนไข้ 90 คน หมอคุณด้วย 50 บาท ได้ 4,500 บาท เราได้ 720 นี่คือ ความเหลื่อมล้ำของ OT” (เภสัชกรหญิง ระดับหัวหน้างาน)

2.3 การจ่ายเพิ่มตามภาระงาน (P4P) จาก

การสัมภาษณ์พบความคิดเห็นว่ามีความไม่เป็นธรรมในเรื่องของเกณฑ์การคิดสัดส่วนเงินและไม่เป็นธรรมเพราะเงินลดลงโดยที่แพทย์ได้สัดส่วนเงิน 1 พันตแพทย์ได้สัดส่วนเงิน 0.8 ในขณะที่เภสัชกรได้สัดส่วนเงิน 0.35 เมื่อคำนวณแล้วได้ลดลงจากที่เคยได้จากประกาศกระทรวงฉบับที่ 7 ที่เคยได้ประมาณ 5,000 บาทต่อเดือน

“เราจะรู้สึกว่าเป็นธรรมเพราะเราเรียนจบ 6 ปี และงานเราซับซ้อนแต่บังเอิญเราอยู่ตรงกลางเลย ถ้าจะให้สัดส่วนเท่าแพทย์ก็คงไม่กล้าขนาดนั้น บอกไม่ได้ว่าเป็นธรรมหรือไม่ แต่ถ้าลงไปเท่าคนจบ 4 ปีเมื่อไหร่มันจะไม่เป็นธรรมทันที” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

3. ความคิดเห็นด้านการคงอยู่ในระบบ

3.1 การจ่ายค่าตอบแทนรายเดือน ค่าตอบแทน

เงินพิเศษกรณีไม่ทำเวชปฏิบัติส่วนตัวหรือปฏิบัติงานในโรงพยาบาลเอกชนและค่าตอบแทน พ.ต.ส. ส่วนใหญ่ให้ความเห็นว่าเป็นค่าตอบแทนที่น้อยเกินไปไม่ส่งผลจูงใจให้อยู่ในระบบ แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยการคงอยู่ในระบบมีเหตุและปัจจัยอย่างอื่นด้วย เช่น เรื่องของครอบครัว สวัสดิการรักษาพยาบาล ค่าเล่าเรียนบุตร สวัสดิการบ้านพัก ความก้าวหน้าในวิชาชีพ และค่านิยม

การรับราชการ

“เรายอมเลือกที่จะอยู่ในระบบราชการ คือว่า 5,000 บาท อาจจะไม่ใช่แรงจูงใจ แต่แรงจูงใจอาจจะเป็นอย่างอื่น อาจจะเป็นสวัสดิการหรือว่าความก้าวหน้าค่ะ” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

“ไม่ใช่แค่เงิน ยังมีปัจจัยอื่นๆ อีก ที่อยู่ทุกวันนี้ส่วนหนึ่งก็เราเป็นคนพื้นที่อยู่ที่นี่ อยากรู้ที่เรียนมา” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

ในส่วนของผู้ป่วยเลี้ยงหมาจ่ายถือว่าส่งผลกับการคงอยู่ในระบบได้ดี โดยมีผู้กล่าวว่าเงินก้อนนี้เป็นส่วนที่ช่วยให้คนทำงานอยู่ในโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งก็ตรงกับวัตถุประสงค์ของการจ่ายเงินประเภทนี้ ในกรณีของผู้ที่มีครอบครัวหรือบุตรที่ต้องศึกษาแม้มีเบี้ยเลี้ยงหมาจ่าย ทำให้อยากย้ายไปอยู่ที่โรงพยาบาลประจำจังหวัด ซึ่งตรงกับที่ได้กล่าวมาแล้วว่าเงินค่าตอบแทนไม่ใช่ปัจจัยหลัก ยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการย้ายหรือลาออกอีกด้วยเช่นความมั่นคงตลอดจนสวัสดิการต่างๆ

“อาชีพราชการข้อดี คือ ค่อนข้าง secure ไม่ต้องทำอะไรเป็นพิเศษ ข้อเสีย คือ ค่าตอบแทนจะน้อย เงินทุกก้อนมีผลต่อแรงจูงใจให้อยู่ในระบบราชการ ตัวลักษณะงาน สวัสดิการ ความมั่นคงก็เป็นอีกส่วนให้อยู่ในระบบราชการ” (เภสัชกร ระดับปฏิบัติการ)

“แรงจูงใจไม่ใช่เรื่องเงินอย่างเดียว เรื่องของสังคม เรื่องของครอบครัว” (เภสัชกรหญิง ระดับปฏิบัติการ)

3.2 การจ่ายค่าตอบแทนตามเวลาการทำงาน (OT)

ค่าตอบแทน OT ซึ่งเป็นค่าตอบแทนที่เภสัชกรผู้ให้ข้อมูลส่วนใหญ่เห็นว่าจำนวนเงินดังกล่าวไม่เหมาะสมกับภาระงาน ไม่ส่งผลที่ดีต่อการคงอยู่ในระบบ ดังจะเห็นได้จากคนเริ่มลาออกโดยมีสาเหตุจากการทำงานหนัก และได้ค่าตอบแทนน้อย

“ตอนนี้คนของโรงพยาบาลเริ่มไหลออกไม่ใช่เพราะว่าค่ามีทางไปที่คืนะ แต่เขาไม่อยากจะสิ้นชีพเร็ว

ก่อนเวลาอันควร คือ พยาบาลอายุเกิน 45 ยังต้องขึ้นเวร บ่ายตึกกระหน่ำ OT ยังมีคนลาออกเร็วๆ นี่มันรวนมาก คือเทียบกับเอกชนคุณภาพชีวิตน่าจะสบายกว่าตั้งเยอะ” (เภสัชกรหญิง ระดับหัวหน้างาน)

3.3 การจ่ายเพิ่มตามภาระงาน (P4P) ส่วน

ใหญ่ไม่แสดงความคิดเห็นเรื่องการคงอยู่ในระบบกับค่าตอบแทนประเภทนี้ เนื่องจากกล่าวในภาพรวมว่ามีปัจจัยอื่นที่ทำให้คงอยู่ในระบบเช่น สวัสดิการและครอบครัว

ข้อเสนอของการคิดค่าตอบแทน

นอกจากข้อมูลด้านผลของค่าตอบแทนที่นำเสนอตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย เภสัชกรผู้ให้ข้อมูลยังนำเสนอข้อเสนอแนะเพิ่มเติมต่อการให้ค่าตอบแทนการปฏิบัติงานของเภสัชกรดังต่อไปนี้

1. ควรกำหนดเงิน พ.ต.ส. ให้สอดคล้องกับวุฒิการศึกษาเช่นเดียวกับ แพทย์ ทันตแพทย์ พยาบาล ที่ใช้วุฒิการศึกษาในการกำหนดอัตราค่าตอบแทน พ.ต.ส.
2. ควรปรับเงินไม่ปฏิบัติเวชฯ ให้เพิ่มตามภาวะเงินเฟ้อและราคาสินค้า
3. ควรปรับสัดส่วนเบี้ยเลี้ยงหมาจ่ายให้เป็นธรรมในทุกวิชาชีพ ทุกโรงพยาบาล
4. ทุกวิชาชีพไม่ควรตัดค่าตอบแทนแต่ควรเพิ่มเติม เปลี่ยนหมวดหรือเปลี่ยนนิยาม ควรปรับเกณฑ์ในการจ่ายเงินตามพื้นที่ให้ได้ค่าตอบแทนใกล้เคียงกัน สามารถทำงานด้วยกันแบบไม่ขัดแย้ง ไม่เกิดความเหลื่อมล้ำอย่างในปัจจุบัน

สรุปและวิจารณ์

งานวิจัยนี้สามารถสะท้อนความเห็นของเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในกระทรวงสาธารณสุขได้เป็นอย่างดีในด้านค่าตอบแทนการปฏิบัติงานของเภสัชกรโรงพยาบาลสังกัดกระทรวงสาธารณสุข และ ด้วยความร่วมมือในการให้ข้อมูลระดับดีมากทั้ง 8 โรงพยาบาล และเภสัชกรจากทุกโรงพยาบาลให้ความเห็นที่สอดคล้องกันทุกด้าน

โดยระบบจ่ายค่าตอบแทนในปัจจุบันเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานระดับหนึ่ง การจ่ายค่าตอบแทนเงินไม่ปฏิบัติเวชฯ และค่าตอบแทนตามภาระงาน ช่วยจูงใจให้เกิดประสิทธิภาพในการทำงาน ขณะที่เภสัชกรเห็นว่าค่าตอบแทนเวรล่วงเวลาไม่จูงใจให้เกิดประสิทธิภาพการทำงานเนื่องจากจำนวนเงินน้อยเกินไป ไม่แตกต่างจากเจ้าพนักงานเภสัชกรรม และจ่ายแบบคงที่ไม่จ่ายแบบนับจำนวนคนที่มารับบริการรายหัวเหมือนวิชาชีพแพทยงานมากหรือน้อยได้ค่าตอบแทนล่วงเวลาเท่าเดิม

ในด้านความเป็นธรรม เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานเห็นว่าการจ่ายค่าตอบแทนยังไม่เป็นธรรมระหว่างวิชาชีพ เนื่องด้วยทัศนคติด้านค่าตอบแทนที่เปรียบเทียบกับวิชาชีพที่ได้สูงกว่า และวิชาชีพที่ได้สูงสุด คือ แพทย์จะนำไปเปรียบเทียบกับค่าตอบแทนของแพทย์ในภาคเอกชน ทำให้เกิดความแตกต่างด้านการตอบแทนระหว่างวิชาชีพ อย่างไรก็ตามการปรับเกณฑ์การจ่ายเพิ่มตามภาระงาน จะสะท้อนความเป็นธรรมในระดับวิชาชีพได้ดีแต่ระบบการเก็บข้อมูลภาระงานยังมีความยุ่งยากและก่อให้เกิดภาระงานเพิ่ม

ในส่วนการคงอยู่ในระบบ พบว่าการโยกย้ายและการลาออกของเภสัชกรไม่มีสาเหตุจากความต้องการเรียนต่อเฉพาะทางเหมือนวิชาชีพแพทย์และทันตแพทย์ และค่าตอบแทนที่จ่ายไม่ใช่ปัจจัยหลักที่ทำให้กำลังคนอยู่ในระบบ¹⁵ เนื่องจากยังมีปัจจัยอื่นเช่น ภาระงานที่หนัก ความเสี่ยงด้านต่างๆ ความสมดุลระหว่างค่าตอบแทนกับภาระงาน ภูมิลาเนา ปัจจัยทางด้านครอบครัวและความมั่นคงในตำแหน่งหน้าที่การงานเช่น การได้รับบรรจุเป็นข้าราชการ สอดคล้องกับการวิจัยของวรารกร แซ่ปึง ที่กล่าวถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับความผูกพันของบุคลากรสาธารณสุขกลุ่มต่างๆ ที่มีสถานภาพการ

จ้างงานต่างกัน ได้แก่ องค์ประกอบด้านปัจจัยพื้นฐาน มี 4 ปัจจัย ได้แก่ สวัสดิการ ผลตอบแทนที่ได้รับจากการทำงาน สภาพการทำงาน และสมดุลระหว่างชีวิตและการทำงาน¹⁶ แต่การย้ายออกจากพื้นที่เมื่อบุคลากรอายุมากขึ้นจะน้อยลงเพราะลงหลักปักฐานในพื้นที่นั้นแล้ว ยกเว้นการย้ายเนื่องจากสมาชิกในครอบครัวต้องย้ายถิ่น เช่นบุตรย้ายที่เรียน เป็นต้น

แม้ว่าผลการศึกษาจะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการสะท้อนทัศนคติของเภสัชกรผู้ปฏิบัติงานต่อระบบการจ่ายค่าตอบแทน แต่อย่างไรก็ตามควรศึกษาในมุมมองของผู้กำหนดนโยบายของกระทรวงฯ ว่ามีความคิดเห็นอย่างไรกับค่าตอบแทนของเภสัชกรและควรศึกษาเปรียบเทียบกับเภสัชกรที่ทำงานในภาคเอกชนที่หากปรับหลักเกณฑ์ฯ ค่าตอบแทนอาจส่งผลกระทบต่อค่าตอบแทนของเภสัชกรในภาคเอกชนทั้งนี้เพื่อให้ได้มุมมองที่รอบด้าน

การศึกษานี้มีข้อเสนอแก่ผู้กำหนดนโยบายว่า รัฐควรประเมินและติดตามผลการจ่ายค่าตอบแทนทั้งจากหน่วยงานส่วนกลางและหน่วยงานส่วนภูมิภาค ควรปรับปรุงอัตราค่าตอบแทนให้สอดคล้องกับอัตราเงินเพื่อ ตรวจสอบวิธีจ่ายค่าตอบแทนเพื่อให้เกิดธรรมาภิบาลและควรวางแนวทางการจ่ายค่าตอบแทนใหม่ที่สอดคล้องกับพลวัตของภารกิจกับงบประมาณที่ได้รับเพื่อให้เกิดความเป็นธรรมกับทุกฝ่าย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในทุกโรงพยาบาลที่อำนวยความสะดวกขณะลงพื้นที่ศึกษาข้อมูลและขอขอบคุณเภสัชกรผู้ให้สัมภาษณ์ทุกท่านที่ทำงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วง

เอกสารอ้างอิง

- Bangdiwala SI, Fonn S, Okoye O, Tollman S. Workforce resources for health in developing countries. *Public Health Rev.* 2010;32:296-318.
- ติณกร โนรี, โยธิน ถนอมวัฒน์, พุดตาน พันธเนตร, กานต์วรินทร์ ก่องกุลวัฒน์. การวิจัยเพื่อสังเคราะห์ทางเลือกและข้อเสนอเชิงนโยบายในการวางแผนความต้องการกำลังคนด้านสุขภาพของประเทศในทศวรรษหน้า [อินเทอร์เน็ต]. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข; [สืบค้นเมื่อ 9 พฤษภาคม 2559]. สืบค้นจาก: <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/4749>
- สถานการณ์กำลังคนด้านสาธารณสุข. เอกสารประกอบการประชุมคณะกรรมการกำลังคนด้านสุขภาพแห่งชาติครั้งที่ 1/2554. นนทบุรี: สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ.2554.
- Robbins SP. *Organizational behavior*. 9th ed. New Jersey: Prentice Hall; 2001.
- วาริชภูมิ ศิวกาญจน์, บุรินทร์ ต. ศรีวงษ์. ความเหนื่อยล้าในการทำงานของเภสัชกรโรงพยาบาลสังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. *วารสารศิลปการศาสตร์วิจัย.* 2554; 2(2):331-41.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่ายข้อบังคับ กระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในกระทรวงสาธารณสุข. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2544.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่ายข้อบังคับ กระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 2). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2548.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่าย ข้อบังคับกระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 4). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2551.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่าย ข้อบังคับกระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 5). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2551.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่าย ข้อบังคับกระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 6). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2552.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่าย ข้อบังคับกระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 7). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2552.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่าย ข้อบังคับกระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 8). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2556.
- กระทรวงสาธารณสุข. หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการจ่ายเงินค่าตอบแทน แนนท่าย ข้อบังคับกระทรวงสาธารณสุข ว่าด้วยการจ่ายเงินค่าตอบแทนเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานให้กับหน่วยบริการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 9). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; พ.ศ. 2556.
- สำนักงานคณะกรรมการข้าราชการพลเรือน. คำอธิบายประกอบการเบิกจ่ายค่าตอบแทนกำลังคนด้านสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ:สำนักงานคณะกรรมการข้าราชการพลเรือน; [สืบค้นเมื่อ 12 มีนาคม 2559]. สืบค้นจาก: https://www.ocsc.go.th/sites/default/files/attachment/page/52_khamthibaay_phts_2552.pdf.
- นงลักษณ์ พะไยยะ, สัญญา ศรีรัตนะ. การศึกษาการวางแผนความต้องการกำลังคนด้านสุขภาพระดับจังหวัด [อินเทอร์เน็ต]. สำนักงาน วิจัยและพัฒนาากำลังคนด้านสุขภาพ; [สืบค้นเมื่อ 9 พฤษภาคม 2559]. สืบค้นจาก: <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/3330>
- วรารณ แซ่ปึง. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความผูกพันของบุคลากรวิชาชีพสาธารณสุขกลุ่มต่างๆ ที่มีสถานภาพการจ้างงานแตกต่างกัน [วิทยานิพนธ์ระดับปริญญาโท]. กรุงเทพฯ:คณะพัฒนาศาสตร์มนุษย, สถาบันบัณฑิตพัฒนบริหารศาสตร์. 2560.

บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report)

กรณีศึกษา metformin-associated lactic acidosis

วันทนี อภิชนาพงศ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*

บทคัดย่อ

Metformin-associated lactic acidosis (MALA) เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่พบบได้น้อยแต่มีความรุนแรง พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยงเกิดจากการที่ระดับยา metformin สูงเกินระดับปกติ ทำให้เกิดการสะสมของ lactate ร่วมกับมีปัจจัยอื่นที่ทำให้มีการสร้างหรือขจัด lactate ออกได้น้อยลง ป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิด MALA ปรับขนาดยา metformin ตามการทำงานของไต และให้การรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดและรักษาปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของ lactic acidosis

กรณีศึกษาเป็นผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 81 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (eGFR = 38 mL/min/1.73 m²) โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง รับประทาน metformin 500 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เพื่อรักษาโรคเบาหวาน ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามใช้ยา metformin และเมื่อพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าไม่เกินขนาดที่แนะนำตามการทำงานของไต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการเหนื่อยมากขึ้น แพทย์วินิจฉัยเป็น MALA จากผลตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และประวัติการรักษา รวมถึงการได้รับยาทั้งจากในและนอกโรงพยาบาล โดยสาเหตุของ MALA ในผู้ป่วยรายนี้เกิดจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะ acute kidney injury (AKI) จากการได้รับยาที่มีพิษต่อไตคือ diclofenac ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้นจนเกิดภาวะ lactic acidosis

จากกรณีศึกษา แสดงให้เห็นว่าการป้องกัน MALA มีความสำคัญ และเภสัชกรมีบทบาทในการป้องกันการเกิด MALA ได้โดยการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ทบทวนการได้รับยาของผู้ป่วย ให้คำปรึกษาแนะนำ รวมถึงการช่วยสืบค้นสาเหตุและปัจจัยร่วมในการเกิด MALA

คำสำคัญ: เมทฟอร์มิน, ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก, อาการไม่พึงประสงค์จากยา, ไตวายเฉียบพลันจากยา

บทนำ

Metformin เป็นยารักษาเบาหวานที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยผู้ป่วยนั้นไม่มีข้อห้ามใช้ยา เนื่องจากสามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อ้วน¹

ทั้งนี้ metformin ขับออกทางไตร้อยละ 90 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้น 2-4 เท่า ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบได้น้อยแต่มีอาการรุนแรงได้แก่ metformin-associated lactic acidosis (MALA) ซึ่งเป็น

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: nok_apicha@yahoo.com

ภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30-50²

พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยง^{2,3}

MALA เกิดจากการมีระดับยา metformin สูงเกินเนื่องจากการขับออกทางไตได้ลดลง ทำให้เกิดการคั่งของ lactate โดยมีกลไกการเกิดดังนี้

1. Metformin ยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis ในตับ โดยการยับยั้งเอนไซม์ pyruvate carboxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเปลี่ยน pyruvate หรือ lactate เป็น glucose ทำให้เกิดการคั่งของ lactate เพิ่มมากขึ้น ดังรูปที่ 1⁴

2. Metformin ยับยั้งกระบวนการ oxidative phosphorylation ใน mitochondria ทำให้ pyruvate ถูกเปลี่ยนเป็น lactate เพิ่มมากขึ้นจากกระบวนการ anaerobic metabolism

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะ MALA ได้แก่ การสร้าง lactate เพิ่มขึ้นจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis), ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure), ภาวะเลือดไหลไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลง (reduced tissue perfusion), ภาวะขาดออกซิเจน (anoxia) หรือสภาวะที่มีการขจัด lactate

ออกได้ลดลง ได้แก่ ภาวะตับบกพร่อง ดังรูปที่ 1 นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่อาจเพิ่มการสร้าง lactate ได้แก่ isoniazid, linezolid, propofol และยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)⁵

อุบัติการณ์ของ MALA

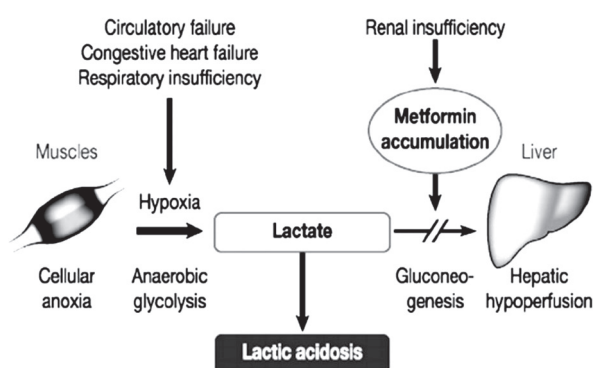
พบอุบัติการณ์ของ MALA ค่อนข้างต่ำ 0.03-0.06 รายต่อจำนวนประชากร 1,000 ราย-ปีที่ได้รับยา ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 30-50^{2,6}

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิกมักไม่จำเพาะเจาะจง ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อาจมีอาการเซื่องซึม หายใจหอบ หรือความดันเลือดต่ำ⁷

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin และมีภาวะ metabolic acidosis (arterial pH < 7.35) ร่วมกับมีระดับ lactate > 5.0 mmol/L⁸ จะวินิจฉัยว่าเป็น MALA โดยมักพบ MALA เมื่อระดับยา metformin > 5 mcg/mL⁹



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของภาวะ metformin-associated lactic acidosis⁴

แนวทางการรักษาภาวะ MALA

แนวทางในการรักษาภาวะ MALA เป็นการรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด และรักษาปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของ lactic acidosis แต่เนื่องจาก metformin สามารถจัดออกทางการบำบัดทดแทนไต (hemodialysis, continuous hemodiafiltration) ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้รักษา MALA โดยการฟอกเลือดเพื่อขจัด metformin ซึ่งจะขจัด lactate ด้วย ปรับสมดุลน้ำ และ แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)^{2, 10}

การป้องกันภาวะ MALA⁹⁻¹¹

1. ห้ามใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 4-5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)^{12, 13} และควรปรับขนาดยาตามการทำงานของไตดังแสดงในตารางที่ 1 เพื่อป้องกันการสะสมของยา metformin

2. หยุดยา metformin ชั่วคราวก่อนการฉีดสารทึบรังสีเข้าหลอดเลือดดำ (intra-vascular iodinated contrast agent) ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²) มีประวัติเป็นโรคตับ

ติดสุรา (alcoholism) โรคหัวใจล้มเหลว หรือในผู้ป่วยฉีดสารทึบรังสีเข้าหลอดเลือดแดง (intra-arterial iodinated contrast agent)

3. หลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากอาจทำให้เกิดการสะสมของ lactate

4. หยุดการใช้ยา metformin ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ (dehydration) การไหลเวียนเลือดไม่ดี (hypoperfusion) มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia)

5. หยุดยา metformin ชั่วคราวระหว่างที่มีการงดน้ำงดอาหาร เนื่องจากอาจนำไปสู่ภาวะความดันเลือดต่ำจากการขาดน้ำ (volume depletion hypotension) และไตทำงานได้ลดลง (renal impairment)

6. ให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการแสดงของ lactic acidosis และหยุดยาเมื่อมีอาการดังกล่าว รวมถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA เช่น สภาวะที่ทำให้เกิด acute kidney injury (AKI) ซึ่งอาจเกิดจากการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต เช่น non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ภาวะขาดน้ำ การติดเชื้อ การได้รับสารทึบรังสี

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา metformin ตามการทำงานของไต

Stage of CKD	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Dose of metformin ¹⁴	Suggestions ^{15, 16}
3A	45 - 60	ขนาดยาสูงสุด 1.5 g	ติดตามการทำงานของไตทุก 3 - 6 เดือน
3B	30 - 45	ขนาดยาสูงสุด 1 g	• ไม่แนะนำให้ใช้ยา metformin สำหรับการเริ่มต้นรักษาโรคเบาหวาน • พิจารณาประโยชน์ และความเสี่ยงของการรักษาอย่างต่อเนื่อง ลดขนาดยา metformin ลงร้อยละ 50 และติดตามการทำงานของไตทุก 3 เดือน
4-5	< 30	-	ไม่แนะนำให้ใช้ยา metformin

CKD = chronic kidney disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 81 ปี

อาการสำคัญ: มาโรงพยาบาลด้วยอาการเหนื่อยมากขึ้น 1 ชั่วโมง

ประวัติความเจ็บป่วยและการใช้ยา: 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการปวดเมื่อยตามตัว ชี้อาพาแผนโบราณมารับประทาน ปัสสาวะออกดี ต่อมา 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ญาติเริ่มสังเกตว่ามีปัสสาวะออกน้อยลง ปัสสาวะไม่แสบขัด รับประทานอาหารได้ปกติ ไม่มีถ่ายเหลวเมื่อ 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล นอนหายใจเหนื่อย (orthopnea) ปัสสาวะไม่ออก

มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (Scr 1.31 mg/dL; eGFR = 38 mL/min/1.73 m²) รับประทานยารักษาโรคประจำตัวอยู่เดิมไม่เคยขาดยา

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

Prazosin (1 mg) 1x1 po pc

Folic acid (5 mg) 1x1 po pc

Amlodipine (10 mg) 1x1 po pc

Enalapril (20 mg) 1x1 po pc

Metformin (500 mg) 1x1 po pc

Gemfibrozil (600 mg) 1x1 po ac

Bisacodyl 1 tab po hs

ผู้ป่วยชื้อยาแผนโบราณมารับประทานเอง มีลักษณะคล้ายยาชุดแต่ละชุดมี 5 เม็ด มี 3 สี คือ สีแดง 2 เม็ด สีน้ำตาล 2 เม็ด และสีดำ 1 เม็ด โดยรับประทานครั้งละ 1 ชุด วันละ 2-3 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน

ผลการตรวจร่างกาย:

Vital signs: T 37.2 C, BP 150/80 mmHg, RR 36/min, HR 70 bpm

Physical examination: HEENT normal, extremities edema 2+

EKG 12 lead: sine wave, wide QRS complex

U/S KUB: no evidence of obstructive uropathy

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

DTX 495 mg/dL, serum ketone 0.11 mmol/L

Arterial blood gas (ABG) after ET-tube: pH 6.3, PCO₂ 17 mmHg, lactate 12.5 mmol/L

CBC: Hb 10.9 g/dL, Hct 36 %, Platelet 236,000, WBC 13,200 (neutrophil 77%)

Electrolyte: Na 132 mEq/L, K 9.12 mEq/L, Cl 101 mEq/L, HCO₃ < 5 mEq/L

Renal function: BUN 121 mg/dL, Scr 8.5 mg/dL

Liver function test: within normal limit

Urinalysis (on hospital course): Creatinine 82.37 mg/dL, Na 111 mEq/L (FeNa = 8.68%), muddy brown cast, no eosinophinuria, protein: negative, WBC: 5-20, RBC: 2-4

แพทย์วินิจฉัย:

Severe metabolic acidosis

Acute kidney injury (AKI) on top of chronic kidney disease (CKD)

Severe hyperkalemia

แพทย์สั่งการรักษา:

10% Calcium gluconate IV

insulin 10 U IV drip

7.5% NaHCO₃ IV

Hemodialysis

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงอายุ 81 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 มีประวัติการได้รับยา metformin ผู้ป่วยให้ประวัติว่ารับประทานยาเดิมอยู่โดยไม่ขาดยา มาโรงพยาบาลด้วย

อาการเหนื่อยมากขึ้น 1 วันและมีอาการปัสสาวะไม่ออก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ arterial blood gas: pH 6.3, PCO_2 17 mmHg และ HCO_3^- ในเลือด < 5 mEq/L เข้าได้กับภาวะ metabolic acidosis และมีการปรับสมดุลโดยระบบทางเดินหายใจ (respiratory compensation) ทำให้เกิดภาวะ respiratory alkalosis ร่วมด้วย (โดยพบ pH < 7.35, PCO_2 < 35 mmHg, HCO_3^- < 22 mEq/L) จากการคำนวณ anion gap [$\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$] = 26 ซึ่งมากกว่าค่าปกติ คือ 8 ± 4 mEq/L จัดเป็น high anion gap metabolic acidosis หมายถึงภาวะเลือดเป็นกรดที่มีสาเหตุจากการมีกรดบางชนิดเพิ่มขึ้นในร่างกาย เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ของ high anion gap metabolic acidosis ในผู้ป่วยรายนี้ คือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis) แต่อย่างไรก็ตามตรวจไม่พบคีโตนในเซรัม (เกณฑ์การวินิจฉัย diabetic ketoacidosis คือ ระดับน้ำตาลในเลือด > 250 mg/dL, acidosis: arterial pH < 7.3 หรือ serum HCO_3^- < 15 mmol/L, ตรวจพบ ketone ในเซรัม/ปัสสาวะ) ทั้งนี้ผู้ป่วยไม่มีประวัติการได้รับแอลกอฮอล์ หรือสารชนิดอื่น เช่น aspirin/salicylate, ethylene glycol จึงไม่คิดถึง metabolic acidosis จากภาวะดังกล่าว เมื่อพิจารณาถึง arterial lactate 12.5 mmol/L จึงเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย MALA คือ ผู้ป่วยได้รับยา metformin และมีภาวะ metabolic acidosis (arterial pH < 7.35) ร่วมกับมีระดับ lactate 12.5 mmol/L ซึ่งสูงกว่า 5.0 mmol/L⁸

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ AKI โดยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ BUN 121 mg/dL, Scr 8.5 mg/dL เพิ่มขึ้นจากเดิม คือ Scr 1.31 mg/dL ($\text{eGFR} = 38 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้นจนเป็นสาเหตุของ MALA ได้ ทั้งนี้มีคำแนะนำ

ว่าในผู้ป่วย chronic kidney disease (CKD) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin เมื่อ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MALA^{12, 13} นอกจากนี้จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยพบว่ามีการทำงานของตับปกติ และไม่พบภาวะที่เพิ่มการสร้าง lactate จากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หัวใจล้มเหลว ภาวะเลือดไหลไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลง หรือภาวะขาดออกซิเจน

สิ่งที่ควรวิเคราะห์ต่อคือสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิด AKI ในผู้ป่วยรายนี้ว่าคืออะไรเพื่อหยุดและป้องกันไม่ให้เกิด MALA ขึ้นอีก พบว่าผู้ป่วยมีการรับประทานยา enalapril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) และมีการรับประทานยาแผนโบราณ ที่จัดเป็นชุดประกอบด้วยยาเม็ดสีแดง 2 เม็ด ยาเม็ดสีน้ำตาล 2 เม็ด และยาเม็ดสีดำ 1 เม็ด ซึ่งจากการสืบค้นข้อมูล¹⁷ พบมีการบुकจับแหล่งผลิตยาแผนโบราณดังกล่าว ผลจากการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ดสีแดงและสีน้ำตาลพบ dexamethasone, diclofenac และ vitamin B1 ยาเม็ดลูกกลอนสีดำพบยา diclofenac และสมุนไพร ได้แก่ เหงือกปลาหมอ พริกไทย หญ้าหนวดแมว จึงมีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับยากลุ่ม ACEI ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด AKI เนื่องจากในสภาวะที่เลือดมาเลี้ยงไตน้อยลง ร่างกายปรับตัวโดยอาศัยกลไก autoregulation โดยเพิ่มการสร้าง prostaglandin I2 และ prostaglandin E2 ซึ่งมีบทบาทในการขยายหลอดเลือดแดงขาเข้าของหน่วยไต (afferent arteriole) และสร้าง angiotensin II มีบทบาทในการหดหลอดเลือดแดงขาออกของหน่วยไต (efferent arteriole) เพื่อเพิ่มอัตราการกรองของไต แต่การได้รับยากลุ่ม NSAIDs ซึ่งยับยั้งการสร้าง prostaglandin I2 และ prostaglandin E2 ร่วมกับยากลุ่ม ACEI ซึ่งยับยั้งการสร้าง angiotensin II จึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด AKI จากการลดแรงดัน

ใน glomerular และทำให้อัตราการกรองของไตลดลง¹⁸ นอกจากนี้ยาในกลุ่ม NSAIDs พบอุบัติการณ์การเกิด AKI ร้อยละ 1-5¹⁹ ผู้ป่วยรายนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยง คือ มีอายุ 81 ปี ซึ่งผู้ที่มียามากกว่า 60 ปีจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด AKI เมื่อได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs¹⁸ และพบรายงานไว้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี มีความเสี่ยงในการเกิด AKI จากการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs เพิ่มสูงถึงร้อยละ 58¹⁹ นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิด AKI จากการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs อีก ได้แก่ เคยเป็นโรคไต เป็นโรคตับที่มีภาวะ ascites โรคหัวใจล้มเหลว มีภาวะขาดน้ำ โรค systemic lupus erythematosus หรือได้รับยาในกลุ่ม diuretics และยาในกลุ่ม ACEIs/ ARBs ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs¹⁸ ผู้ป่วยรายนี้จึงมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นเนื่องจากเป็นโรคไต และได้รับยาในกลุ่ม ACEIs อยู่เดิม แล้วได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมไปด้วย

ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3B และแพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น AKI on top of CKD ซึ่งควรวิเคราะห์ต่อไปว่า AKI นี้เกิดจากยาหรือไม่ ทั้งนี้ตามข้อกำหนดการวินิจฉัยภาวะ AKI จากยาคือ Scr เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 mg/dL หรือ เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ภายใน 24-72 ชั่วโมง และจากผล urinalysis ของผู้ป่วยรายนี้มีสัดส่วนการขับโซเดียมทางไต (fractional excretion of sodium; FeNa) 8.68% โดย FeNa ที่มากกว่า 2% บ่งชี้ภาวะ acute intrinsic kidney injury และตรวจพบ muddy brown cast ซึ่งบ่งชี้ภาวะ AKI จาก acute tubular necrosis จึงเข้าได้กับภาวะ AKI จากยาในกลุ่ม NSAIDs²⁰ จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยเกิด AKI จากการรับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs โดยมีปัจจัยเสี่ยงเรื่องอายุมาก เคยเป็นโรคไต และรับประทานยาในกลุ่ม ACEI อยู่เดิม

ยาสมุนไพรที่ผู้ป่วยได้รับยังไม่พบรายงานว่าทำให้เกิด AKI ในมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตาม เหงือกปลาหมอมีแนวโน้มทำให้การทำงานของไตลดลงได้ในหนูทดลอง

เมื่อได้รับยาในขนาดสูง²¹ และหย่าหนดแมวมีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ²² จึงอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด AKI จากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEI ได้

แนวทางในการรักษาภาวะ MALA คือ การหยุดยา metformin ให้การรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด และรักษาปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของ lactic acidosis ในผู้ป่วยรายนี้แพทย์ได้ทำการรักษาโดยการหยุดยา NSAIDs และ metformin ให้ยา 10% calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำ, insulin ทางหลอดเลือดดำ, 7.5% NaHCO₃ ทางหลอดเลือดดำ และบำบัดทดแทนไตโดย hemodialysis เพื่อแก้ไขภาวะ severe metabolic acidosis, acute kidney injury on top of chronic kidney disease, severe hyperkalemia โดยในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาจนหายจากภาวะ lactic acidosis และ hyperkalemia การทำงานของไตดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังจากหยุดยา NSAIDs โดยเภสัชกรมีบทบาทในการร่วมสืบค้นหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA ในผู้ป่วยรายนี้ และให้คำแนะนำเพิ่มเติมเรื่องการใช้ยาแก้ปวด อาหารเสริมและสมุนไพร ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับยา metformin อีก โดยฝ่ายเภสัชกรรมมีมาตรการในการป้องกันการเกิด MALA โดยการเพิ่มฉลากยาให้คำแนะนำผู้ป่วย “พบแพทย์ทันที เมื่อมีอาการหอบเหนื่อยร่วมกับคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องโดยไม่ทราบสาเหตุ” การจัดทำระบบสั่งยาโดยแพทย์ทางคอมพิวเตอร์ (computerized physician order entry; CPOE) ที่มีค่า GFR แสดงด้วยซึ่งทำให้เภสัชกรสามารถตรวจสอบการทำงานของไตของผู้ป่วยก่อนจ่ายยา รวมถึงทำแผ่นพับให้คำแนะนำการใช้อาหารและข้อควรระวังการใช้อาหารแก่ผู้ป่วย

สรุปและข้อเสนอแนะ

ภาวะ MALA เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่พบได้น้อยแต่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30-50

โดยส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จัดเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติเนื่องจากมีการสะสมของยาจากการขับออกทางไตได้ลดลง จากกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มนี้นำไปสู่การเกิด MALA ซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉิน เภสัชกรควรมีบทบาทในการป้องกันการเกิด รวมถึงค้นหาสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยง โดยมีแนวทางดังต่อไปนี้

1. ทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งในและนอกโรงพยาบาล (medication reconciliation)
2. หลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด MALA และปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามการทำงานของไต

เอกสารอ้างอิง

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overnight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
2. DeFronzo R, Fleming GA, Chenc K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metab Clin Exp*. 2016;65:20-9.
3. Dembo AJ, Marliss EB, Halperin ML. Insulin therapy in phenformin-associated lactic acidosis. *Diabetes; a case report, biochemical considerations and review of the literature*. *Diabetes*. 1975;24(1):28-35.
4. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39:179-90.
5. Pham AQT, Xu LHR, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000 Research* 2015, 4 (F1000 Faculty Rev):1460.
6. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37:2218-24.
7. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res*. 1994;30:187-228.
8. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: From sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*. 2005;20:255-71.
9. Glucophage (metformin hydrochloride) and Glucophage XR (extended-release) prescribing information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co.; 2018.
10. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2010;33(9):727-40.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet], 2016. [cited 2020 April 15]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>.
12. KDIGO CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int. Suppl*. 2013;3:91-111.
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes

3. ให้คำแนะนำผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ไม่ควรซื้อยารับประทานเอง รวมถึงยาชุด ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน และยาสมุนไพร หลีกเลี่ยงยาที่มีพิษต่อไต

4. ให้คำแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ถึงอาการแสดงของภาวะ MALA และปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA

5. แนวทางการป้องกันเชิงระบบ เช่น การคัดกรองใบสั่งยาที่มี metformin การเพิ่มข้อความระบุอาการไม่พึงประสงค์เบื้องต้นจาก MALA บนฉลากยา เพื่อให้ผู้ป่วยสังเกตอาการและรีบมาโรงพยาบาล การติดตามอัตราการเกิด MALA ในโรงพยาบาลเพื่อหาแนวทางป้องกันในอนาคต

- Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>. Accessed April 15, 2020.
14. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41:547-53.
 15. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S124-38.
 16. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuir DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: A systematic review. *JAMA*. 2014;312(24):2668-75.
 17. กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมาย [อินเทอร์เน็ต]: กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค; [cited 2020 October 17]. Available from http://pca.fda.moph.go.th/public_media_detail.php?id=2&cat=50&content_id=467.
 18. Nolin TD. Drug-induced kidney disease. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p.687-704.
 19. Pai AB. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc*. 2015;55(1):e15-25.
 20. Clive DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease. In: Kimmel P, Rosenberg M, editors. *Chronic renal disease*. New York: Elsevier; 2015. p.694-705.
 21. Siripong P, Kupradinun P, Piyaviriyagul S, Tunsakul S, et al. Chronic toxicity of *Acanthus ebracteatus* Vahl. in rats. *Warasan Krom Witthayasat Kan Phaet*. 2001. p293-307.
 22. Adam Y, Somchit MN, Sulaiman MR, Nasaruddin AA, Zuraini A, Bustamam AA, et al. Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(1):154-8.

ภาวะพิษจากการใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เพื่อผ่อนคลาย

ธนกร ศิริสมุทร, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)*

บทคัดย่อ

ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic มีที่ใช้ทางคลินิกหลากหลาย โดยฤทธิ์ anticholinergic ที่เกิดขึ้นอาจเป็นได้ทั้งให้ประโยชน์ในการรักษาโรคและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา มีการดัดแปลง หรือใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ในด้านอื่นๆ เช่น การนำไปใช้ในวัตถุประสงค์เพื่อผ่อนคลาย เพื่อความบันเทิง ทำให้เคลิบเคลิ้ม เคลิ้มฝัน เกิดการหลอนประสาท ในขณะที่ยากลุ่มที่เป็นต้านลบบจะทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็ว ม่านตาขยาย ตาไม่สู้แสง ปัสสาวะคั่ง มีไข้ บางรายอาจมีอาการชักเกร็ง ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เช่น trihexyphenidyl, dimenhydrinate, chlorpromazine และยาในกลุ่ม sedating-antihistamines ยาเหล่านี้สามารถหาซื้อได้ง่าย ผู้ใช้ยาจึงมีความเสี่ยงที่จะได้รับพิษจากยาเหล่านี้ หรืออาจพบอาการไม่พึงประสงค์จากฤทธิ์ anticholinergic เมื่อเกิดอาการพิษขึ้นการรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาตามอาการ หยุดยาที่เป็นสาเหตุ และค่อยๆ ให้อาหารดื่มน้ำไปเอง แม้ว่าในทางทฤษฎีมีการใช้ยาที่มีฤทธิ์ counteract คือ physostigmine แต่ในทางปฏิบัติไม่นิยมใช้เพราะอาจทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชัก และอาจไปกระตุ้น (trigger) ให้ผู้ที่มีโรคหืดอยู่เดิมเกิดอาการกำเริบ

คำสำคัญ: ความเป็นพิษ, เพื่อการผ่อนคลาย, แอนติโคลิเนอร์จิก, anticholinergic, toxicity

บทนำ

ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic มีที่ใช้ในทางคลินิกหลายข้อบ่งใช้ ขึ้นกับชนิดของยา เนื่องด้วยกลไกการออกฤทธิ์ และอาการไม่พึงประสงค์บางประการที่มีลักษณะเฉพาะตัว แต่อาการไม่พึงประสงค์นั้นกลับเป็นผลที่ต้องการของผู้ที่นำไปใช้ในทางที่ผิด โดยเฉพาะเพื่อการผ่อนคลาย และความบันเทิง (recreational purpose) ทำให้มีโอกาสดังกล่าวความเป็นพิษจากการใช้ยาเกินขนาดได้ เกสเซอร์จำเป็นต้องทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ และกลไกของอาการไม่พึงประสงค์ที่มีการนำไปใช้ในทางที่ผิด รวมทั้งวิธีการจัดการแก้ไขเบื้องต้นได้

เภสัชวิทยาของยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic

ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบประสาททั้งส่วนกลางและส่วนปลาย (central and peripheral nervous system) ที่ใช้ acetylcholine เป็นสารสื่อประสาท ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic จะออกฤทธิ์ยับยั้งกระแสประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic nerve impulse inhibition) ตัวอย่างในแง่ของประโยชน์จากการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ได้แก่ ข้อบ่งใช้สำหรับ overactive bladder และ chronic obstructive pulmonary disease เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เมื่ออธิบายตามฤทธิ์ยับยั้งสารสื่อประสาท acetylcholine แล้ว

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: rakofsiam@gmail.com

ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายประการ เช่น ตาพร่า ปัสสาวะไม่ออก ปากแห้ง คอแห้ง หัวใจเต้นเร็ว มีอาการสับสน กระวนกระวาย หรือถึงขั้นชักได้ นอกจากนี้บางรายอาจมีอาการประสาทหลอน (hallucination) หรือเคลิบเคลิ้ม (euphoria) ได้ ซึ่งตรงจุดนี้เองที่มีการนำยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ไปใช้กันในทางที่ผิด เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic ส่งผลต่อการเรียนรู้ ความจำ และการเคลื่อนไหว ในประชากรบางกลุ่ม เช่น ผู้สูงอายุ พบการศึกษาที่มีการจำแนก degree of anticholinergic โดย

จัดทำ anticholinergic risk scale (ARS) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้สูงอายุอันเนื่องมาจากฤทธิ์ anticholinergic โดยจัดกลุ่มยาเป็น 3 กลุ่มที่มีคะแนนตาม ARS เป็น 3 ระดับ ดังแสดงในรูปที่ 1

จากการรับปรึกษาผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic โดยเฉพาะในรายที่ “จงใจ” ใช้ยาดังกล่าวเพื่อการผ่อนคลายในช่วงเวลาประมาณ 1 ปี ศูนย์พิษวิทยาศิริราชได้รับปรึกษาผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic

3 Points	2 Points	1 Point
Amitriptyline hydrochloride	Amantadine hydrochloride	Carbidopa-levodopa
Atropine products	Baclofen	Entacapone
Benztropine mesylate	Cetirizine hydrochloride	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Methocarbamol
Chlorpheniramine maleate	Clozapine	Metoclopramide hydrochloride
Chlorpromazine hydrochloride	Cyclobenzaprine hydrochloride	Mirtazapine
Cyproheptadine hydrochloride	Desipramine hydrochloride	Paroxetine hydrochloride
Dicyclomine hydrochloride	Loperamide hydrochloride	Pramipexole dihydrochloride
Diphenhydramine hydrochloride	Loratadine	Quetiapine fumarate
Fluphenazine hydrochloride	Nortriptyline hydrochloride	Ranitidine hydrochloride
Hydroxyzine hydrochloride and hydroxyzine pamoate	Olanzapine	Risperidone
Hyoscyamine products	Prochlorperazine maleate	Selegiline hydrochloride
Imipramine hydrochloride	Pseudoephedrine hydrochloride-triprolidine hydrochloride	Trazodone hydrochloride
Meclizine hydrochloride	Tolterodine tartrate	Ziprasidone hydrochloride
Oxybutynin chloride		
Perphenazine		
Promethazine hydrochloride		
Thioridazine hydrochloride		
Thiothixene		
Tizanidine hydrochloride		
Trifluoperazine hydrochloride		

รูปที่ 1 กลุ่มยาที่จัดให้มีคะแนนเป็น 3 ระดับ ตาม anticholinergic risk scale¹

ไปในทางที่ไม่ใช่เพื่อการรักษาแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ตามมามากมาย มาจากยาที่เป็นสาเหตุต่าง กัน แต่ที่พบบ่อย คือ chlorpromazine, trihexyphenidyl (benzhexol) และ diphenhydramine

ดังนั้นในบทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของยาเพียง 3 ชนิดนี้เท่านั้น และให้ข้อมูลเพิ่มเติมด้านเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และข้อบ่งใช้ทางคลินิกของยา 3 ชนิดนี้ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และข้อบ่งใช้ทางคลินิก เปรียบเทียบระหว่าง chlorpromazine, diphenhydramine และ trihexyphenidyl²⁻⁴

หัวข้อ	Chlorpromazine	Diphenhydramine	Trihexyphenidyl
เภสัชจลนศาสตร์			
การดูดซึมยา			
- ค่าชีวประสิทธิผล	ร้อยละ 32 (โดยการรับประทาน)	ร้อยละ 66 (รูปแบบแคปซูล) ร้อยละ 100 (รูปแบบน้ำ)	ยาถูกดูดซึมได้ดีทางปาก
- ระยะเวลาที่ใช้เพื่อให้ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุด (time to peak blood level)	2.8 ชั่วโมง (โดยการรับประทาน)	2 - 4 ชั่วโมง (โดยการรับประทาน)	1.3 ชั่วโมง (โดยการรับประทาน)
การกระจายยา			
- จับกับพลาสมาโปรตีน	ร้อยละ 90 - 99	ร้อยละ 76-85	ไม่มีข้อมูล
- การกระจาย	ยาอยู่ในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) มากกว่าในเลือด 5 เท่า	ยากระจายไปที่ปอดได้ดีมาก	ไม่มีข้อมูล
- ปริมาตรการกระจายยา	8 - 160 ลิตร/กิโลกรัม	480 ลิตร/70 กิโลกรัม	ไม่มีข้อมูล
การเปลี่ยนแปลงสภาพยา			
	ยาถูกเปลี่ยนสภาพเป็นหลักที่ตับ โดยใช้ CYP 2D6 เป็นหลัก	ยาถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับประมาณร้อยละ 50 ของขนาดยาที่ได้รับ โดยใช้ CYP 2D6 เป็นส่วนใหญ่ และได้เมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolites) หลายชนิด	ไม่มีข้อมูล
การขับถ่ายยา			
- การขับออกทางไต	ร้อยละ 23	ขับออกทางไตน้อยมาก	ร้อยละ 76
- ค่าครึ่งชีวิต (half-life)	6 ชั่วโมง (parent drug)	4-8 ชั่วโมง	3.7 ชั่วโมง
เภสัชพลศาสตร์			
	ออกฤทธิ์เป็น antihistaminic, antiserotonergic และ anti-muscarinic	ออกฤทธิ์เป็น H ₁ - receptor antagonist และมีฤทธิ์เป็น antimuscarinic	กลไกการออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน แต่ออกฤทธิ์ผ่าน parasympathetic nervous system
Clinical uses			
	- Antipsychotics - Intractable hiccough - Nausea, vomiting - Schizophrenia - Bipolar disorder - เป็นต้น	- Antihistamine (sedating) - Antitussive - Hypnotic - Anti-parkinsonism - เป็นต้น	- Parkinson's disease; adjunct treatment - Parkinsonism; adjunct - Extraparal symptoms (EPS)

ลักษณะการเกิด anticholinergic syndrome

การเกิด anticholinergic syndrome เมื่อแบ่งตามเป้าหมายจะมีด้วยกัน 2 ส่วนคือ peripheral และ central anticholinergic effects โดยที่ central anticholinergic effects จะแสดงด้วย การรบกวนสมาธิ (impaired concentration), ความสนใจลดลง (attention deficit), สับสน (confusion), ความจำแย่ลง (memory impairment), ประสาทหลอน (hallucination), กระวนกระวาย (agitation), เคลิบเคลิ้ม (euphoria) ส่วนอาการ peripheral anticholinergic effects จะแสดงด้วย น้ำลายแห้ง ปากแห้ง คอแห้ง ม่านตาขยาย ตาไม่สู้แสง การปรับสายตาเพื่อให้มองเห็นได้ชัดไม่สามารถทำได้ (loss of accommodation) หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น เห็บหน้าอก ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะไม่ออก มีไข้ หรืออุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น (hyperthermia)

หากแบ่งตามระดับความรุนแรงของอาการ anticholinergic toxicity ที่เกิดขึ้นจะเป็นลำดับดังนี้⁵

- อาการเล็กน้อย จะมีอาการหัวใจเต้นเร็ว หน้าแดง ม่านตาขยายเห็นภาพไม่ชัด ปากแห้ง ผิวหนังแห้ง ร่างกายมีอุณหภูมิสูงขึ้น

- อาการปานกลาง จะมีอาการสับสน กระวนกระวาย ปัสสาวะไม่ออก ความดันโลหิตสูง

- อาการรุนแรง เกิดการกดระบบประสาทส่วนกลางอย่างรุนแรง ไม่รู้สึกตัว การนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ ชัก กล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis)

สำหรับกลไกที่ทำให้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ถูกนำมาใช้ในทางที่ผิด คือ เพื่อวัตถุประสงค์ในการผ่อนคลายนั้น จะเกี่ยวข้องกับ central anticholinergic effects คือ การทำให้ประสาทหลอน เคลิบเคลิ้ม และยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic สูงก็จะมักถูกนำมาใช้บ่อยเพราะฤทธิ์ทำให้เคลิบเคลิ้ม ประสาทหลอนสูง

ตามไปด้วย

การรักษา⁶

1. หาสาเหตุ และแก้ไขสาเหตุ (เช่น หยุดยาที่เป็นสาเหตุ)

2. แก้ไขภาวะความดันตก (ถ้ามี) ด้วยสารน้ำ (crystalloid fluid) ในอัตราเร็ว 20 มิลลิตร/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

3. หากมีอาการชักให้ระงับอาการด้วยยาในกลุ่ม benzodiazepines

4. แก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (ถ้ามี)

5. หากมีภาวะ hyperthermia ให้ใช้วิธีการ external cooling เช่น การใช้น้ำพ่นละอองฝอยร่วมกับการใช้พัดลมเป่า การใช้ยาลดไข้ปกติก็ไม่ได้ผล

6. ผู้ที่มีอาการสับสนกระวนกระวายให้ใช้ยาในกลุ่ม benzodiazepines รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือด (parenteral) หรือ ให้ทางปากตามความเหมาะสม หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม antipsychotics เช่น haloperidol หรือ droperidol เพราะจะทำให้อาการ anticholinergic แย่ลง

7. สังเกตกระเพาะปัสสาวะของผู้ป่วยหากคลำได้ (palpable of urinary bladder) ว่ามีปัสสาวะเต็มและปัสสาวะไม่ออก อาจต้องใส่สาย foley เพื่อให้ปัสสาวะออกมา

8. ติดตามภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น กล้ามเนื้อสลายตัวจากการกระวนกระวายมาก (severe agitation) หรือภายหลังการชัก (post-ictal complications)

9. การทำ GI decontamination ให้พิจารณาตามหลักการโดยทั่วไปทางพิษวิทยา

การตรวจติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ โดยทั่วไปไม่มีการติดตามที่จำเพาะ ยกเว้นกรณีสงสัยภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว จะให้เจาะดูค่า creatine phosphokinase (CPK)

การใช้ physostigmine ในการรักษาความเป็นพิษจาก anticholinergic drugs

Physostigmine เป็นยาต้านฤทธิ์ anticholinergic (counterfeit of anticholinergic effects) โดยการไปยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase นอกจากนั้น physostigmine ยังสามารถผ่าน blood brain barrier จึงทำให้ physostigmine สามารถแก้ไขได้ทั้ง central และ peripheral anticholinergic effects โดยขนาดยาอยู่ที่ 1-3 มิลลิกรัม ให้ทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามในทางพิษวิทยามักไม่แนะนำให้ใช้เพราะอาจกระตุ้นการชักและเกิด bradyarrhythmias ได้⁷

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายอายุ 14 ปี มาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการผุดผกผุดนั้ง ผู้ปกครองเห็นว่ามีการพูดไม่รู้เรื่อง ถามอย่างตอบอย่าง แต่บางครั้งก็พูดรู้เรื่อง หลังจากไปงานวันเกิดที่บ้านเพื่อนมา 6 ชั่วโมงก่อนหน้านี้ ผู้ปกครองชักว่าไปกินอะไรมา เด็กบอกแต่เพียงกินน้ำพริกผลไม้ ไม่ได้กินเหล้า เบียร์ ไม่ได้สูบบุหรี่ หรือสารอื่นๆ

ผลการตรวจร่างกาย: ชีพจร 142 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 20 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 130/85 มม.ปรอท อุณหภูมิ (รักแร้) 37.8 องศาเซลเซียส

ตรวจ coma score พบ E4V5M6

การตรวจ DTx ได้ 112 mg%

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบเพียง sinus tachycardia rate 130 ครั้ง/นาที ไม่มี QRS widening และ QT prolongation

ขนาดรูม่านตา 3 มม. ตอบสนองต่อแสง

การเคาะ reflex ปกติทั้งสองข้าง ไม่มีการชักเกร็ง แต่ผิวหนังจับดูแห้งๆ อุณหภูมิเล็กน้อย จังหวะการพูดดูสั้นๆ รวดๆ บางครั้งตอบไม่ตรงคำถาม แต่ยังจำสถานที่ วัน เวลา บุคคลได้

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ไม่พบค่าผิดปกติใดๆ แพทย์ซักประวัติเพิ่มได้ว่าผู้ป่วยไปงานวันเกิดเพื่อนช่วง 19.00-20.00 น. ปฏิเสธการดื่มแอลกอฮอล์ ใช้สารเสพติดอื่น แต่กินน้ำพริกกับยาเม็ดสีขาวมีอักษร “B5” ก่อนหน้านี้ผู้ป่วยแจ้งว่าเป็นยาเม็ดเคลือบกลมสีขาวมีรูปสามเหลี่ยมบนเม็ด แต่ชักไปชักมาแจ้งว่าเป็นอักษร B5 ทะยอยๆ กินไป ทีละ 2-3 เม็ดแต่จำไม่ได้ว่าทั้งหมดกี่เม็ด เพราะผู้ป่วยเริ่มมีอาการใจสั่น มึนงง จึงขอตัวกลับบ้าน

การรักษาเบื้องต้น

ให้ผู้ป่วยพัก จิบน้ำตามปกติ ตรวจติดตามสัญญาณชีพโดยเฉพาะอุณหภูมิกาย (core temperature) ติดตามการชัก ดู orientation ของผู้ป่วย ให้พักค้างที่โรงพยาบาลอย่างน้อย 24 ชั่วโมง หลังจากผ่านไป 12 ชั่วโมงหลังพักค้างที่โรงพยาบาลพบว่าผู้ป่วยดูสงบขึ้น พูดได้ ชำลางและอาการกระวนกระวายลดลง สัญญาณชีพ โดยเฉพาะชีพจรลดลงมาสู่เกณฑ์ปกติ แพทย์ให้กลับบ้านหลังจากที่นอนพักค้างโรงพยาบาลครบ 30 ชั่วโมง (รวมเวลาปรึกษาจิตแพทย์)

อภิปรายกรณีศึกษา

กรณีผู้ป่วยข้างต้นเป็นการใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เพื่อวัตถุประสงค์ในการผ่อนคลาย คือ เพื่อให้เกิด euphoria, hallucination แต่ก็อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ตามมาด้วย ในกรณีข้างต้นผู้ป่วยใช้ยา trihexyphenidyl หรือ benzhexol หรือ B5 ซึ่งอธิบายตามรูปลักษณะเม็ดยา นำไปสู่การต้องพิสูจน์เอกลักษณ์ยา ซึ่งก็คือ trihexyphenidyl ของผู้ผลิตรายหนึ่ง ที่วัยรุ่นมักนิยมนำมาใช้กันเพื่อหวังผลให้เกิดฤทธิ์เคลิบเคลิ้ม ฯลฯ ตามที่ต้องการ

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการแสดงของ anticholinergic ในระดับปานกลาง คือ มีการแสดงออกของอาการ

anticholinergic ชัดเจน คือหัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น และมีอาการผดผื่นคัน รับรู้ได้อย่างถูกต้องบ้าง ไม่ถูกต้องบ้าง เมื่อพิจารณาพร้อมกับสัญญาณชีพที่ผิดปกติ เช่น ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว มีอาการแห้งของเยื่อเมือก และอาการทางคลินิกที่เข้ากันได้กับประวัติ ก็น่าจะพินิจถึงภาวะการได้รับยาที่ทำให้เกิด anticholinergic toxicity การชักประวัติเป็นสิ่งที่จำเป็นและนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก หรือผู้ป่วยที่มีการใช้สาร/ยาที่ไม่ถูกต้องก็จะมีแนวโน้มให้ข้อมูลที่ถูกต้องหรือปกปิดข้อมูลบางอย่างที่จำเป็นไว้ไม่ให้นักการทราบ ในกรณีนี้เป็นยา “B5” ซึ่งผู้ป่วยอาจไม่ทราบชื่อยาที่แท้จริง แต่ในรายนี้ไม่ทราบปริมาณการใช้ที่แน่นอน อีกทั้งเวลาหลังการเสพจนกระทั่งมาพบแพทย์ก็ล่วงเลยมานาน จนกระทั่งเกิดฤทธิ์แล้วจึงไม่จำเป็นต้องทำ GI decontamination แต่ให้มุ่งไปที่การรักษาและการตรวจติดตามที่จำเป็น ในรายนี้ถือว่ามีอาการในระดับ mild-to-moderate การรักษาจึงเป็นเพียงการติดตามดูอาการ ฝ้าระวังอาการแทรกซ้อนที่จะตามมา การให้พักค้าง

ในสถานพยาบาล และพบจิตแพทย์ เป็นแนวทางที่เหมาะสมในการบริหารจัดการผู้ป่วยรายนี้

สรุป

ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เช่น trihexyphenidyl, diphenhydramine, chlorpromazine ถูกนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ในการผ่อนคลายมากขึ้น โดยเฉพาะในวัยรุ่น โดยอาจใช้ร่วมกับยาอื่น หรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ การใช้ติดต่อกันในปริมาณสูงจะทำให้ได้อาการไม่พึงประสงค์ร่วมไปด้วยตั้งแต่ระดับน้อยถึงมาก ยาเหล่านี้เป็นยาที่คนทั่วไปสามารถเข้าถึงได้ง่าย จึงมีความเสี่ยงที่จะถูกนำไปใช้ในทางที่ไม่เหมาะสม การชักประวัติที่ละเอียดรอบคอบ การพิสูจน์เอกลักษณ์ของยาที่ถูกต้อง ซึ่งเภสัชกรมีบทบาทในการช่วยแพทย์พิสูจน์เอกลักษณ์ของยา ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีรูปลักษณ์ที่ค่อนข้างเฉพาะตัว จะช่วยให้สามารถระบุชนิดของสารที่เป็นสาเหตุของความเป็นพิษและสามารถให้การรักษาที่ตรงจุด ครบถ้วนได้

เอกสารอ้างอิง

1. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchy RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168 (5):508-13.
2. Chlorpromazine. In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (database on the Internet). Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health; [cited: 2019 August 1]. Available from: <https://www.micromedex.com>. Subscription required to view.
3. Diphenhydramine. In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (database on the Internet). Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health; [cited: 2019 August 1]. Available from: <https://www.micromedex.com>. Subscription required to view.
4. Trihexyphenidyl. In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (database on the Internet). Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health; [cited: 2019 August 1]. Available from: <https://www.micromedex.com>. Subscription required to view.
5. Lieberman JA. Managing anticholinergic side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6 (Suppl. 2):20-3.
6. The Royal Children's Hospital Melbourne. The clinical practice guideline anticholinergic syndrome [Internet]. Victoria: The Royal Children's Hospital Melbourne; update 2017 August; [cited 2019 May 11]. Available from: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Anticholinergic_Syndrome/
7. Physostigmine. In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (database on the Internet). Greenwood Village, Colorado, USA: IBM Watson Health; [cited: 2019 August 1]. Available from: <https://www.micromedex.com>. Subscription required to view.

พิษวิทยาของยาในกลุ่ม phenothiazines

อรรคพร ศรีจำพันธ์, ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม)*

บทคัดย่อ

Phenothiazines เป็นยาในกลุ่ม typical antipsychotics ที่มีการใช้กันแพร่หลายในผู้ป่วยจิตเวช เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี ใช้รักษาอาการทางจิตของโรคจิตเภทระยะเฉียบพลัน รวมถึงป้องกันการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยจิตเภท และเนื่องจากยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย แต่ขาดความจำเพาะในตำแหน่งที่ต้องการออกฤทธิ์ จึงมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษได้หลายประการ เช่น extrapyramidal symptom (EPS) ความคิดเฉื่อยชา ง่วงนอน ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงบ่อย หิวใจเต้นเร็ว หรืออาจเกิดอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ เช่น คลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ QT prolongation, Torsades de pointes และเกิดอาการทางระบบประสาทส่วนกลางรุนแรงจนหมดสติ (coma) ซึ่งพิษของยาต่อระบบหัวใจและประสาทส่วนกลางมีความสำคัญ ดังนั้นการรับประทานยาเกินขนาดในปริมาณมากจึงอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากยาในกลุ่ม phenothiazines อาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นหลัก ในส่วนการดูแลรักษาไม่มีมาตรฐานพิษเฉพาะสำหรับยาในกลุ่มนี้ ควรมีการตรวจติดตามวัดสัญญาณชีพ ระบบประสาทส่วนกลาง ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสม และรักษาแบบประคับประคองตามอาการที่เกิดขึ้น

คำสำคัญ: Phenothiazines, toxicity, antipsychotics, QT prolong, พิษวิทยา

บทนำ¹

Phenothiazines เป็นยาในกลุ่ม typical antipsychotics ที่ใช้บำบัดโรคหลายชนิด ได้แก่ โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นต้น ยาในกลุ่ม phenothiazines มีหลายชนิด ได้แก่ chlorpromazine, thioridazine, fluphenazine และ perphenazine เป็นต้น ซึ่งมีการใช้ในการรักษาโรคจิตเภทกันอย่างแพร่หลาย นอกจากนี้มีข้อบ่งชี้ในการรักษาอีกหลายโรค เช่น สะอึก (hiccups) คลื่นไส้ อาเจียน (nausea/vomiting) และการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่ผิดปกติ ได้แก่ ballismus, dyskinesia เป็นต้น

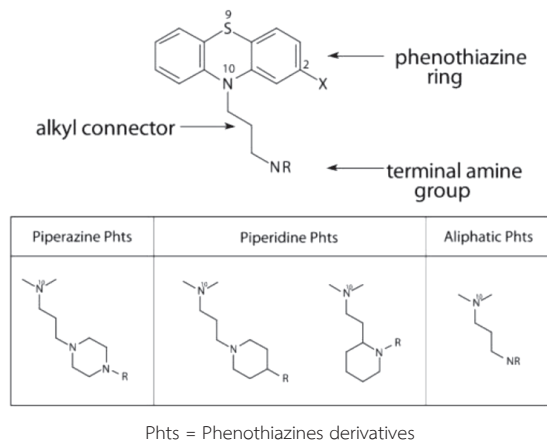
โครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา¹⁻⁴

สามารถแบ่งยาในกลุ่ม phenothiazines ตามประเภทของ side chain ได้เป็น 3 กลุ่มคือ

- Aliphatics ได้แก่ chlorpromazine, levomepromazine, promazine, triflupromazine
- Piperidines ได้แก่ thioridazine, mesoridazine, pipotiazine, pericyazine
- Piperazines ได้แก่ fluphenazine, perphenazine, trifluoperazine

โดยในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันในแง่ของสูตรโครงสร้างของตำแหน่ง tertiary amine group (รูปที่ 1)

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: akaporns14@gmail.com



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างอนุพันธ์ของยาในกลุ่ม phenothiazines²

ยาในกลุ่ม typical antipsychotics มีเภสัชจลนศาสตร์คล้ายคลึงกันทั้งกลุ่ม ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี หลังเกิดการดูดซึม ยาไหลเวียนผ่านตับก่อนไปสู่ส่วนต่างๆ ของร่างกาย ซึ่งส่วนหนึ่งของยาถูกทำลายที่ตับ (first-pass metabolism) หลังการรับประทานทางปาก มีระดับยาสูงสุด (C_{max} : maximum concentration) ภายใน 2-4 ชั่วโมง ยาในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อดูดซึมได้เร็ว เห็นผลภายใน 15-20 นาที มีระดับยาสูงสุดภายใน 30-60 นาที ระดับยาจากการฉีดจะสูงกว่าการรับประทานในขนาดเดียวกัน เพราะไม่มีการถูกทำลายที่ตับ ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8-30 ชั่วโมง อยู่ในร่างกายนาน 2-7 วัน ยาถูกทำลายที่ตับผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด 2D6 และ 3A4 เป็นหลัก และถูกกำจัดออกทางไต นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการจับกับโปรตีนได้มากกว่าร้อยละ 90-99 มีปริมาตรการกระจาย (V_d: volume of distribution) มากกว่า 7 ลิตร/กิโลกรัม เนื่องจากยาละลายในไขมันได้ดีจึงเข้าสู่สมองได้เร็ว และอาจสะสมในไขมันของร่างกายได้นานกว่าครึ่งชีวิตในเลือด ดังนั้นการทำการฟอกโลหิตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และการกำซาบโลหิตด้วยแกนผงถ่าน (hemoperfusion) จึงไม่

ช่วยกำจัดยาออกจากร่างกาย

กลไกการเกิดพิษและผลข้างเคียงของยา^{1,3-5}

Phenothiazines เป็น typical antipsychotics ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacologic effect) หลายประเภท กลไกหลักที่ใช้ในการรักษาโรคจิตคือ ฤทธิ์ต้าน dopamine-2 receptor ใน mesolimbic system แต่ยาขาดความจำเพาะในตำแหน่งที่ต้องการออกฤทธิ์ จึงมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษที่สามารถอธิบายได้ตามกลไกการออกฤทธิ์ โดยที่พบมากที่สุดได้แก่

1. ฤทธิ์ต้าน dopamine-2 receptor ในสมองส่วนต่างๆ
 - ส่วน cortical ทำให้เกิดความง่วงนอน คิดเฉื่อยช้า (cognitive impairment)
 - ส่วน nigrostriatal ทำให้เกิด extrapyramidal symptoms (EPS)
 - ส่วน tuberoinfundibular เกิดการหลั่ง prolactin มากกว่าปกติ จนมีการขาดประจำเดือน น้ำนมไหล เต้านมขยายและปวด
2. ฤทธิ์ต้าน histamine มีผลกระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system: CNS) ซึ่งเกิดได้ตั้งแต่ซึมลง ไปจนถึง coma
3. ฤทธิ์ต้านตัวรับ alpha-1 adrenergic ทำให้เส้นเลือดขยาย ความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตตกเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension)
4. ฤทธิ์ต้านตัวรับ muscarinic cholinergic เกิดอาการน้ำลายน้อย ปากคอแห้ง อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ตาพร่าจากม่านตาขยาย เหงื่อไม่ออก ท้องผูกและปัสสาวะลำบาก ในกรณีด้านอาการโรคจิตตัวที่มีฤทธิ์กัน muscarinic receptor สูงมาก อาจทำให้เกิดอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ เช่น ทำให้สับสน (confusion) วุ่นวาย (agitation) และมีภาวะ

สมองเสื่อมเทียม (pseudodementia) ได้

Phenothiazines สามารถทำให้เกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG: electrocardiogram) ผิดปกติ ได้แก่ QT prolongation และ Torsades de pointes ได้ โดยยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง inward potassium rectifier (IKr) channel ทำให้เกิด delayed repolarization ส่วน Torsades de pointes มักจะเกิดตามหลัง prolongation of QT interval และมักจะเกิดในช่วงภาวะหัวใจเต้นช้า โดยพบได้ในระดับยาในการรักษา (therapeutic level) เพราะในกรณีการเกิดพิษของยา มักมีภาวะหัวใจเต้นเร็วจากฤทธิ์ anticholinergic effect มากกว่า

อาการแสดงของผลข้างเคียงจากยา และการสังเกตตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{3,4,6,10-12}

ยาในกลุ่ม Phenothiazines ทั้งกลุ่มมีผลข้างเคียงที่สามารถอธิบายตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังแสดงตามตารางที่ 1 ในผู้ป่วยที่ใช้ยามานานและในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยามาก่อนสามารถเกิดอาการได้เช่นกัน เนื่องจากพิษของยาสัมพันธ์กับความแรง (potency) และขนาดยา (dose dependent) การได้รับยาในขนาดการรักษา (therapeutic dose) อาจเกิดผลข้างเคียงได้ เช่น EPS ความดันตกเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ หรืออาการที่เกิดจากฤทธิ์ต้านตัวรับ muscarinic cholinergic เป็นต้น

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงที่พบในภาวะพิษจากยา antipsychotics⁶

Central nervous system	Endocrine
Extrapyramidal reactions	Amenorrhea
Acute dystonia	Galactorrhea
Akathisia	Hyperprolactinemia
Parkinsonism	Sexual dysfunction
Tardive dyskinesia	Weight gain
Drowsiness, oversedation	Dermatologic
Cognitive impairment	Cutaneous allergic reactions
Dysregulation of temperature	Discoloration of skin
Seizure	Photosensitivity
Toxic psychosis	Ophthalmic
Neuroleptic malignant syndrome	Increased intraocular pressure
Autonomic reactions	Opacities of cornea and lens
Blurred vision	Retinitis pigmentosa
Constipation	Gastrointestinal
Dry mouth	Cholestatic jaundice
Hypotension	Decreased bowel motility
Tachycardia	Respiratory
Urinary retention	Pharyngeal and laryngeal dysfunction
Cardiovascular	Respiratory dyskinesia and distress
Electrocardiographic changes	Hematologic
(prolonged QT interval, flattening of T wave)	Agranulocytosis
Torsade de pointes	Leukopenia

หากผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดในครั้งเดียวอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เนื่องจากยาในกลุ่ม phenothiazines เป็นยาที่มีการดูดซึมได้เร็ว ทำให้อาการของความเป็นพิษมักเกิดภายใน 2-4 ชั่วโมงหลังได้รับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งอาการข้างเคียงและความเป็นพิษของยาในกลุ่ม phenothiazines เกิดขึ้นได้ในหลายระบบ แต่ที่มีความรุนแรงมากที่สุด และทำให้ถึงแก่ชีวิตได้คืออาการทางหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต

อาการพิษของระบบหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตที่สำคัญและรุนแรง ได้แก่

1. ภาวะหัวใจเต้นเร็ว (sinus tachycardia) เป็นอาการที่พบได้บ่อย เกิดจาก anticholinergic effect ร่วมกับ reflex tachycardia จากภาวะไม่คงที่ของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic decompensation)

2. ค่า EKG ที่บ่งชี้ถึงภาวะความเป็นพิษที่หัวใจ ทั้งนี้พบ EKG ที่มี QT prolongation หรือ QRS complex widening ได้ ซึ่งเกณฑ์ที่บ่งชี้คือ QRS interval ≤ 100 มิลลิวินาที

การตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการไม่มีการแนะนำให้ส่งตรวจระดับยาในกลุ่ม phenothiazines ในเลือดและในปัสสาวะ เนื่องจากยามี V_d สูง ทำให้ยาส่วนใหญ่อยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ดังนั้นระดับยาในเลือดจึงไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงที่เกิดขึ้น รวมถึงยาในกลุ่ม phenothiazines มีโครงสร้างแบบ tricyclic ring เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) การตรวจวัดระดับยาในปัสสาวะอาจทำให้เกิดผลบวกปลอม (false positive) ของยาในกลุ่ม TCAs ได้เมื่อทำการตรวจวัดด้วยวิธี immunoassay ส่วนการตรวจวัดด้วยวิธี gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) หรือ high-performance liquid chromatography (HPLC) มีความแม่นยำในการตรวจวัด แต่ใช้

ระยะเวลานานและมีค่าใช้จ่ายสูง จึงไม่เป็นที่นิยม

แนวทางการรักษา⁷⁻¹⁰

ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการประเมินในเบื้องต้นก่อนเสมอ หากผู้ป่วยมีอาการไม่รู้สึกตัวจนไม่สามารถหายใจได้เอง ควรพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ และหากมีความดันโลหิตต่ำต้องพิจารณาให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำก่อน โดยควรได้รับการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด

บทบาทของเภสัชกรในการร่วมประเมินเบื้องต้นมีความสำคัญมาก การทบทวนประวัติยาของผู้ป่วย การตรวจสอบความถูกต้องของการใช้ยา การรวบรวมข้อมูลการได้รับยาจากแหล่งต่างๆ รวมถึงการให้ข้อมูลทางเภสัชวิทยาจะช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยภาวะพิษจากยา และเลือกวิธีการรักษาได้อย่างเหมาะสม

การลดการปนเปื้อน (decontamination)

การสวนล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) มีประโยชน์เฉพาะผู้ป่วยที่มาภายใน 1 ชั่วโมงหลังกินยาเท่านั้น หากผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวไม่ดี ให้พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจก่อนที่จะทำการล้างท้อง แต่ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ในเด็กให้ขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม ส่วนผู้ใหญ่ให้ 50-100 กรัม เนื่องจากฤทธิ์ anticholinergic ทำให้ระยะเวลาที่ยาผ่านจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้ (gastric emptying time) นานขึ้น ดังนั้นจึงทำให้มีการดูดซึมยาที่ช้าลงได้นานถึง 12 ชั่วโมง

การเร่งการขับออก (enhanced elimination)

การให้ผงถ่านกัมมันต์ซ้ำๆ (repeated dose of activated charcoal) นั้นไม่มีหลักฐานชัดเจนว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วย ส่วนการทำ hemodialysis และ hemoperfusion ไม่สามารถช่วยขับยาในกลุ่ม phe-

nothiazines ออกจากร่างกายได้ เนื่องจากยาจับกับโปรตีนในเลือดในอัตราที่สูงและมีปริมาตรการกระจายยาสูง ยาส่วนใหญ่จึงกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อมากกว่าในเลือด

การรักษาแบบจำเพาะ (specific treatment)^{1,3,4,10,12}

ความเป็นพิษต่อหัวใจ (cardiovascular toxicity)

- ภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำมักจะได้ผลดี และหากยังไม่ดีขึ้นจริงๆ ที่ให้สารน้ำในปริมาณที่มากพอแล้ว ยากระตุ้นความดันโลหิต (vasopressor) ที่มีประโยชน์มากที่สุดคือ norepinephrine (NE) เนื่องจาก NE สามารถแย่งจับกับ alpha-adrenergic receptor ได้

- ถ้า EKG พบ QT prolongation ให้ตรวจวัดค่า electrolytes ร่วมด้วย ได้แก่ potassium, magnesium และ calcium ถ้าพบภาวะ electrolytes imbalance ให้รักษาระดับ electrolytes ให้เป็นปกติ และระวังการเกิด Torsade de points

- ถ้า EKG พบ QRS complex widening > 100-120 มิลลิวินาที, R in aVR > 3 มิลลิเมตร หรือ R/S in aVR > 0.7 ให้รักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ 1-2 mEq/kg IV bolus ในเวลา 1-2 นาที แล้วติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ภาวะ QRS complex widening, wide QRS complex, tachycardia, hypotension) โดยภายใน 5 นาที หากยังมีความผิดปกติสามารถให้ยาฉีด 7.5% NaHCO₃ ซ้ำได้โดยรักษา serum pH 7.45-7.55 ไม่แนะนำให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องเพื่อแก้ไขภาวะนี้ เนื่องจากไม่มีการศึกษาว่าได้ผลเทียบเท่ากับการให้แบบ IV bolus นอกจากนี้ความเป็นพิษต่อหัวใจจากการยับยั้ง fast sodium channel เป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องรีบแก้ไข

ความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS toxicity)

- การเปลี่ยนแปลงภาวะทางจิต (mental status change) เป็นผลมาจาก anticholinergic และ anti-histamine effect หากรุนแรงอาจถึงขั้น delirium ได้ การรักษาเบื้องต้นแนะนำหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และรักษาแบบประคับประคอง

- Seizures เป็นผลจาก antihistamine effect และการยับยั้ง GABA-A receptor โดยอาการชักที่เกิดขึ้นมักจะเป็นแบบ generalized tonic clonic seizure และมักจะเป็นช่วงสั้นๆ ประมาณ 1-2 นาที ยาที่ได้ผลในการรักษาคือ benzodiazepines (BZD) รองลงมาคือ phenobarbital ส่วน phenytoin มีหลักฐานว่าไม่สามารถรักษาภาวะชักที่เกิดจากการได้รับยาในกลุ่ม phenothiazines เกินขนาดได้

- EPS เป็นผลจากการออกฤทธิ์ด้าน dopamine-2 receptor ใน nigrostriatal ซึ่งเป็นผลข้างเคียงเด่นของยากลุ่มนี้ พบว่าในผู้ป่วยที่มีการได้รับยาเกินขนาด อาการ EPS ที่พบมากที่สุดคือ acute dystonia คือ การเกร็งบิดตัวของกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า กล้ามเนื้อตา (oculogyric crisis) ลำคอ (torticollis) ลำตัว (opisthotonos) มักเกิดในวันแรกๆ ของการได้รับยา โดยเฉพาะยาในขนาดสูง และพบบ่อยขึ้นในเด็กหรือคนชรา ซึ่งอาจทำให้เข้าใจว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมชัก

การรักษา EPS แนะนำการใช้ anticholinergic drugs เช่น ยาฉีด benztropine 2 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ ยาฉีด diphenhydramine 25-50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หากอาการไม่รุนแรงและผู้ป่วยสามารถกลืนยาได้ อาจให้ยารูปแบบรับประทาน เช่น ยาเม็ด trihexyphenidyl 2-5 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้ง

- Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้อทั้งตัวแข็งเกร็งอย่างรุนแรง ไข้สูง ร่วมกับมีระดับการรับรู้ที่เลวลง ระบบประสาทอัตโนมัติล้มเหลว ความดันโลหิตขึ้นลงไปมา และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 10-20

การรักษา NMS

1) แนะนำหยุดยาที่เป็นสาเหตุ

2) การรักษาแบบประคับประคอง เช่น การลดไข้ การป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) จากภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) และเฝ้าระวังภาวะการหายใจล้มเหลว

3) การรักษาแบบจำเพาะ

- Bromocriptine ขนาด 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2-3 ครั้ง เพิ่มขนาดยาตามอาการได้ไม่เกิน 45 มิลลิกรัมต่อวัน ช่วยลดอาการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (muscle rigidity) และลดความดันโลหิต ควรให้ต่อเนื่องเป็นเวลา 10 วัน เมื่ออาการดีขึ้นจึงพิจารณาลดขนาดยา

- Dantrolene ขนาด 1-2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ และให้ซ้ำได้ในขนาดไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ช่วยลดอาการไข้สูงและทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 49 ปี น้ำหนัก 60 กิโลกรัม ภูมิลาเนา กรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล: ซึมลง 12 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน: 11.5 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล (last well seen 20.00 น.) ญาติเห็นผู้ป่วยนำถุงยาโรคประจำตัวมาทั้งชยะ เปิดดูพบว่ามียาถูกแกะจากแผง

จำนวนมาก หลังจากนั้นนอนซึม ปลุกไม่ตื่น เข้านี้ยังปลุกไม่ตื่น ญาติจึงพามาโรงพยาบาล

ประวัติในอดีต: ผู้ป่วยเป็น schizophrenia ได้รับการรักษาต่อเนื่องอยู่เดิม และ old pulmonary tuberculosis ได้รับการวินิจฉัยปี พ.ศ. 2545

ยาที่ได้รับในปัจจุบัน:

Chlorpromazine (200 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Perphenazine (16 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้าและ 2 เม็ดก่อนนอน

Clonazepam (2 มิลลิกรัม) รับประทาน 3 เม็ดก่อนนอน

Sertraline (50 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Trazodone (50 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Trazodone (100 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดก่อนนอน

Diazepam (5 มิลลิกรัม) รับประทาน 2 เม็ดก่อนนอน

Vitamin B1 (100 มิลลิกรัม) รับประทาน 1 เม็ดหลังอาหารเช้าและเย็น

ผลตรวจร่างกาย: ผู้ป่วยซึมไม่รู้สึกตัว มีค่า blood pressure (BP) 90/50 mmHg วัดซ้ำ 60/40 mmHg, body temperature (BT) 37.2 °C, respiratory rate (RR) 16 /min, pulse rate (PR) 120 bpm

Neurological exam: E1V1M1, pupil 4 mm react to light both eyes (RTLBE), motor power grade III+ at all, hypertonia, deep tendon reflex (DTR) 3+, clonus negative

POCT glucose 137 mg%

CT brain non contrast: no hypodensity

lesion, no hyperdensity lesion

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Creatinine phosphokinase (CPK) 1043 U/L (0-190 U/L)

EKG : Tall R in avR, QT prolong (QTc = 516 msec), Wide QRS 100 msec

Serum TCA 337 ng/mL (50-100 ng/mL)

Serum BZD 1750 ng/mL (50-250 ng/mL)

Urine amphetamine: Positive

Urine cannabinoid: Negative

Urine opiates: Negative

ผลการตรวจค่าการทำงานของตับ ไต อิเล็กโทรไลต์ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดแดง อยู่ในเกณฑ์ปกติ

วินิจฉัยและการดูแลผู้ป่วยระหว่างอยู่โรงพยาบาล

ผู้ป่วยรายนี้เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วยอาการซึมไม่รู้สึกตัว จากการซักประวัติจากญาติพบว่าผู้ป่วยได้รับประทานยา antipsychotics เป็นจำนวนมาก จึงได้ส่งปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางพิษวิทยาเพื่อวินิจฉัยภาวะพิษจากยาในกลุ่ม phenothiazines ผลการตรวจร่างกายพบ BP 90/50 mmHg วัดซ้ำ 60/40 mmHg BT 37.2 °C, RR 16 /min, P120 bpm, E₁V₁M₁, pupil 4 mm BRTL ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ serum TCA 337 ng/mL, serum BZD 1750 ng/mL ผล EKG : Tall R in avR, QT prolong (QTc = 516 msec), wide QRS 100 msec

ผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ เปิดเส้นเลือดให้ NSS loading รวมทั้งหมด 3,900 มิลลิลิตร ด้วยอัตรา 1,200 มิลลิลิตร/ชั่วโมงและ ให้ NE (4:250) IV เริ่มต้น 5 มิลลิลิตร/ชั่วโมง เพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ และได้รับการรักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ 100 mEq แล้วติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ โดยให้ทุก 5-10 นาที จนกว่าค่า EKG จะกลับเป็นปกติ

ตรวจติดตามหลังการรักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ และได้รับการดูแลรักษาตามอาการเป็นเวลา 3 วัน พบว่าผู้ป่วยตื่นรู้สึกตัว E3VTM5 BP 117/66 mmHg, P 80 bpm, BT 37.2 °C ค่า CBC, BUN, serum creatinine, liver enzyme, electrolytes, lactate และผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ หลังจากนั้น 1 สัปดาห์สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ แพทย์ติดตามอาการของผู้ป่วยต่อเนื่องจนกระทั่งอาการทางคลินิก ค่าทางห้องปฏิบัติการ และค่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจกลับมาเป็นปกติ โดยผู้ป่วยสามารถสื่อสารได้ ระดับความรู้สึกตัวกลับมาเป็นปกติ และช่วยเหลือตัวเองได้ แพทย์จึงเริ่มปรับยา กลุ่ม antipsychotics ให้ผู้ป่วยใหม่อีกครั้งก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยรับประทานยารักษา schizophrenia ซึ่งเป็นยา antipsychotics ในกลุ่ม phenothiazines และ serotonin reuptake inhibitors รวมทั้งรับประทานยาในกลุ่ม benzodiazepines ในปริมาณมาก (ไม่ทราบปริมาณการรับประทานที่ชัดเจน) หากพิจารณาจากอาการซึมไม่รู้สึกตัว ความดันโลหิตต่ำ และผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติของผู้ป่วยแสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษที่มีความรุนแรงมาก (severe toxicity) จึงได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ เปิดเส้นเลือดเพื่อให้สารน้ำและ vasopressor เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตต่ำ แพทย์ไม่ได้สวนล้างกระเพาะอาหาร และไม่ได้ให้ผู้ป่วยรับประทานผงถ่านกัมมันต์ เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานมานานเกิน 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ซึ่งยาดังกล่าวถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์แล้ว รวมถึงไม่ได้ทำ hemodialysis และ hemoperfusion เนื่องจากไม่สามารถช่วยขยับยาในกลุ่ม antipsychotics ออกจากร่างกายได้ เพราะยาส่วนใหญ่กระจายอยู่ในเนื้อเยื่อมากกว่าในเลือด และจับกับโปรตีนในเลือดสูง

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยรายนี้พบค่า serum TCA 337 ng/mL และ serum BZD 1,750 ng/mL ซึ่งมีค่าสูงกว่าค่าปกติ แต่จากการพิจารณาแผนยาเดิมที่ผู้ป่วยรับประทาน ประวัติการรักษาและประวัติยาที่ได้รับ พบว่าผู้ป่วยไม่มีประวัติการได้รับยาในกลุ่ม TCAs ค่า serum TCAs ที่สูงในผู้ป่วยรายนี้อาจเป็นผลบวกจากยาในกลุ่ม phenothiazines ที่ผู้ป่วยได้รับ เนื่องจากยามีโครงสร้างแบบ tricyclic ring เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม TCAs การส่งตรวจระดับยาทางห้องปฏิบัติการใช้เพื่อยืนยันการวินิจฉัยเท่านั้น เพราะระดับยาในเลือดไม่สัมพันธ์กับอาการและความรุนแรง ดังนั้นจึงไม่ต้องการส่งตรวจเพื่อติดตามระดับยาอย่างต่อเนื่อง

ในผู้ป่วยรายนี้ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ tall R in aVR, QT prolong (QTc = 516 มิลลิวินาที), wide QRS 100 มิลลิวินาที ซึ่งเป็นภาวะผิดปกติของหัวใจ โดยในผู้ป่วยรายนี้คาดว่าป็น cardiac toxicity จากยาในกลุ่ม chlorpromazine ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่และคาดว่าได้รับมากเกินก่อนมาโรงพยาบาล (จากประวัติที่ญาติแจ้งว่าเห็นผู้ป่วยนำถุงยาโรคประจำตัวมาทิ้งขยะ เปิดดูพบว่ามียาแกะจากแผงจำนวนมาก) แพทย์จึงให้การรักษารูปแบบการรักษาภาวะพิษจาก phenothiazine ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาด้วยยาฉีด 7.5% NaHCO₃ และเนื่องจากไม่มียาด้านพิษจำเพาะสำหรับยาในกลุ่มนี้ การดูแลรักษาที่สำคัญที่สุดจึงเป็นการรักษาประคับประคอง ร่วมกับการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม และติดตามอาการของผู้ป่วยต่อไป เนื่องจากยามีการกระจายตัวในเนื้อเยื่อสูงควรติดตามอาการมากกว่า 7 วัน ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ยาถูกขับออกจากร่างกายจนหมด (ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ) โดยพิจารณาจาก 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยาที่ผู้ป่วยได้รับ อย่างไรก็ตามการประเมินว่าผู้ป่วยปลอดภัยจากภาวะพิษของยาในกลุ่ม phenothiazines แพทย์จะประเมินจากอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

บทบทเภสัชกรในกรณีศึกษา

จากประวัติผู้ป่วยรายนี้เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลด้วยอาการซึม ไม่รู้สึกตัว แพทย์ซักประวัติจากญาติ สงสัยว่าผู้ป่วยอาจได้รับยาเกินขนาด เนื่องจากญาติเห็นผู้ป่วยนำถุงยาโรคประจำตัวมาทิ้ง เมื่อเปิดดูพบว่ามียาแกะออกจากแผงจำนวนมาก ซึ่งไม่ทราบชนิดของยาและปริมาณที่ได้รับ ในเบื้องต้นเภสัชกรได้ทบทวนประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยจากโรงพยาบาลที่รักษาเป็นประจำ ร่วมกับตรวจสอบยาในถุงยาที่ผู้ป่วยนำมาทิ้ง และสอบถามญาติเกี่ยวกับการรับยาจากแหล่งอื่นนอกเหนือจากโรงพยาบาล รวบรวมข้อมูลยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดก่อนเข้าโรงพยาบาลเพื่อเป็นข้อมูลเพิ่มเติมในการวินิจฉัยให้กับแพทย์ ในด้านการรักษา เภสัชกรได้มีบทบาทร่วมในการให้ข้อมูลด้านยาที่ใช้ในการรักษาแบบจำเพาะ ข้อมูลทางด้านพิษวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์ของยาเพื่อใช้ในการประเมินและติดตามอาการของผู้ป่วย ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล เภสัชกรประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ให้ความรู้เพิ่มเติมเกี่ยวกับยาและขนาดยาที่ได้รับ รวมถึงอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นให้แก่ผู้ป่วยและญาติ

บทสรุป

ยาในกลุ่ม phenothiazines เป็นยา typical antipsychotics ที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยจิตเวช เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี แต่เนื่องจากยามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย และขาดความจำเพาะในตำแหน่งที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ จึงมีผลทำให้เกิดภาวะไม่พึงประสงค์หรือพิษอีกหลายประการที่สำคัญและรุนแรงคือ cardiovascular toxicity และ CNS toxicity การรับประทานยาเกินขนาดในปริมาณมากจึงอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากยาในกลุ่ม phenothiazines อาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกายและตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในส่วนการดูแล

รักษาผู้ป่วยนั้นไม่มียาต้านพิษเฉพาะสำหรับยาในกลุ่มนี้ ควรมีการตรวจติดตามวัดสัญญาณชีพ ระบบประสาทส่วนกลาง ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อเลือกการรักษาที่

เหมาะสม และรักษาแบบประคับประคอง จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยสูงสุดและมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ น้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Lortrakul M, Sukanich P. Medication and ECT. In: Lortrakul M, Sukanich P, editors. Psychiatry Ramathibodi. 3 ed. Bangkok: Psychiatric Department Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University 2012. p. 408-19.
2. Jaszczyszyn A, Gasiorowski K, Swiatek P, Malinka W, Cieslik-Boczula K, Petrus J, et al. Chemical structure of phenothiazines and their biological activity. Pharmacol Rep. 2012; 64(1):16-23.
3. จุฑามณี สุทธิสีสังข์. ยาด้านอาการโรคจิต. ใน: จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชนิ เมฆมณี, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยา เล่ม 1. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: นิวไทยมิตรการพิมพ์; 2542. หน้า 134-159.
4. Lewis JC. Antipsychotic drugs, including phenothiazines. In: Olson KR, editor. Poisoning and drug overdose. 7th ed. NY: McGraw-Hill Education; 2018. p. 130-32.
5. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv Drug Saf. 2012;3(5):241-53.
6. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. Schizophr Bull. 1993;19(2):287-302.
7. พงศกร อธิกเศวทฤทธิ์, วินัย วนานุกูล. ภาวะเป็นพิษจากยาด้านซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic. P&D Information Bulletin. 2006;14(4):39-43.
8. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: the role of gut decontamination, extracorporeal procedures and Fab antibody fragments. Toxicol Rev. 2005;24:187-93.
9. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: A review. Emerg Med J. 2001; 18:236.
10. Harrigan RA, Brady WJ. ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion. Am J Emerg Med. 1999; 17:387.
11. Ball J, Schwebach A. Urine drug screening: Minimizing false-positive and false-negative to optimize patient care. US Pharm. 2016;41(8):26-30.
12. ัญจิรา จิรนนทกาญจน์. โซเดียมไบคาร์บอเนต. ใน: จารุวรรณ ศรีอาภา, บรรณาธิการ. ยาด้านพิษ 3. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สแกน แอนด์ พรินท์; 2556. หน้า 49-51.

คำชี้แจงในการเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการ

ตามที่สภาเภสัชกรรมได้มอบอำนาจให้สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นผู้ผลิต รับรองและกำหนด กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ทั้งการจัดประชุมวิชาการ และบทความทางวิชาการทั้ง online และ off line ทางสมาคมฯ จึงได้จัดเสนอบทความทางวิชาการชนิด online ใน www.cpethai.org และบทความทางวิชาการชนิด off line ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ฉบับละอย่างน้อย 1 เรื่อง โดยการเข้าร่วมกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องดังกล่าวมีเกณฑ์ดังนี้

กรณีที่ท่านเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. เมื่ออ่านบทความทางวิชาการที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถาม ท้ายบทความในวารสารแล้ว ขอให้ส่งกระดาษคำตอบทางไปรษณีย์มายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่ง ไปยังสภาเภสัชกรรมทุก 3 เดือน ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จาก website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org)

2. ท่านสามารถอ่านบทความทางวิชาการเรื่องเดียวกันนั้นที่ระบุว่าเป็นบทความเพื่อเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและตอบคำถามท้ายบทความใน website ของสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) ทั้งนี้ถ้าตอบคำถามถูกต้อง ร้อยละ 70 ขึ้นไป หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความนั้นจะถูกส่งไปยังสภาเภสัชกรรมทันที และท่านสามารถตรวจสอบคะแนนสะสมได้ทันทีเช่นกัน ในกรณีนี้ท่านไม่ต้องส่งกระดาษคำตอบในวารสารของสมาคมฯ ที่เป็นบทความเรื่องเดียวกันมายังสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อีก

กรณีที่ท่านเป็นเภสัชกร แต่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

1. ท่านสามารถสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ และปฏิบัติตามคำชี้แจงข้างต้น

2. หากท่านไม่ต้องการสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ท่านยังสามารถอ่านบทความ และส่งกระดาษคำตอบมายัง สมาคมฯ เพื่อขอรับการตรวจได้ แต่สมาคมฯ จะเรียกเก็บค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนนไปยังสภาเภสัชกรรมเป็นเงิน จำนวน 100 บาท/1 บทความ ไม่ว่าท่านจะตอบข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไปหรือไม่ ซึ่งท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบ นี้มาพร้อมกับกระดาษคำตอบ มิฉะนั้นสมาคมฯ จะไม่ตรวจกระดาษคำตอบหรือดำเนินการใดๆ ต่อไป

หลังจากนั้น สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) จะจัดส่งเอกสารแก่ท่านดังต่อไปนี้

1. กรณีที่ท่านทำข้อสอบถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป สมาคมฯ จะส่งเฉลยไปทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งใน กระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

2. กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ สมาคมฯ จะแจ้งผลให้ท่านทราบทาง e-mail ตามที่ท่านแจ้งใน กระดาษคำตอบ หรือทางไปรษณีย์ โดยท่านต้องสอดซองเปล่าติดแสตมป์หรือไปรษณียบัตรจำหน่ายของถึงตัวท่านเองมา พร้อมกับกระดาษคำตอบทุกครั้ง

บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การใช้ยา chloroquine ในการรักษาโรค COVID-19



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2563

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2563

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2564

ภญญ. สรวมชีพ, ภ.บ.,

General Residency in Pharmacotherapy

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตราด จังหวัดตราด

ศุภกัต ชุมนุวัฒน์, ภ.บ., Pharm.D., BCPS.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)

e-mail: supatat.chu@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 มีการระบาดของ coronavirus สายพันธุ์ใหม่ (SARS-CoV-2) ในเมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน ทำให้เกิดโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง จนเป็นสาเหตุให้องค์การอนามัยโลกต้องประกาศภาวะฉุกเฉินทางโรคระบาด ต่อมาองค์การอนามัยโลกได้ตั้งชื่อโรคติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ว่า COVID-19 ประเทศไทยเป็นหนึ่งในประเทศที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เช่นเดียวกัน จากรายงานขององค์การอนามัยโลก ณ วันที่ 6 เมษายน 2563 มีผู้ติดเชื้อสะสมในประเทศไทยจำนวน 2,220 ราย รักษาหายแล้ว 793 ราย และมีผู้เสียชีวิตสะสม 26 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 1.17 ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด ตามแนวทางเวชปฏิบัติของกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) มีคำแนะนำให้ใช้ยา chloroquine เป็นหนึ่งในสูตรยารักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจาก SARS-CoV-2 ซึ่งปัจจุบันงานวิจัยด้านประสิทธิภาพของยา chloroquine ในการรักษาโรคติดเชื้อ SARS-CoV-2 กำลังอยู่ในช่วงดำเนินการวิจัย แต่ในด้านความปลอดภัยและข้อมูลจากการใช้ยานั้นถือว่า ยา chloroquine มีข้อมูลอยู่มากพอสมควรจากการที่ยานี้ถูกใช้รักษาโรคมาลาเรียและโรคอื่นมานานกว่า 80 ปีแล้ว เภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยจึงควรทราบข้อมูลของยา chloroquine เพื่อจะได้เฝ้าระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยซึ่งจำเป็นต้องได้รับยานี้

คำสำคัญ: chloroquine, SARS-CoV-2, COVID-19

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกของยา chloroquine ที่ทำให้เกิดประสิทธิผลในการรักษาโรค COVID-19
2. อธิบายความปลอดภัยของยา chloroquine ประกอบการพิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยโรค COVID-19
3. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา chloroquine ประกอบการดูแลและติดตามผู้ป่วยโรค COVID-19 ที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้

บทนำ

Chloroquine (CQ) ได้รับการคิดค้นเพื่อใช้รักษาโรคมาลาเรีย และยังถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหรือความผิดปกติอื่นๆ ด้วย เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) หรือ rheumatoid arthritis (RA) และล่าสุด ในช่วงของการระบาดของเชื้อไวรัส severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ที่ก่อให้เกิดโรค COVID-19 ได้มีการนำ CQ มาใช้เป็นยารักษาโรค COVID-19 ทั้งในรูปแบบยาเดี่ยวและยาสูตรผสม ตามที่ระบุไว้ในแนวทางการรักษาของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ด้วยเหตุนี้ บุคลากรสาธารณสุขจึงควรทราบถึงคุณสมบัติของยา และข้อควรระวังของการใช้ยาเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสมต่อไป

กลไกการออกฤทธิ์^{1, 2}

CQ เป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็นต่างอ่อน สามารถกระจายตัวเข้าไปในเซลล์ต่างๆ ได้ดี กลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นไปได้ของ CQ ในการยับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 แบ่งเป็น 3 ลักษณะ ดังนี้

1. ยับยั้งการผ่านของไวรัสเข้าสู่เซลล์ ซึ่งปกติเกิดขึ้นจากการที่ spike protein ของเชื้อไวรัสไปจับกับตัวรับชนิด angiotensin converting enzyme-2 (ACE2 receptor) ทำให้เชื้อไวรัสผ่านเข้าเซลล์ได้ สำหรับ CQ จะสามารถเกิด glycosylation กับ ACE2 receptor ซึ่งจะเป็นการปิดกั้นการจับกันระหว่าง spike protein ของเชื้อไวรัสกับตัวรับ ทำให้ไวรัสไม่สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ได้ นอกจากนี้ CQ ยังจับกับ sialic acids บนผิวเซลล์ใกล้เคียง กับ ACE2 receptor ส่งผลให้การจับกันระหว่าง spike protein ของเชื้อไวรัส และ ACE2 receptor ของ host cell ทำได้ยากขึ้น อีกทั้งยังมีข้อมูลว่า CQ สามารถยับยั้งการแสดงออกของ phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมกระบวนการ endocytosis ที่ไวรัส

ใช้ในการผ่านเข้าสู่เซลล์ได้เช่นกัน

2. ยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวนของไวรัส (replication) จากคุณสมบัติความเป็นต่างของยา CQ ที่เมื่อกระจายเข้าเซลล์แล้ว จะทำให้สภาวะภายในเซลล์เป็นต่างมากขึ้น ส่งผลรบกวนการทำงานของ endosome ซึ่งไวรัสอาศัยในกระบวนการผ่านเข้าเซลล์ และรบกวนการทำงานของ lysosome ซึ่งใช้ในการสลาย endosome เพื่อให้มีการปล่อยสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสภายในเซลล์ก่อนจะเริ่มกระบวนการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนต่อไป

3. ทำหน้าที่เป็นตัวนำพา zinc (zinc ionophore) เข้ามาในเซลล์ การที่มี zinc ในเซลล์เพิ่มมากขึ้น อาจส่งผลต่อกระบวนการสร้างโปรตีนของไวรัส ผ่านการรบกวนการทำงานของเอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) จึงมีผลต่อการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส^{3, 4}

นอกจากนี้ CQ ยังมีผลลดการกระตุ้นและการหลั่ง inflammatory cytokines หรือ proinflammatory cytokines ต่างๆ เช่น interleukin-1 (IL-1), IL-6 รวมถึง tumor necrosis factor (TNF) ได้⁵ ดังนั้น ยานี้จึงอาจส่งผลดีในการลดโอกาสการเกิด multiorgan failure จากภาวะ cytokine storm ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง⁶ ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของ CQ ดังข้างต้น จึงทำให้ CQ ซึ่งเป็นยาเก่า มีราคาถูก มีความน่าสนใจสำหรับนำไปใช้รักษา SARS-CoV-2 ต่อไป

เภสัชจลนศาสตร์ของยา CQ⁷⁻¹⁰

Absorption¹¹

การดูดซึมของยาจากทางเดินอาหารนั้นเกิดขึ้นเร็ว แต่มีความแปรผันของค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ระหว่างบุคคลค่อนข้างสูง (ร้อยละ 67-114) ภาวะทุพโภชนาการไม่มีผลต่อการดูดซึมยา แต่การ

รับประทานยาพร้อมเครื่องตีที่ความเป็นกรดสูง มีแนวโน้มจะลดการดูดซึมของยาได้ คาดว่าเกิดจากการที่ยาถูก protonate ทำให้ยาบางส่วนไม่สามารถถูกดูดซึมได้ (อ้างอิงจากการรับประทานยา CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม ซึ่งเทียบเท่ากับ CQ phosphate ขนาด 1,000 มิลลิกรัม ครั้งเดียว)

จากการศึกษาการให้รับประทานยา CQ พร้อมอาหาร พบว่า อาจมีแนวโน้มจะเพิ่ม AUC (area under the concentration-time curve) ของยาได้ โดยระยะเวลาที่ระดับยาในพลาสมาถึงระดับสูงสุดไม่แตกต่างกัน คือ ประมาณ 4 ชั่วโมง หลังรับประทานยา CQ phosphate ขนาด 1000 มิลลิกรัม (CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม) ระดับยาในพลาสมา สูงสุดเท่ากับ 0.75-2.50 ไมโครโมลาร์ และ 1.59-4.47 ไมโครโมลาร์ สำหรับการรับประทานตอนท้องว่าง และการรับประทานพร้อมมื้ออาหาร ตามลำดับ ซึ่งเป็นอาหารที่มีร้อยละของพลังงานมาจากคาร์โบไฮเดรต โปรตีน และไขมันอยู่ที่ร้อยละ 71, 13 และ 16 ตามลำดับ โดยคาดว่าสัดส่วนของอาหารในงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นคาร์โบไฮเดรต ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้กระบวนการดูดซึมยาเกิดได้ดีขึ้น

Distribution

ยามีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) อยู่ในช่วง 200-800 ลิตรต่อกิโลกรัม มีค่าครึ่งชีวิตของยาอยู่ระหว่าง 20-60 วัน และมีการกำจัดยาออกจากร่างกายทั้งหมด (total body clearance)

อยู่ในช่วง 0.7-1 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

ยามีการกระจายตัวอยู่ในเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งหากเปรียบเทียบกับแล้ว ความเข้มข้นของยา และเมแทบอลิต์ใน whole blood จะมีความเข้มข้นมากกว่าในพลาสมาถึง 5-10 เท่า ดังนั้น การพิจารณาระดับยา จึงควรทราบถึงชนิดของสิ่งส่งตรวจที่ใช้ด้วย เพื่อให้เกิดการแปลผลที่เหมาะสม นอกจากนี้ ยายังมีการกระจายตัวตามอวัยวะอื่นได้ดีกว่าในเลือด เช่น ปอด ตับ หัวใจ กระเจกตา น้ำเลี้ยงตา หรือเนื้อเยื่อที่มี melanin มาก เช่น ผิวหนัง

จากรายงานชันสูตรหลังเสียชีวิตของผู้หญิง อายุ 33 ปี ที่รับประทานยา CQ ไม่ทราบขนาด ประมาณ 12 เม็ด ถูกนำส่งโรงพยาบาลด้วยอาการหมดสติภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทาน และเสียชีวิตใน 24 ชั่วโมงต่อมา พบว่า ระดับยา CQ ในเลือดหลังเสียชีวิตเท่ากับ 1.6 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิลิตร ส่วนระดับยา CQ ในน้ำคัตหลังและอวัยวะต่างๆ แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นการช่วยยืนยันว่ายา CQ มีการกระจายตัวสูงมาก โดยเฉพาะที่ปอด ซึ่งมีระดับยาสูงกว่าในเลือดอย่างน้อย 2.375 เท่า จึงเป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนในการนำเอายา CQ มาใช้สำหรับการรักษา COVID-19 ได้

อย่างไรก็ตาม การใช้ยา CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ในการรักษา SARS-CoV-2 จะให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 1.62 ไมโคร-

ตารางที่ 1 อัตราส่วนของ CQ base ในอวัยวะอื่นต่อระดับ CQ base ในเลือดหลังเสียชีวิต¹²

อวัยวะ	อัตราส่วน CQ ในอวัยวะ 100 กรัม หรือ 100 มิลลิลิตร ต่อระดับ CQ ในเลือด 100 มิลลิลิตร
ปัสสาวะ	1.25
ปอด	2.375
ตับ	10.94
ไต	4.38
หัวใจ	3.56
สมอง	1

โมลาร์ ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่า ระดับยา CQ ในเนื้อเยื่อปอดจริงอาจไม่ได้สูงถึง 103.383 ไมโครโมลาร์ จากแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Yao และคณะ¹³ พบว่า การเพิ่มขนาด CQ ต่อครั้งอาจทำให้ระดับยา CQ ในพลาสมาเพิ่มขึ้น แต่บ่งชี้ไม่ได้ว่ายาจะไปสะสมที่เนื้อเยื่อปอดมากขึ้นเท่าไร

Metabolism¹⁴

ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP3A4, CYP2C8 และ CYP2D6 เป็นหลัก ระดับยา CQ ในเลือดอาจมีความแตกต่างกันไปได้บ้างจากความแปรผันทางพันธุกรรมของแต่ละบุคคล ซึ่งผลกระทบจากลักษณะความแปรผันทางพันธุกรรมที่อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยา CQ นั้นยังไม่พบรายงานที่ชัดเจน และยังไม่ทราบว่าต้องมีการปรับขนาดตามความแปรผันทางพันธุกรรมหรือไม่

Excretion

ยาถูกขับออกทางปัสสาวะโดยอาศัยกลไก active secretion ที่ท่อไตเป็นส่วนใหญ่ทั้งในรูปแบบยาเดิมและเมแทบอลไลต์¹⁵ มีส่วนน้อยที่ถูกขับทางอุจจาระ (ประมาณร้อยละ 5-10) การเพิ่มความเป็นกรดในปัสสาวะมีแนวโน้มจะเพิ่มการขับออกของยาได้ แต่ยังไม่มียารายงานทางคลินิกสำหรับการทำให้ปัสสาวะเป็นกรดเพื่อเร่งขับ CQ ออกจากร่างกาย ในกรณีที่เกิดพิษในระยาระดับพลาสมา

หลักฐานทางวิชาการของยา CQ ในการรักษา SARS-CoV-2

ปัจจุบันข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพของ CQ ในการรักษา COVID-19 มาจากการศึกษาชนิด *in vitro* เป็นหลัก ในขณะที่การศึกษาทางคลินิก ยังอยู่ในขั้นตอนการขออนุมัติหรือรวบรวมผู้ป่วย ซึ่งยังไม่เสร็จสมบูรณ์ดี ดังนั้น บทความนี้จึงสรุปข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CQ ที่มีอยู่จำนวน 2 การศึกษา ดังนี้

1. Wang และคณะ¹⁶ ได้ทดสอบ Vero E6 cells

(ATCC-1586) ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ด้วยยาต่างๆ และพบว่า CQ มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง SARS-CoV-2 ด้วย EC50 (half-maximal effective concentration) เท่ากับ 1.13 ไมโครโมลาร์ มีค่า CC50 (half-cytotoxic concentration) มากกว่า 100 ไมโครโมลาร์ ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการใช้ CQ รักษาการติดเชื้อ SARS-CoV-2

2. Yao และคณะ¹³ ได้ทดสอบผลของ CQ และ hydroxychloroquine (HCQ) ต่อ SARS-CoV-2 infected Vero cells และตั้งสมมุติฐานด้วยแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิงสรีรวิทยา (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK model) โดยเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างระดับยาต่ำสุดในเนื้อเยื่อปอดต่อ EC50 (ratio of the free lung trough concentration to the *in vitro* EC50 value, RLTEC) พบว่า การใช้ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน มีค่า RLTEC เท่ากับ 2.38, 5.92, 18.9 และ 40.7 ในวันที่ 1, 3, 5 และ 10 ตามลำดับ โดยมีการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง แสดงประสิทธิผลในวันที่ 5 ของการรักษา จึงอาจคาดเดาได้ว่า ขนาดยา CQ ที่ให้ประสิทธิผลนั้น ต้องมีค่า RLTEC ไม่น้อยกว่า 18.9 ซึ่งหากเทียบจากการศึกษาฉบับนี้ที่ใช้ EC50 = 5.47 ไมโครโมลาร์ อาจแปลความได้ว่า ต้องมีระดับยา CQ ต่ำสุดในเนื้อเยื่อปอดไม่น้อยกว่า 103.383 ไมโครโมลาร์ (หรือ 33.072 มิลลิกรัมต่อลิตร) จึงจะมีโอกาสเกิดประสิทธิผลในการรักษา

จากประสิทธิภาพของ CQ ต่อ SARS-CoV-2 จึงเกิดมติเห็นชอบจากที่ประชุมของผู้เชี่ยวชาญในเมือง Guangdong ประเทศจีน แนะนำให้ใช้ CQ phosphate ในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบจาก SARS-CoV-2 ทั้งในระดับ mild, moderate และ

severe ในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามใช้ เนื่องจากยังไม่มีการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง¹⁷

นอกจากนี้ กระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทย ได้ออกแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคปอดบวมจาก SARS-CoV-2 ซึ่งมีคำแนะนำให้ใช้ยา CQ phosphate เป็นทางเลือกในการรักษาโรคปอดบวมจาก SARS-CoV-2 โดยขนาดยาแนะนำในผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 50 กิโลกรัม คือ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน แต่ในผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม ให้ใช้ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 2 แล้วตามด้วย CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 3-7 ซึ่งขนาดยาดังกล่าวนี้นี้เป็นคำแนะนำที่ระบุอยู่ในเวชปฏิบัติฉบับปรับปรุงครั้งที่ 7 ซึ่งได้รับการแปลและเผยแพร่เมื่อวันที่ 3 มีนาคม 2563¹⁸

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Rana และคณะ¹⁹ พบว่ามีการนำ CQ มาใช้ในการรักษาหรือป้องกัน SARS-CoV-2 ในผู้ป่วยแล้ว โดยเริ่มมีการลงทะเบียนงานวิจัยตั้งแต่วันที่ 23 มกราคม 2563 และขณะนี้กำลังอยู่ในขั้นตอนดำเนินการวิจัยรวมทั้งสิ้น 14 งานวิจัย (รวมงานวิจัยที่เป็นภาษาจีน) โดยผู้ทบทวนวรรณกรรมได้ทบทวนขนาดยา CQ phosphate ที่ใช้ในงานวิจัยพบว่า ขนาดยาน้อยที่สุดที่ใช้ คือ CQ phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 2 แล้วตามด้วย CQ phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 3-5 รวมระยะเวลาการรักษาทั้งสิ้น 5 วัน และขนาดยามากที่สุดที่ใช้ คือ CQ phosphate ขนาด 1,000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยา oseltamivir รวมระยะเวลาการรักษาทั้งสิ้น 42 วัน

ดังนั้น จากหลักฐานทางวิชาการที่กล่าวมา การใช้ CQ ในการรักษา SAR-CoV-2 นั้น ขณะนี้กำลังอยู่ในขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยเพื่อหาประสิทธิภาพและ

ความปลอดภัยที่เหมาะสม ดังนั้น ควรใช้ CQ ตามขนาดที่มีการแนะนำ และติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา²⁰

การใช้ CQ มีมาอย่างยาวนานตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันสำหรับการรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อโปรโตซัว เช่น มาลาเรีย หรือใช้ในโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น SLE, RA ซึ่งมีขนาดยาและระยะเวลาการรักษาแตกต่างกันออกไป ในด้านของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานั้น เป็นสิ่งที่เภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขสามารถเฝ้าระวังการเกิดและสามารถให้การจัดการได้อย่างสมเหตุสมผล ด้วยเหตุที่ใช้ CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 นั้น เป็นข้อบ่งชี้ใหม่ มีขนาดยาและระยะเวลาในการรักษาแตกต่างไปจากข้อบ่งชี้เดิม แต่อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่อาจเกิดขึ้นนั้น น่าจะสามารถเทียบเคียงกับรายงานในอดีตได้ ทำให้สามารถเฝ้าระวังได้อย่างรอบด้าน

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด²¹⁻²⁴

CQ ส่งผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จากกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ CQ สามารถปิดกั้น potassium channel, sodium channel และมีผลต่อความดันโลหิตด้วยกลไกปิดกั้นตัวรับชนิดแอลฟา (alpha blocker) ได้ ความเข้มข้นของ CQ ที่ใช้ในการยับยั้ง hERG (human ether-a-go-go relate gene) K⁺ channel ซึ่งเป็นตัวรับโพแทสเซียมที่ผิวเซลล์ได้ร้อยละ 50 (50% inhibitory concentration, IC50) คือ มากกว่า 8.4 ไมโครโมลาร์ แต่เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และการเกิดหัวใจเต้นผิดปกติแบบ torsades de pointes อาจเกิดก่อนที่จะมีการยับยั้ง potassium channel ได้ถึงร้อยละ 50

จากการทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ-

ประทาน CQ วันละ 1 ครั้ง ขนาด 600, 600 และ 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ (คิดตาม CQ base) พบว่า มีค่า QTc เพิ่มขึ้นจาก baseline 16 มิลลิวินาที หลังรับประทานยาขนาดแรกผ่านไป 4 ชั่วโมง และค่า QTc เหลือเพิ่มขึ้นจาก baseline เป็น 27 มิลลิวินาที หลังจากรับประทานยาในวันที่ 2 โดยทิศทางของการเพิ่มขึ้นของ QTc นั้นอาจสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดสูงสุด (peak whole blood concentration)²¹ คือ 2.5 และ 3.5 ไมโครโมลาร์ ในวันที่ 1 และ 2 ตามลำดับ โดยที่อาสาสมัครไม่ได้แสดงอาการผิดปกติ (QTc interval ของอาสาสมัครยาวที่สุด คือ 442 มิลลิวินาที หลังจากรับประทานยาขนาดที่ 2)

จากข้อมูลดังกล่าวมา เมื่อนำ CQ มาใช้ในขนาดที่กรมการแพทย์แนะนำ (ฉบับปรับปรุง วันที่ 8 เมษายน 2563) คือ 300 มิลลิกรัม (CQ base) วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5-10 วันนั้น มีระยะเวลาที่นานกว่าที่เคยมีการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดี แต่จากการศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ที่ทำในประเทศบราซิลพบว่า กลุ่มที่ได้รับ CQ base 450 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ซึ่งสูงกว่าขนาดยาที่แนะนำโดยกรมการแพทย์ของไทย) เป็นเวลา 10 วัน มีผู้ป่วยร้อยละ 10 ที่มี QTc interval ยาวกว่า 500 มิลลิวินาที แต่การศึกษานี้ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา azithromycin ร่วมด้วย ซึ่งการเกิด QTc prolongation ที่พบอาจไม่ได้เกิดจาก CQ เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม แม้ขนาดยาที่แนะนำโดยกรมการแพทย์ของไทยจะต่ำกว่าขนาดยาของการศึกษาในประเทศบราซิล แต่มีโอกาสในการเกิด QTc prolongation อยู่ โดยเฉพาะในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง หรือได้รับยาที่ส่งผลให้เกิด QTc prolongation ร่วมด้วย โดยเฉพาะยา azithromycin ดังนั้น จึงควรพิจารณาตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) เป็นเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยทุกรายที่จะเริ่มใช้ CQ และติดตามเป็นระยะ โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องใช้ยานานกว่า 5 วัน ซึ่งระดับยาใน

เลือดและการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ เริ่มคงที่แล้ว

ในด้านของกลไกที่เกี่ยวข้องกับการลดความดันโลหิตนั้นพบว่า อาจเกิดจากการที่ยามีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับชนิดแอลฟา (alpha receptor) ซึ่งจากรายงานพบว่าการใช้ CQ แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว โดยสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์นี้ได้ด้วยการยืดระยะเวลาหยดยาให้นานขึ้น แต่ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวจากรูปแบบของยาชนิดรับประทานซึ่งมีระดับยาสูงสุดในเลือดต่ำกว่าแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อย 4 เท่า จึงมีโอกาสน้อยมากที่ยา CQ base รูปแบบรับประทานในขนาด 600 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง จะมีผลทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำได้

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร²⁵

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ท้องเสีย และไม่สบายท้อง เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยสำหรับผู้ที่ใช้ยา CQ (มากกว่าร้อยละ 20) ซึ่งเกิดจากการระคายเคืองทางเดินอาหารของตัวยาเอง โดยพบได้ตั้งแต่การรับประทานในขนาด 150 มิลลิกรัมของ CQ base อาการดังกล่าวเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง สามารถหายได้เอง รวมถึงสามารถบรรเทาหรือป้องกันได้โดยการรับประทานพร้อมอาหาร แม้เป็นอาการที่ไม่รุนแรงแต่อาจส่งผลสำคัญให้คนไข้ขาดความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งเภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วยซึ่งได้รับยา CQ ต้องอธิบายและแนะนำผู้ป่วยในประเด็นนี้

อาการไม่พึงประสงค์ต่อการมองเห็น²⁶⁻²⁸

การใช้ยา CQ ส่งผลกระทบต่อตา โดยอวัยวะหลักที่มักได้รับผลกระทบ คือ กระจกตา (cornea), ciliary body และจอประสาทตา (retina) สำหรับที่กระจกตาด้วยยา CQ จะสะสมที่กระจกตาจนสามารถสังเกตเห็นได้ อาจเกิดได้ภายในระยะเวลา 2-3 สัปดาห์หลังจากใช้ยา แต่มักไม่ได้ส่งผลกระทบต่อการมองเห็น และสามารถหายไปเองได้เมื่อเวลาผ่านไป

บริเวณ ciliary body ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อที่ตา โดยปกติแล้วมีหน้าที่ปรับเลนส์รับแสงเพื่อโฟกัสภาพที่ตาให้สามารถมองเห็นได้ชัดเจน เมื่อตัวยา CQ ไปสะสมบริเวณ ciliary body จะทำให้มัดกล้ามเนื้อบริเวณนี้ทำงานผิดปกติ ไม่สามารถโฟกัสภาพได้ชัดเจน ทำให้รู้สึกคล้ายกับว่ามองเห็นภาพไม่ชัด ซึ่งอาการนี้สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่การได้รับยาขนานแรกในขนาดตั้งแต่ 150 มิลลิกรัมของ CQ base แต่สามารถหายได้เองเมื่อหยุดยา

ส่วนที่จอประสาทตานั้น เนื่องจากตัวยาสามารถสะสมที่เนื้อเยื่อได้ดี จึงเข้าไปสะสมได้ใน melanin ของจอประสาทตา และมีผลทำให้โครงสร้างของจอประสาทตา คือ rod cell และ cone cell เสียหายแบบถาวร ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้จอประสาทตาเสียหายจากการได้รับยา CQ คือ ปริมาณการใช้ยาสะสม (cumulative dose) รวมถึงปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งในกรณีที่ใช้ในปริมาณรวมน้อยและระยะเวลาสั้นกว่า 5 ปี โอกาสเกิดการทำลายของจอประสาทตาพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

สังเกตได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่อการมองเห็นจากการใช้ยา CQ นั้น มีแนวโน้มจะเกิดกับการใช้ยาระยะยาวเป็นหลัก โอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงต่อการมองเห็นสำหรับการใช้รักษา COVID-19 อาจจะมีน้อย เภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขควรให้คำแนะนำแก่คนไข้ว่า การมองภาพไม่ชัด เป็น

อาการผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นได้ จะหายไปเองเมื่อหยุดใช้ยา ไม่เกิดเป็นผลเสียถาวร แต่อย่างไรก็ตามการติดตามยังเป็นเรื่องที่จำเป็น โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการของยา CQ ที่มากขึ้น รวมถึงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่น หรือในผู้ที่มีความผิดปกติของการมองเห็นอยู่เดิม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาท²⁹

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทที่พบบ่อยจากการใช้ยา CQ คือ เวียนศีรษะ บ้านหมุน และปวดหัว ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดขึ้นได้บ่อย และสามารถเกิดขึ้นได้หลังจากรับประทานยาขนานแรก อาการเหล่านี้สามารถหายได้เองเมื่อรับประทานยาต่อเนื่อง ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่คาดว่าอาจมาจากการที่ยามีฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ซึ่งยังไม่มีรายงานอาการรุนแรงทางระบบประสาทที่เกิดจากการใช้ CQ ในรูปแบบรับประทาน

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบกล้ามเนื้อและผิวหนัง³⁰

คาดว่าเกิดจากการที่ยาสะสมอยู่ในเซลล์และรบกวนกระบวนการทำงานของเซลล์ อ้างอิงจากรายงานที่มีการเกิดอาการชา แขนขาอ่อนแรง ในผู้ป่วยที่ใช้ยามานาน 5-7 เดือน และอาการสามารถหายเองหลังจากหยุดใช้ยา กรณีปัญหาการเกิดผิวหนังเปลี่ยนสี คาดว่าน่าจะมาจากยาไปสะสมที่เซลล์สร้างเม็ดสี และกระตุ้นให้เกิดการสร้างเม็ดสีที่ผิดปกติ โดยมากปัญหานี้มักพบ

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อจอประสาทตา (retina) จากการใช้ยา chloroquine

ปัจจัยหลัก	- ใช้ยามานานกว่า 5 ปี - ใช้ยาขนาดสะสมรวม (cumulative dose) มากกว่า 460 กรัม - ใช้ยาขนาดต่อวันมากกว่า 250 มิลลิกรัม หรือ มากกว่า 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (ideal body weight) - มีปัญหาเรื่องตับหรือไตทำงานบกพร่อง
ปัจจัยอื่น	- ผู้ป่วยสูงอายุ - มีโรคผิดปกติที่ตาอยู่เดิม โดยเฉพาะบริเวณ macular และ retina ะ

ในผู้ที่ไข้ในระยยาว เช่น 5 ปี นับจากเริ่มไข้ฯ ดังนั้น โอกาสในการเกิดปัญหาต่อระบบกล้ามเนื้อและผิวหนังจากการใช้ CQ ในขนาดที่เหมาะสมเพื่อรักษา COVID-19 จึงมีน้อยมาก แต่อาการที่พบมากเกี่ยวกับผิวหนังในผู้ไข้ฯ CQ คือ อาการคันตามผิวหนังคล้ายแมลงกัด คาดว่ามาจากการที่ยาสะสมที่ชั้นผิวหนังแล้วกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านระบบ histamine หรือรบกวนการทำงานของระบบประสาทโดยตรง มีโอกาสเกิดได้ประมาณร้อยละ 22 จากการใช้ CQ รักษาโรคมาลาเรียเป็นระยะเวลา 3 วัน ซึ่งอาการคันตามผิวหนังนี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์หนึ่งที่ต้องอธิบายให้คนไข้เข้าใจ เพื่อป้องกันการไม่ร่วมมือในการไข้ฯ และเข้าใจผิดว่าเป็นอาการแพ้ยา

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลัน³¹

มีรายงานว่า การใช้ CQ มีโอกาสทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ แม้ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนในมนุษย์ แต่ข้อมูลจากสัตว์ทดลองมีรายงานว่า ยาส่งผลให้ค่าครึ่งชีวิตของอินซูลินในเซลล์กล้ามเนื้ออยู่ได้นานขึ้น มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงได้ดีขึ้น อีกทั้งมีรายงานกรณีศึกษาของผู้ที่ได้รับยา CQ แล้วเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลันได้อยู่บ้าง แม้ยังไม่มีหลักฐานที่สามารถระบุความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลันกับการใช้ CQ แต่เนื่องจากการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้น การติดตามระดับน้ำตาลในเลือดหรืออาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำสำหรับผู้ป่วยในนั้นเป็นสิ่งที่จำเป็น โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เคยมีประวัติระดับน้ำตาลในเลือดต่ำมาก่อน หรือคุ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี หรืออาจมีการไข้ฯอื่นร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ เภสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องควรให้ความสำคัญกับการประสานรายการยาในผู้ป่วยทุกราย เพื่อพิจารณาและเสนอแพทย์ให้หยุดยารักษาเบาหวานชนิดรับประทาน

หรือปรับเปลี่ยนขนาดยาที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะนี้เพิ่มขึ้นได้ด้วยเช่นกัน

Toxicokinetics ของยา CQ³²

สำหรับรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษจากการไข้ฯ CQ ในขนาดสูงนั้น เนื่องจากในขณะนี้ยา CQ สำหรับการไข้ฯใน SARS-CoV-2 ยังอยู่ในช่วงกำลังดำเนินงานวิจัย จึงต้องใช้ข้อมูลเทียบเคียงความเป็นพิษและอาการไม่พึงประสงค์จากหลักฐานทางวิชาการที่มีอยู่เดิมในการรักษาโรคมาลาเรียหรือโรคในระบบภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 3) รวมถึงจากรายงานกรณีศึกษาต่างๆ ซึ่งสามารถสรุปได้ดังนี้

ความเป็นพิษระยะเฉียบพลัน

จากรายงานความเป็นพิษระยะเฉียบพลันของผู้ไข้ฯ CQ เกินขนาดในรายงานพิษวิทยา คือ ทำให้สัมผัสสัญญาณลดลง จนถึงหมดสติ การมองเห็นผิดปกติ ความดันโลหิตต่ำ หัวใจหยุดเต้น ระดับโพแทสเซียมต่ำ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการรับประทานยา CQ มากกว่า 2 กรัมในครั้งเดียว (ไม่ทราบชนิดเกลือ) และสัมพันธ์กับระดับยาในพลาสมาประมาณ 7.81 ไมโครโมลาร์ โดยระดับยา CQ ในพลาสมาต่ำสุดที่มีรายงานพิษวิทยา คือ 5.31 ไมโครโมลาร์

ทั้งนี้ จากขนาดยา CQ ที่กรมการแพทย์แนะนำ (ฉบับปรับปรุงวันที่ 8 เมษายน 2563) คือ ขนาดยา 300 มิลลิกรัม ของ CQ base วันละ 2 ครั้ง (หากเทียบเคียงในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 50 กิโลกรัม คิดเป็นขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อขนาน) จึงมีความเป็นไปได้น้อยมากที่จะทำให้เกิดพิษรุนแรงในระยะเฉียบพลัน และระดับยาสูงสุดในเลือดน่าจะอยู่ที่หลังขนานสุดท้ายประมาณ 1-6 ชั่วโมง ดังนั้น อาการไม่พึงประสงค์จากความเป็นพิษระยะเฉียบพลันที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดจึงควรจะมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยหลังจากผ่านช่วงเวลาที่มียาสูงสุดในเลือดไปแล้ว ดังนั้น หากผู้ป่วยไม่มีอาการหรือเงื่อนไขอื่นที่ต้องเฝ้าระวัง อาจพิจารณาเฝ้าระวังการเกิดพิษเฉียบพลันจาก

ตารางที่ 3 ขนาดของยา chloroquine (CQ) ที่มีการใช้ในขนาดสูง และรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

การศึกษา	ประชากร	ขนาดยาที่ใช้	ระดับยาสูงสุดในเลือดที่วัดได้	อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงาน
Ursing J (2020) ³³	เด็ก อายุเฉลี่ย 6 ปี	10 มก./กก./ครั้งของ CQ base วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน ต่อด้วย 5 มก./กก./ครั้งของ CQ base วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 3-5 วัน	ระดับยาสูงสุดจาก capillary blood หลังจากรับประทานยาขนาด 10 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน เท่ากับ 3.375 มคม. (2.850-3.900) (ไม่ทราบเวลาเจาะเลือดหลังรับประทานยา)	ร้อยละ 80 มีไข้หรือปวดหัว ร้อยละ 40-50 มีอาการอาเจียน ท้องเสีย หรือปวดท้อง โดยอาการส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และดีขึ้นเมื่อรับประทานยาต่อเนื่องตามแผนการรักษา
Ursing J (2009) ³⁴	เด็ก อายุ 3-6 ปี	6-9 มก./กก./ครั้งของ CQ base วันละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน	ระดับยาสูงสุดที่ 1 วันหลังจากรับประทานครบ 5 วัน เฉลี่ยเท่ากับ 0.894 มคม. (0.383-1.845)	มากกว่าร้อยละ 80 มีไข้ ร้อยละ 40-50 มีอาการอาเจียนและท้องเสีย ซึ่งอาการดังกล่าวค่อยๆ ลดลงหลังจากรับประทานยาตามแผนการรักษา
Kofoed PE (2002) ³⁵	เด็ก อายุต่ำกว่า 13 ปี (ต่ำสุด 4.8 เดือน)	กลุ่มที่ 1: 10 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 วัน ตามด้วย 5 มก. 1 ครั้ง (รวม 25 มก.) กลุ่มที่ 2: 10 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 2 วัน ตามด้วย 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 3 (รวม 50 มก.)	ไม่มีการวัดระดับยาสูงสุดในเลือดหลังรับประทาน	หลังจากรับประทานขนาดแรก กลุ่มที่ 1 พบร้อยละ 87 ปวดหัว, ร้อยละ 49 อาเจียน, ร้อยละ 24 ท้องเสีย, ร้อยละ 16 คลื่นไส้, ร้อยละ 11 คันตามผิวหนัง ส่วนกลุ่มที่ 2 พบร้อยละ 80 ปวดหัว, ร้อยละ 50 อาเจียน, ร้อยละ 23 ท้องเสีย, ร้อยละ 18 คลื่นไส้, ร้อยละ 5 คันตามผิวหนัง โดยทั้งหมดอาการลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป
Na-Bang-chang K (1994) ³⁶	ชายไทย อายุ 18-35 ปี น้ำหนัก 45-68 กก. (ผู้ป่วย 7 คน, อาสาสมัคร สุขภาพดี 7 คน)	ที่เวลา 0 = 600 มก. ของ CQ base ให้ตอนท้องว่างช่วงโม่งที่ 6, 24, 48 = 300 มก.ของ CQ base บริหารตอนท้องว่าง รวม 1,500 มก. ของ CQ base (คิดเป็นขนาดยาต่อน้ำหนักตัว เท่ากับ 8.8-13.3 มก./กก.)	ระดับยาสูงสุดในอาสาสมัคร สุขภาพดี เท่ากับ 2.61 มคม. (2.05-4.96) ส่วนในผู้ป่วย เท่ากับ 4.84 มคม. (3.11-7.65)	3 คน มีอาการเวียนศีรษะ, 13 คน มีอาการปวดหัว และ 6 คน รู้สึกไม่สบายท้อง โดยอาการผิดปกติทั้งหมดเป็นแบบไม่รุนแรง
Gustafsson LL (1983) ³⁷	อาสาสมัคร สุขภาพดี อายุ 20-36 ปี, น้ำหนัก 65-91 กก.	ให้ขนาด 300 มก. ของ CQ base ในรูปแบบ CQ เกลือ phosphate ที่เป็นยาเม็ด (tab), ยาน้ำ (sol) และยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) (ใช้เวลาหยดยานาน 12 นาที) ทั้งหมดเป็นการให้ยาครั้งเดียว	ระดับยาสูงสุดจากยาน้ำ ยาเม็ด และยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เท่ากับ 0.294, 0.319 และ 1.491-3.751 มคม. ตามลำดับ	สำหรับยาในรูปแบบรับประทาน ไม่มีอาสาสมัครคนใดมีอาการไม่พึงประสงค์ สำหรับยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาสาสมัครทุกคนเกิดผลข้างเคียง คือ เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อน ทรงตัวลำบาก ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากเริ่มให้ยา 10-15 นาที

กก. = กิโลกรัม, มก. = มิลลิกรัม, มคม. = ไมโครโมลาร์

ยา CQ ในระยะเวลา 6 ชั่วโมงหลังบริหารยาขนาดสุดท้าย โดยรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ฉับพลันส่วนใหญ่ที่พบ คือ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย เวียนศีรษะ มองเห็นภาพซ้อน ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นอาการที่ไม่รุนแรง และค่อยๆ ดีขึ้นเรื่อยๆ แม้จะใช้ยาต่อเนื่องก็ตาม เกสเซอร์หรือบุคลากรที่เกี่ยวข้องควรให้คำแนะนำเรื่องนี้กับผู้ป่วยเพื่อให้เกิดความร่วมมือที่ดีในการใช้ยา CQ

นอกจากนี้ หากมีการเพิ่มขนาดยา CQ ที่มากกว่า 600 มิลลิกรัมของ CQ base ต่อครั้ง (หรือ 1,000 มิลลิกรัมของ CQ phosphate ต่อครั้ง) ควรติดตามการเกิดพิษในระยาระดับฉับพลันอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในด้านที่ส่งผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลาง คือ การรับรู้ตัวของผู้ป่วย คุณภาพการมองเห็น หรือผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ ความผิดปกติในการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตต่ำ จึงควรติดตามระดับโพแทสเซียม คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด

ความเป็นพิษสะสมจากการใช้ต่อเนื่อง

เนื่องจากการใช้ยา CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 มีขนาดและระยะเวลาการใช้ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) คือ 300 มิลลิกรัมของ CQ base วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลานานที่สุด 10 วัน ดังนั้น ระดับยาสะสมในคนไข้ คือ ปริมาณทั้งหมด 6 กรัม จึงมีโอกาสน้อยที่จะเกิดพิษสะสมขึ้น

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา³⁸

Pharmacodynamics drug interaction^{38, 39}

จากอาการไม่พึงประสงค์ของยา CQ ต่อหัวใจที่พบได้น้อยมากหากได้รับประทานไม่เกินวันละ 1,000 มิลลิกรัม คือ QTc-prolongation แต่หากได้รับประทานยา CQ ร่วมกับยาอื่นที่ออกฤทธิ์เสริมกัน เช่น ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ potassium (potassium channel

blocker) หรือปิดกั้นตัวรับชนิดแอลฟา (alpha blocker) โดยเฉพาะในสูตรยาที่ใช้ในการรักษา SARS-CoV-2 ตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) ที่แนะนำให้ใช้ยา CQ ร่วมกับยา azithromycin ซึ่งตัวยา azithromycin เองก็เป็นยาที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QTc-prolongation ได้ด้วย ก็อาจทำให้ความเสี่ยงของการเกิด QTc-prolongation สูงขึ้นได้

จากการศึกษาของ Cook และคณะ³⁹ ที่ทำการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีอายุ 20-60 ปี ด้วยการให้รับประทานยา CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับ CQ phosphate ขนาด 1,000 มิลลิกรัม) ในวันที่ 1 แล้วต่อด้วย CQ base ขนาด 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 2-3 ร่วมกับยา azithromycin ขนาด 1,000 มิลลิกรัม ที่เริ่มให้ตั้งแต่วันที่ 1-3 เปรียบเทียบกับการใช้ยา CQ เดียว พบว่า ยาทั้งสองไม่ส่งผลกระทบต่อปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งกันและกัน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นอาการของระบบทางเดินอาหาร โดยกลุ่มที่ได้รับยาทั้งสองชนิดร่วมกันมีอาการท้องเสียรุนแรง 1 คน ส่วนเรื่อง QTc-prolongation พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาสองชนิดร่วมกัน มีค่า QTc เพิ่มขึ้นในวันที่ 3 ของการใช้ร่วมกันเฉลี่ย 19.9 มิลลิวินาที เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ CQ เดียว คือ เฉลี่ย 13.7 มิลลิวินาที ซึ่งแม้ว่าผลในเชิงสถิติจะถือว่าไม่มีนัยสำคัญ แต่การใช้ในคนไข้ที่อายุมากกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยภาวะวิกฤติ หรือมีโรคหัวใจร่วมด้วย ก็อาจทำให้เกิดอาการ QTc-prolongation ได้ จึงควรพิจารณาเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

Pharmacokinetics drug interaction

• P-glycoprotein⁴⁰

รายงานกรณีศึกษา⁴¹ ในผู้ชาย อายุ 51 ปี ที่มีประวัติปลูกถ่ายไต รับประทานยา cyclosporin อยู่เดิม รับประทาน CQ ขนาด 900 มิลลิกรัม (ไม่

ระบุรูปแบบเกลือ) ในวันที่ 1 และขนาด 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 2-3 พบว่า ระดับยา cyclosporin ในเลือดสูงขึ้นประมาณ 3 เท่าในเวลา 48 ชั่วโมงหลังรับประทาน CQ และระดับยา cyclosporin กลับเข้าสู่ระดับเดิมในวันที่ 10 แม้ว่าจะไม่ทราบกลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่แน่ชัด แต่คาดว่าอาจเกิดผ่านการขัดขวาง p-glycoprotein ที่มีผลให้ลดการขับออกของยา cyclosporin ทำให้ระดับ cyclosporin ในเลือดสูงขึ้น ดังนั้น หากต้องการใช้ยา CQ ร่วมกับยา cyclosporin ควรมีการตรวจวัดระดับยา cyclosporin ก่อนเริ่มให้ยา CQ และติดตามระดับยา cyclosporin ในเลือดอย่างใกล้ชิดอย่างน้อย 48 ชั่วโมงหลังได้รับยา CQ

- Cytochrome P450 (CYP)

CQ ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP2C8, CYP3A4 และ CYP3A5 มีรายงานว่า CQ อาจมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6³¹ จากการทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา CQ base ขนาด 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียวตอนท้องว่าง ร่วมกับยา cimetidine ขนาด 400 มิลลิกรัม พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยา CQ เพิ่มขึ้นจาก 3.11 วัน เป็น 4.62 วัน⁴² ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากการยับยั้ง CYP3A4 ของ cimetidine ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา CQ ร่วมกับ cimetidine หรืออาจครอบคลุมไปถึงยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ด้วย

ทั้งนี้ ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ในการรักษา SARS-CoV-2 (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน พ.ศ. 2563) ได้แนะนำให้ใช้ยา CQ ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir ซึ่งยา ritonavir เป็น strong CYP3A4 inhibitor ทั้งนี้ จากหลักฐานการใช้ยา CQ ร่วมกับยา ritonavir ที่ส่วนใหญ่เป็นหลักฐานในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองในเชิงเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามาลาเรีย พบว่า การให้ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกันส่งผลดีในการรักษา ทั้งนี้ หากพิจารณาความเป็นไปได้จากการที่ยา ritonavir

ยับยั้ง CYP3A4 ซึ่งอาจทำให้ระดับยา CQ สูงขึ้น จึงควรเฝ้าระวังการเกิดพิษในระยาระดับปื้น โดยเฉพาะอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและอาการข้างเคียงในการมองเห็น

จากการศึกษาของ Sagara และคณะ⁴³ เกี่ยวกับการรักษามาลาเรียในชาวแอฟริกา อายุประมาณ 18-44 ปี น้ำหนักประมาณ 60 กิโลกรัม พบว่า การใช้ยา CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม ร่วมกับ azithromycin ขนาด 1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 3 วัน คนไข้ส่วนใหญ่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์ได้ มีเพียง 3 คนจาก 114 คนที่ทนอาการข้างเคียงไม่ได้ เนื่องจากมีอาเจียน เวียนศีรษะ และมีอาการคันตามผิวหนัง

อย่างไรก็ตาม รายการยาข้างต้นเป็นเพียงรายการยาที่อาจพบได้บ่อย หากต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา CQ ในปัจจุบันมีแหล่งข้อมูลที่รวบรวมรายละเอียดการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยารักษา COVID-19 ที่ชื่อว่า “COVID-19 Drug Interactions” ให้บริการโดย University of Liverpool ซึ่งไม่เสียค่าใช้จ่าย (เว็บลิงค์: <https://www.covid19-druginteractions.org/>) โดยเภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขสามารถเข้าไปทำการสืบค้นข้อมูลและรายละเอียดเพิ่มเติมได้ อันจะเป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานต่อไป

ขนาดยาที่ใช้^{19, 44, 45}

จากการระบาดของ SARS-CoV-2 ในเดือนธันวาคม 2562 ปัจจุบันยังไม่มียาเฉพาะที่มีหลักฐานชัดเจนในการรักษาโรคนี้ และจากข้อมูลการศึกษาของ SARS-CoV ที่ทำให้เกิดโรคซาร์ส (SARS) ปรากฏหลักฐานว่า CQ มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้⁴⁶ ทำให้มีการศึกษาต่อยอดใน SARS-CoV-2 ซึ่งพบว่า CQ สามารถยับยั้งเชื้อไวรัสในหลอดทดลอง^{47, 48} สอดคล้องกับการศึกษาแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์เชิง

สรีรวิทยา (physiologically-based pharmacokinetic หรือ PBPK model)^{13, 16}

ขนาดยา CQ ที่กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขแนะนำให้ในแนวทางการรักษา เป็นขนาดยาของ CQ phosphate ซึ่งยาเม็ด CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม เทียบเคียงกับ CQ base 300 มิลลิกรัม (คิดเป็นร้อยละ 60) แต่เนื่องจาก CQ เองมีจำหน่ายในเกลือหลายรูปแบบ เช่น sulfate, hydrochloride ดังนั้น เมื่อพิจารณาข้อมูลขนาดยาจากแหล่งข้อมูลต่างๆ บุคลากรสาธารณสุขควรพิจารณาให้แน่ชัดว่าขนาดยาที่สืบค้นได้เป็นขนาดยาในรูปแบบเกลือใด เพราะหากมีการใช้ CQ ในรูปแบบเกลือชนิดอื่น อาจมีปริมาณ CQ base เปลี่ยนไปได้

คำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุขในการรักษา SARS-CoV-2 (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563)

แนะนำให้ใช้ CQ phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง หรือมีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงที่แสดงถึงภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และแนะนำให้รับประทานในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5-10 วัน ร่วมกับยาต้านไวรัสและยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเป็นส่วนประกอบในสูตรการรักษาหากมีอาการปอดอักเสบรุนแรง

ขนาดยาที่แนะนำโดยศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (centers for disease control and prevention [CDC]) ของประเทศเนเธอร์แลนด์⁴⁹

- วันที่ 1: CQ phosphate ขนาดโดม (loading dose) 1,000 มิลลิกรัม ตามด้วย CQ phosphate 500 มิลลิกรัม หลังจากให้ยาขนาดโดมไป 12 ชั่วโมง

- วันที่ 2-5: CQ phosphate 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และหยุดยาในวันที่ 6 เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์

แนวทางเวชปฏิบัติของรัฐบาลจีน¹⁸

- ผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่น้ำหนักตัวมากกว่า 50 กิโลกรัม: แนะนำ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน

- ผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม: แนะนำ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 2 ตามด้วย CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 3-7

การใช้ยาในผู้ป่วยสถานะพิเศษที่ควรพิจารณา

สตรีที่มีครรภ์

CQ จัดเป็นยาที่อยู่ใน Pregnancy category C แม้ว่าจะมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่า CQ ทำให้เกิดการแท้งขณะตั้งครรภ์ได้ แต่จากการใช้ในมนุษย์ ยังไม่พบรายงานปัญหาต่อทารกในครรภ์จากการใช้ยาขนาด 250 มิลลิกรัมต่อวัน

Salman และคณะ⁵⁰ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetic) หรือ PBPK model ของการใช้ CQ base ขนาด 450 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับ CQ phosphate 750 มิลลิกรัม) เป็นเวลา 3 วัน ร่วมกับ azithromycin ขนาด 2 กรัม ใน 2 วันแรก พบว่า ระดับยา CQ และเมแทบอลิต์ของยา คือ desethyl-CQ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ ทั้งนี้คาดว่าเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ที่มากขึ้นร่วมกับมีการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4 และ CYP2D6 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่รับผิดชอบในการเมแทบอลิซึมยา CQ เพิ่มขึ้น และมีสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหารที่เปลี่ยนแปลงไปในขณะตั้งครรภ์ อาจทำให้การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารได้น้อยลง อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะทราบว่ารระดับยาในหญิงตั้งครรภ์จะมีระดับ

ที่น้อยกว่าหญิงทั่วไป แต่ก็ยังไม่มีคำแนะนำให้เพิ่มขนาดยา CQ เมื่อนำมาใช้รักษา SAR-CoV-2 ในหญิงตั้งครรภ์ ยังต้องรอหลักฐานเชิงประจักษ์ต่อไป

หญิงให้นมบุตร

การใช้ยาในหญิงให้นมบุตรนั้นสามารถทำได้ เนื่องจากการศึกษาในมนุษย์นั้นพบปริมาณยา CQ ในน้ำนมมารดาเพียงร้อยละ 0.7 ของขนาดยาที่มารดารับประทาน (CQ base ขนาด 600 มิลลิกรัม รับประทานครั้งเดียว)⁵¹

ผู้ป่วย glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency⁹

มีข้อมูลจากการใช้ CQ ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน เพื่อรักษาโรคมาลาเรียร่วมกับยารับอื่น โดยมีรายงานว่า ในกลุ่มคนไข้ที่เป็น G6PD มีระดับ hematocrit (Hct) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในวันที่ 7 หลังจากเริ่มใช้ยา แม้จะไม่มีข้อห้ามใช้ของยา CQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency แต่การเฝ้าระวังการใช้ยา CQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความจำเป็น และควรติดตามระดับ Hct ในผู้ป่วย G6PD deficiency ทุกราย ทั้งก่อนใช้ยา และอย่างน้อยในวันที่ 7 หลังจากใช้ยา

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง⁵²

จากข้อมูลการศึกษา ยา CQ ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 3 ราย ที่ได้รับยา CQ base ขนาด 300 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับ CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 10 สัปดาห์ (ซึ่งขนาดยานี้เป็นขนาดยาที่ใช้เพื่อป้องกันมาลาเรีย) พบว่าที่ระยะเวลา 9-10 สัปดาห์ จะพบปริมาณยา CQ และเมแทบอไลต์ในปัสสาวะอยู่ในช่วงร้อยละ 39-67 ของขนาดยาที่รับประทาน โดยยาส่วนใหญ่ขับออกในรูปแบบเดิม (ร้อยละ 84-90) และที่เหลืออยู่ในรูป desethyl metabolite ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวอาจพออนุมานในเบื้องต้นได้ว่า หากผู้ป่วยไม่มีการทำงานของไตเลย อาจส่งผลให้มีการสะสมของยาได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 39-67

ดังนั้น จึงอาจเป็นที่มาของคำแนะนำให้ลดขนาดยา CQ ลงครึ่งหนึ่ง หากผู้ป่วยมีค่า estimated glomerular filtration (eGFR) น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที⁵³ ดังนั้นการสะสมของยา CQ มีโอกาสเกิดขึ้นจากการใช้ยา CQ phosphate ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งได้ โดยเฉพาะในช่วงท้ายของการรักษา อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจปรับลดขนาดยา CQ ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มี eGFR < 10 มิลลิลิตรต่อนาทีนั้น อาจจำเป็นต้องพิจารณาถ่วงน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงที่ระดับยาจะต่ำกว่าขนาดการรักษาหากปรับลดและความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา และควรมีการติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากยาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอาการข้างเคียงในระบบหัวใจ ดังนั้น การตรวจติดตามอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต คลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดอาจมีความจำเป็นเพื่อประกอบการตัดสินใจปรับลดขนาดยา

กรณีที่ผู้ป่วยมีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) นั้น ข้อมูลการใช้ยา CQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีจำกัด จากการศึกษาพบว่า การกำจัดยาจาก hemodialysis นั้นคิดเป็นร้อยละ 14.5 ของการกำจัดยาทั้งหมดในร่างกาย (total body clearance) ดังนั้น หากพิจารณาว่ายามีการสะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่แล้ว การกำจัดยาผ่านการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม นั้นอาจส่งผลดีในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยา โดยไม่ทำให้มีระดับยาค่ำกว่าระดับการรักษาได้ ดังนั้น คำแนะนำในการปรับยา CQ ในผู้ป่วยที่ได้รับ hemodialysis หรือแม้แต่การล้างไตผ่านทางหน้าท้องจึงเป็นไปเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 10 มิลลิลิตรต่อนาที

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ปัจจุบัน ยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการปรับขนาดของยา CQ ในผู้ป่วยโรคตับที่ชัดเจน แต่เนื่องจากยานี้ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลัก¹⁰ ดังนั้น หากผู้ป่วยมี

ปัญหาการทำงานของตับรุนแรง เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็ง (Child Pugh B หรือ C) อาจจำเป็นต้องมีการปรับลดขนาดยา CQ ด้วย

บทสรุป

การใช้ CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 ตามขนาดยา 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันไม่เกิน 10 วัน ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในการรักษา SARS-CoV-2 (ฉบับปรับปรุง 8 เมษายน 2563) แม้ว่าจะไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประสิทธิภาพในการรักษาจากการศึกษาทางคลินิก แต่เนื่องจาก CQ มีข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลอง และ PBPK model ว่ามีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพดีในการรักษา SARS-CoV-2 ได้ ประกอบกับเป็นยา

ที่มีการใช้มายาวนานในข้อบ่งใช้อื่น และมีข้อมูลความปลอดภัยทั้งในระยะสั้นและระยะยาวที่ค่อนข้างชัดเจน ทำให้การใช้ CQ ในการรักษา SARS-CoV-2 เป็นทางเลือกหนึ่งที่ดี แต่การเพิ่มขนาดการใช้ยาให้มากขึ้นกว่าที่เคยใช้ในการรักษาโรคจากโปรโตซัวหรือโรคทางระบบภูมิคุ้มกันยังไม่มีหลักฐานมากเพียงพอที่จะบอกถึงประสิทธิผล อีกทั้งผู้ป่วย SARS-CoV-2 ที่ไม่ตอบสนองต่อ CQ ขนาดที่แนะนำนั้น อาจมีความแปรปรวนมากกว่าผู้ป่วยหรืออาสาสมัครในการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้ ดังนั้น จึงควรเปรียบเทียบผลได้และผลเสีย พร้อมทั้งติดตามการเกิดพิษระยะเฉียบพลันอย่างใกล้ชิด และติดตามหลักฐานเชิงประจักษ์จากการศึกษาทางคลินิกของยา CQ ใน SARS-CoV-2 ที่จะเพิ่มเติมในระยะเวลาอันใกล้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, Zhou X, Luhr M, Hijlkema KJ, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy* 2018;14(8):1435-55.
2. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspec*. 2017;5(1):e00293.
3. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.
4. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180.
5. Karres I, Kremer JP, Dietl I, Steckholzer U, Jochum M, Ertel W. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol*. 1998;274(4):R1058-64.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
7. Verbeeck RK, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Barends DM. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: chloroquine phosphate, chloroquine sulfate, and chloroquine hydrochloride. *J Pharm Sci*. 2005;94(7):1389-95.
8. Moore BR, Page-Sharp M, Stoney JR, Ilett KF, Jago JD, Batty KT. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and allometric scaling of chloroquine in a murine malaria model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(8):3899-907.
9. Elewa H, Wilby KJ. A review of pharmacogenetics of antimalarials and associated clinical implications. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(5):745-56.
10. Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clin Pharmacokinet*. 1996;31(4):257-74.
11. Tjoeng MM, Hogeman PH, Kapelle H, De Ridder ML, Verhaar H. Comparative bioavailability of rectal and oral formulations of chloroquine. *Pharm Weekbl Sci*. 1991;13(4):176-8.
12. Robinson AE, Coffer AI, Camps FE. The distribution

- of chloroquine in man after fatal poisoning. *J Pharm Pharmacol.* 1970;22(9):700-3.
13. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa237. doi:10.1093/cid/ciaa237.
 14. Sortica VA, Lindenau JD, Cunha MG, Ohnishi MD, Ventura AMR, Ribeiro-Dos-Santos AK, et al. The effect of SNPs in CYP450 in chloroquine/ primaquine *Plasmodium vivax* malaria treatment. *Pharmacogenomics.* 2016;17(17):1903-11.
 15. Muller F, Konig J, Glaeser H, Schmidt I, Zolk O, Fromm MF, et al. Molecular mechanism of renal tubular secretion of the antimalarial drug chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3091-8.
 16. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71.
 17. Multicenter collaboration group of Department of Science. Technology of Guangdong Province, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):185-8.
 18. Medicine NHCSAoTC. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus (trial version 7) [updated 3/3/2020]. Available from: <http://busan.china-consulate.org/chn/zt/4/P020200310548447287942.pdf>.
 19. Divya RSJB Rana, Dulal S. Therapeutic application of chloroquine in clinical trials for COVID-19: a systematic review. medRxiv 2020.03.22.20040964. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040964>.
 20. Parhizgar AR, Tahghighi A. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: a narrative review. *Iran J Med Sci* 2017;42(2):115-28.
 21. Abiose AK, Grossmann M, Tangphao O, Hoffman BB, Blaschke TF. Chloroquine-induced venodilation in human hand veins. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; 61(6):677-83.
 22. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):549-58.
 23. Mzayek F, Deng H, Mather FJ, Wasilevich EC, Liu H, Hadi CM, et al. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(1):e6.
 24. Haeusler IL, Chan XHS, Guerin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):200.
 25. Tulpule A, Krishnaswamy K. Effect of food on bioavailability of chloroquine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;23(3):271-3.
 26. Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J Med.* 1983;75(1A):25-34.
 27. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2011;118(2):415-22.
 28. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol.* 2008;23(3):201-9.
 29. Phillips-Howard PA, ter Kuile FO. CNS adverse events associated with antimalarial agents. Fact or fiction? *Drug Saf.* 1995;12(6):370-83.
 30. Skare T, Ribeiro CF, Souza FH, Haendchen L, Jordao JM. Antimalarial cutaneous side effects: a study in 209 users. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011;30(1):45-9.
 31. Adedoyin A, Frye RF, Mauro K, Branch RA. Chloroquine modulation of specific metabolizing enzymes activities: investigation with selective five drug cocktail. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(3):215-9.
 32. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Flesch F. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1987;2(4):242-73.
 33. Ursing J, Rombo L, Eksborg S, Larson L, Bruvoll A, Tarning J, et al. High-dose chloroquine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria is well tolerated and causes similar QT interval prolongation as standard-dose chloroquine in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e01846-19.
 34. Ursing J, Kofoed PE, Rodrigues A, Bergqvist Y, Rombo L. Chloroquine is grossly overdosed and overused

- but well tolerated in Guinea-bissau. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(1):180-5.
35. Kofoed PE, Lopez F, Johansson P, Sandstrom A, Hedegaard K, Aaby P, et al. Treatment of children with *Plasmodium falciparum* malaria with chloroquine in Guinea-Bissau. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67(1):28-31.
 36. Na-Bangchang K, Limpaibul L, Thanavibul A, Tan-Ariya P, Karbwang J. The pharmacokinetics of chloroquine in healthy Thai subjects and patients with *Plasmodium vivax* malaria. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;38(3):278-81.
 37. Gustafsson LL, Walker O, Alvan G, Beermann B, Estevez F, Gleisner L, et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15(4):471-9.
 38. Chico RM, Chandramohan D. Azithromycin plus chloroquine: combination therapy for protection against malaria and sexually transmitted infections in pregnancy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(9):1153-67.
 39. Cook JA, Randinitis EJ, Bramson CR, Wesche DL. Lack of a pharmacokinetic interaction between azithromycin and chloroquine. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(3):407-12.
 40. Tiberghien F, Loor F. Ranking of P-glycoprotein substrates and inhibitors by a calcein-AM fluorometry screening assay. *Anticancer Drugs.* 1996;7(5):568-78.
 41. Finielz P, Gendoo Z, Chuet C, Guiserix J. Interaction between cyclosporin and chloroquine. *Nephron.* 1993;65(2):333.
 42. Ette EI, Brown-Awala EA, Essien EE. Chloroquine elimination in humans: effect of low-dose cimetidine. *J Clin Pharmacol.* 1987;27(10):813-6.
 43. Sagara I, Oduro AR, Mulenga M, Dieng Y, Ogutu B, Tiono AB, et al. Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. *Malar J.* 2014;13:458.
 44. Olafuyi O, Badhan RKS. Dose optimization of chloroquine by pharmacokinetic modeling during pregnancy for the treatment of Zika virus infection. *J Pharm Sci.* 2019;108(1):661-73.
 45. Pearce RE, Lu W, Wang Y, Uetrecht JP, Correia MA, Leeder JS. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepine. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(8):1637-49.
 46. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):677-83.
 47. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762.
 48. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105938.
 49. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020 Mar 10;50883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrrc.2020.03.005.
 50. Salman S, Baiwog F, Page-Sharp M, Kose K, Karunajeewa HA, Mueller I, et al. Optimal antimalarial dose regimens for chloroquine in pregnancy based on population pharmacokinetic modelling. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(4):542-51.
 51. Ogunbona FA, Onyeji CO, Bolaji OO, Torimiro SE. Excretion of chloroquine and desethylchloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23(4):473-6.
 52. Amet S, Zimmer-Rapuch S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Malaria prophylaxis in patients with renal impairment: a review. *Drug Saf.* 2013;36(2):83-91.
 53. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults and children, 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007. p 73.

แบบทดสอบบทความทางการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับยา chloroquine
 - ยา chloroquine เป็นสารสกัดที่ได้จากธรรมชาติ
 - ขนาดยา chloroquine ที่ใช้ในการรักษาโรคมาลาเรียเป็นขนาดเดียวกับที่ใช้ในการรักษาโรคข้อรูมาตอยด์
 - จากหลักฐานทางวิชาการถึงปัจจุบัน ยา chloroquine ยังไม่ประสบความสำเร็จในการรักษา COVID-19 ทั้งรูปแบบเดี่ยว และสูตรผสม
 - ยา chloroquine ได้รับความสนใจให้นำมาใช้ในการรักษา COVID-19 เนื่องจากประสบความสำเร็จในการรักษาคนไข้โรค SAR-CoV และ MER-CoV
- กลไกการออกฤทธิ์ใดของยา chloroquine ที่เชื่อว่า **ไม่เกี่ยวข้อง** กับ SAR-CoV-2
 - ยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส ผ่านการเกิด glycosylation กับ ACE2 receptor
 - ลดการกระตุ้นสารคัดหลั่งที่อาจเกิดขึ้นจากไวรัส ลดความเสี่ยงในการเกิด cytokine storm
 - ยับยั้งไม่ให้เชื้อไวรัสสร้าง hemozoid จาก heme ส่งผลให้เกิดพิษต่อไวรัสจากการสะสมของ heme
 - รบกวนกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสโดยการทำให้สภาวะในเซลล์มีค่า pH ไม่เหมาะสมกับเชื้อไวรัส
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยา chloroquine ในการรักษา COVID-19
 - ใช้ในขนาดเดียวกับที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อมาลาเรียเมื่อเดินทางเข้ามาในประเทศกลุ่มเสี่ยง เป็นระยะเวลา 1 เดือน
 - ประสิทธิภาพของ chloroquine ขึ้นอยู่กับชนิดของเกลือ โดยเกลือ sulfate จะมีประสิทธิภาพดีกว่าในรูปแบบเกลือ phosphate
 - ขนาดยาที่แนะนำในการรักษา COVID-19 ปัจจุบันยังมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการใช้ในมนุษย์
 - ตามคำแนะนำของประเทศไทย สามารถเลือกใช้ยา chloroquine เป็นยาเดี่ยวในการรักษา COVID-19 เฉพาะในรายที่ไม่มีอาการของระบบทางเดินหายใจ
- ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการใช้ยา chloroquine
 - ยาสามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยบางรายได้
 - ผลกระทบต่อผิวหนัง เช่น ผิวหนังเปลี่ยนสี ไม่ถือเป็นผลข้างเคียงในระยะฉับพลัน
 - ผลข้างเคียงกับระบบทางเดินอาหารพบได้บ่อย แต่ไม่ค่อยรุนแรง และสามารถแนะนำให้รับประทานพร้อมอาหารเพื่อลดผลข้างเคียงได้
 - เมื่อรู้สึกผิดปกติด้านการมองเห็น หลังจากรับประทานยา chloroquine จะไม่สามารถใช้ยาต่อไปได้ เนื่องจากหากใช้ต่อไปจะสร้างความเสียหายกับกระจกตาอย่างถาวร

5. ผลข้างเคียงใดที่ต้องเฝ้าระวังใกล้ชิดหากมีการใช้ chloroquine ในคนไข้ที่มีโรคเบาหวาน เป็นระยะเวลา 10 วัน
 - ก. ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเฉียบพลัน
 - ข. อาการปวดกล้ามเนื้อ ทำให้เสี่ยงต่อการหักล้ม
 - ค. ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้ลดความอยากอาหาร
 - ง. อาการตามัว เนื่องจากจะทำให้คนไข้โรคเบาหวานสูญเสียการมองเห็นถาวร
6. ผู้ป่วย COVID-19 ในข้อใดต่อไปนี้ **ควรหลีกเลี่ยง** การได้รับยา chloroquine มากที่สุด
 - ก. สมพรเพิ่งคลอดลูกได้ 1 เดือน ขณะนี้กำลังให้นมบุตร
 - ข. สายใจมีปัญหาเรื่องตามัวจากการเป็นโรคเบาหวานมา 30 ปี
 - ค. สุตาประจำเดือนไม่มาติดต่อกัน 2 เดือน มีความเสี่ยงที่จะตั้งครรภ์
 - ง. บุญส่งเคยมีผื่นขึ้นหายใจไม่ออกเมื่อรับประทานยารักษาโรคมาลาเรียเมื่อ 10 ปีก่อน
7. ยาในข้อใดมีแนวโน้มว่าจะเกิดปัญหาจากการใช้ยาเมื่อใช้ร่วมกับ chloroquine **น้อยที่สุด**
 - ก. Azithromycin
 - ข. Cimetidine
 - ค. Insulin Mixtard 70/30
 - ง. Tramadol
8. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัช-จลนศาสตร์ของยา chloroquine
 - ก. ยาจะถูกดูดซึมได้ดีเมื่อรับประทานพร้อมน้ำผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว
 - ข. ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับ แต่ยังไม่มีคำแนะนำชัดเจนให้ปรับขนาดยาในคนไข้โรคตับ
 - ค. ยา chloroquine มี volume of distribution สูง จึงต้องรับประทานในปริมาณมาก เพื่อให้ยาไปถึงอวัยวะที่จะออกฤทธิ์ได้ดี
 - ง. เนื่องจากยา chloroquine มีค่าครึ่งชีวิตยาว จึงมีคำแนะนำให้รับประทานยานี้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ก่อนเดินทางไปประเทศกลุ่มเสี่ยง จะลดความเสี่ยงในการติดเชื้อได้
9. ตามคำแนะนำของประเทศไทยเกี่ยวกับการรักษา COVID-19 เมื่อต้องใช้ยา chloroquine ร่วมกับยา azithromycin ควรเพิ่มความระมัดระวังกับผลข้างเคียงในข้อใดมากที่สุด
 - ก. คนไข้จะรับประทานข้าวได้น้อยลง เพราะยาทั้งสองตัวระคายเคืองกระเพาะอาหาร
 - ข. มีโอกาสเกิด QT prolongation ได้มากขึ้น ต้องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจไว้เป็น baseline
 - ค. Azithromycin รบกวนการดูดซึม chloroquine จึงมีความจำเป็นต้องแยกเวลารับประทานออกจากกัน
 - ง. Azithromycin จะไปเพิ่มระดับยา chloroquine อาจทำให้เกิดอาการ severe hypoglycemia ได้ง่ายกว่าปกติ

10. หากมีใครรู้จักหรือญาติของท่านไปซื้อยา chloroquine มารับประทาน เพราะกลัวติด COVID-19 ท่านควรให้คำแนะนำอย่างไร
 - ก. ให้รับประทานอาทิตย์ละ 1 ครั้ง ไม่ต้องรับประทานทุกวัน เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า 1 อาทิตย์
 - ข. แนะนำให้ไปซื้อยา azithromycin มารับประทานด้วยกัน เนื่องจากการได้รับ chloroquine ตัวเดียวประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจน
 - ค. แนะนำให้ไปตรวจร่างกายที่โรงพยาบาลทันที เนื่องจากยา chloroquine มีผลเสียต่อหัวใจ ระบบไหลเวียนโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด ควรได้รับการตรวจพื้นฐานเพื่อเฝ้าติดตามอาการผิดปกติก่อนรับประทาน
 - ง. แนะนำให้หยุดรับประทาน เพราะประโยชน์ยังไม่ได้รับการพิสูจน์แน่ชัด การรับประทานเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของผลข้างเคียงจากการใช้ยาโดยที่ยังไม่เห็นประโยชน์
11. ผู้ป่วยรับประทาน chloroquine ครบตามสูตรการรักษาครบ 5 วันแล้ว ท่านควรแนะนำให้ทำการติดตามอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกนานเท่าไร
 - ก. ไม่ต้องติดตามอาการใดๆ เนื่องจากตลอด 5 วันที่ผ่านมา ไม่เกิดความผิดปกติใดๆ
 - ข. ติดตามต่อเนื่องตามค่าครึ่งชีวิตของยา คือ ประมาณ 1 เดือน หลังครบแผนการรักษา
 - ค. สังเกตอาการช่วงที่ระดับยาในเลือดอาจจะสูงที่สุด คือ หลังรับประทานมื้อสุดท้ายไม่เกิน 6 ชั่วโมง
 - ง. ควรเจาะวัดระดับยา chloroquine ในเลือดของคนที่ใช้ เพื่อดูว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด QT prolongation หรือไม่
12. ผู้ป่วยที่รับประทานยา chloroquine phosphate ในขนาด 1,000 มิลลิกรัมในมือเดียวเมื่อเช้าวานนี้ แต่ผู้ป่วยได้แจ้งให้แพทย์ทราบในเช้านี้ ท่าน **ไม่ควร** แนะนำแนวทางปฏิบัติในข้อใดแก่แพทย์
 - ก. ชักประวัติเพิ่มเติม และส่งต่อให้ตรวจสอบอาการเบื้องต้น พร้อมติดตาม EKG
 - ข. แนะนำให้นอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาล หากมีอาการผิดปกติให้ผู้ป่วยรีบแจ้งทันที
 - ค. เน้นย้ำให้รับประทานยาตามแพทย์สั่งอย่างเคร่งครัด พร้อมให้กลับไปรับประทานยาให้ครบแผนการรักษา
 - ง. พิจารณาส่งต่อคนไข้ไปที่ห้องฉุกเฉิน แนะนำให้ใช้ activated charcoal เพื่อขับยาส่วนเกินออกจากร่างกาย
13. หากผู้ป่วย COVID 19 ไม่ยอมรับประทานยา chloroquine เพราะไปสืบค้นข้อมูลจากอินเทอร์เน็ตและพบว่า ยา chloroquine ทำให้ตาบอด จึงปฏิเสธการรักษา แนวทางปฏิบัติในข้อใดที่ท่านควรกระทำหรือให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วย
 - ก. ส่งกลับพบแพทย์ทันที ให้พิจารณาเปลี่ยนสูตรการรักษา
 - ข. แนะนำให้คนไข้งดใช้สายตาในช่วงนี้ เพราะจะช่วยให้ส่งผลกระทบต่อการมองเห็นน้อยลง
 - ค. แนะนำให้คนไข้หยุดยา chloroquine ไปก่อน แต่ต้องรับประทานยาตัวอื่นในสูตรการรักษาไม่ให้ขาด
 - ง. สอบถามเรื่องปัญหาทางสายตาของผู้ป่วย และส่งปรึกษาจักษุแพทย์ พร้อมแจ้งให้ทราบว่ายา chloroquine สำหรับรักษา COVID 19 ตามคำแนะนำ ไม่มีรายงานทำให้ตาบอด

14. เหตุใดยา chloroquine จึงถูกนำมาเป็นยาทางเลือกในการรักษา COVID 19
 - ก. มีผลยับยั้งเซลล์ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพในหลอดทดลอง
 - ข. มีการใช้มายาวนานกับโรคมาลาเรีย จึงน่าจะมีประสิทธิภาพต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ดีเช่นเดียวกัน
 - ค. เป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง สามารถใช้ได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว รวมถึงมีข้อบ่งใช้หลากหลาย
 - ง. มีผลลดการหลั่งสารสื่ออักเสบในเซลล์ได้ดีในโรค SLE จึงน่าจะลดอาการระบบทางเดินหายใจจาก COVID 19 ได้
15. ผู้ป่วยกลุ่มใดมีความเสี่ยงจะเกิดความเป็นพิษฉับพลันจากการได้รับยา chloroquine มากที่สุด
 - ก. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี สุขภาพดี อาศัยอยู่ลำพัง
 - ข. ผู้ป่วยเบาหวาน มีระดับ HbA1C 7.5% แต่ไม่มีโรคร่วมอื่นชัดเจน
 - ค. ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่คุมความดันโลหิตได้ไม่เกิน 140/90 มิลลิเมตรปรอท
 - ง. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการรักษาด้วยการสวนหัวใจและใส่ขดลวดเมื่อ 1 เดือนก่อน

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การใช้ยา chloroquine ในการรักษาโรค COVID-19

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2563 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

กฤษณ์ สรรวมชีพ, ศุภทัต ชุมนุวัฒน์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.).....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)..... (ถ้ามี)

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณารอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท สำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3
ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

• ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
• ค่าตรวจและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท (กรณีท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ.....
- () ไปรษณียบัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำหน่ายซองถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
11				
12				
13				
14				
15				

ลายเซ็นของท่าน.....

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง การใช้ยา chloroquine ในการรักษาโรค COVID-19

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					



บทความการศึกษาต่อเนื่อง

การใช้ยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2563

จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2563

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2564

พลภัฏ การเมือง, ภ.บ.,

General Residency in Pharmacotherapy

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

ศุภทัต ชูมนมวัฒน์, ภ.บ., Pharm.D., BCPS.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

e-mail: supatat.chu@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

Hydroxychloroquine (HCQ) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมาลาเรีย และถูกนำมาใช้ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือ systemic lupus erythematosus ในระยะหลังมากขึ้น ซึ่งในช่วงระบาดของเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) มีการนำยา HCQ มาใช้ในการรักษาโรค coronavirus disease 2019 (COVID-19) เนื่องจากกลไกของยานี้อาจช่วยลดการเพิ่มจำนวนของเชื้อลงได้ ในบทความนี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลยาที่สำคัญ เช่น กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ อาการไม่พึงประสงค์ ข้อห้าม/ข้อควรระวัง รวมถึงหลักฐานทางวิชาการด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการใช้ยา HCQ ในการรักษาโรค COVID-19 ที่จำเป็น เพื่อให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: hydroxychloroquine, SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม หลังจากอ่านบทความเสร็จสิ้นแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19
2. อธิบายข้อมูลประสิทธิภาพของ hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19
3. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยา hydroxychloroquine ได้
4. ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา hydroxychloroquine และยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกันได้

บทนำ

Hydroxychloroquine (HCQ) เป็นอนุพันธ์ของยา chloroquine (CQ) ที่มีการเติมหมู่ hydroxyl เข้าไปในโครงสร้างของยา CQ ที่ตำแหน่ง N-ethyl side chain ยานี้อยู่ในรูป racemic mixture (S และ R form) ปัจจุบันยังไม่พบรายงานที่ระบุถึงความแตกต่างในการออกฤทธิ์ระหว่าง S- และ R-form กลไกการออกฤทธิ์ของยา HCQ นั้นเหมือนกับยา CQ แต่ความแตกต่างของโครงสร้างยา HCQ นี้อาจส่งผลดีในด้านของอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งอาจต่ำกว่ายา CQ¹

ในช่วงการระบาดของ novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) มีการนำยา HCQ มาใช้ในการรักษาโรค coronavirus disease 2019 (COVID-19) ด้วยเหตุนี้ บุคลากรสาธารณสุขจึงควรทราบถึงคุณสมบัติของยาและข้อควรระวังของการใช้ยาเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม

กลไกการออกฤทธิ์²⁻⁵

HCQ เป็นยาที่มีความเป็นด่างอ่อนเช่นเดียวกับ CQ และสามารถกระจายตัวไปภายในเซลล์ของร่างกายได้ดี กลไกการออกฤทธิ์ของยาที่เป็นไปได้ในการนำมาใช้รักษา SARS-CoV-2 มี 2 กลไก คือ

1. HCQ ทำให้เกิดกระบวนการ glycosylation กับตัวรับบนผิวเซลล์ชนิด angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) ซึ่งไวรัสอาศัยในการผ่านเข้า host cell หรือจับกับ sialic acids บนผิวเซลล์ ส่งผลให้การจับกันระหว่าง spike protein ของเชื้อไวรัส และ ACE2 receptor ของ host cell ทำได้ยากขึ้น ส่งผลให้เชื้อไวรัสผ่านเข้าสู่ host cell ได้น้อยลง⁶

2. ยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวเพื่อเพิ่มจำนวน (replication) ของเชื้อ SARS-CoV-2 โดยรบกวนการทำงานของ lysosome ที่ใช้ในการปลดปล่อยเชื้อไวรัส

นอกจาก endosome นอกจากนี้ยังพบข้อมูลว่า ยาสามารถผ่านเข้าสู่ endosome ส่งผลให้ภายใน endosome มีความเป็นด่างมากขึ้น ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่ host cell หรือออกจาก endosome เพื่อเริ่มกระบวนการ replication ได้ อีกทั้งเมื่ออ้างอิงจากการศึกษาของยา CQ พบว่า CQ มีคุณสมบัติในการเป็น zinc ionophore โดย CQ เพิ่มการขนส่ง zinc เข้าภายในเซลล์ โดยผ่าน A2780 cells ทำให้มีระดับ zinc ภายในเซลล์สูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน lysosomes ซึ่งข้อมูลการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงนั้นพบว่า zinc สามารถยับยั้งการทำงานของ RNA-dependent RNA polymerase (RDRP) ได้ ทำให้การเกิด RNA replication ของเชื้อลดลง อย่างไรก็ตาม HCQ ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติของการเป็น zinc ionophore แต่เมื่อพิจารณาจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ไม่แตกต่างกับ CQ แล้ว คาดว่า HCQ อาจจะมีคุณสมบัติดังกล่าวด้วยเช่นเดียวกัน

นอกจากกลไกที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งเชื้อไวรัสแล้ว HCQ ยังมีกลไกที่อาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น ยับยั้งการทำงานของ T-cell, Toll-like receptor (TLR) signaling หรือ cyclic guanosine-adenosine synthase (cGAS) ส่งผลลดการหลั่งของ cytokines ต่างๆ เช่น interleukin-1 (IL-1), IL-6 และ tumor necrosis factor (TNF) จึงอาจมีผลช่วยลดการเกิด cytokine storm และ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงได้

เภสัชจลนศาสตร์⁷⁻⁹

การดูดซึมของยา HCQ ในแต่ละบุคคลค่อนข้างแปรปรวน โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability, BA) เฉลี่ยร้อยละ 70 (ช่วงตั้งแต่ร้อยละ 25-100) ยามีปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribu-

tion, Vd) ในเลือดเท่ากับ 5,522 ลิตร และในพลาสมาเท่ากับ 44,257 ลิตร โดยยาสามารถกระจายตัวไปอยู่ได้ทั้งในเซลล์และระหว่างเซลล์ เนื้อเยื่อที่พบว่ามี การสะสมของยา HCQ ในปริมาณสูง ได้แก่ ตับ ไต ปอด ไชกระดูก ต่อมหมวกไต และต่อมพิทูอิทารี นอกจากนี้ ยา ยังไปสะสมที่เนื้อเยื่อของกระจกตา (cornea) ได้ด้วยเช่นกัน แต่ก็ยังน้อยกว่า CQ (ร้อยละ 10 เทียบกับร้อยละ 95 ตามลำดับ) ยา HCQ สามารถจับกับอัลบูมินในเลือดได้ประมาณร้อยละ 40 และจับกับ alpha-1 acid glycoprotein ร้อยละ 34 ทำให้โอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่นผ่านกลไกแย่งจับกับอัลบูมินหรือโปรตีนในเลือดเกิดขึ้นได้น้อย

ยา HCQ ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับเป็นหลัก ผ่านกระบวนการ N-demethylation โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2D6, 3A4, 3A5 และ 2C8 ได้เป็นเมแทบอลิต์ 3 ชนิด คือ bidesethylchloroquine (เป็นสารที่ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา), desethylhydroxychloroquine (เป็นสารที่ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา) และ desethylchloroquine โดยยามีค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 40 วัน และมีสัดส่วนของการกำจัดยาออกทางไตทั้งในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและในรูปของเมแทบอลิต์คิดเป็นร้อยละ 15-25 ของการกำจัดยาทั้งหมดในร่างกาย ทั้งนี้ การกำจัดยาทางไตจะเพิ่มขึ้นหากปัสสาวะมีความเป็นกรด

อาการไม่พึงประสงค์ ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวัง⁸⁻¹¹

การใช้ยา HCQ โดยทั่วไปมีความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และอาการไม่สบายท้อง โดยอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวพบได้ประมาณร้อยละ 12 สำหรับการให้ยาในขนาดทั่วไป และความถี่ของปัญหาเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ใช้ สำหรับอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารนี้สามารถหายได้เองภายใน 2-3 วันหลังเริ่ม

รับประทานยา อีกทั้งการรับประทานยาหลังอาหารทันทีจะช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวให้ลดน้อยลงได้ อย่างไรก็ตาม ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นและมีความรุนแรง ได้แก่ myopathy, prolonged QTc interval, cardiomyopathy และ retinopathy ซึ่งเภสัชกรและบุคลากรสาธารณสุขควรทราบ ดังนี้

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ QTc interval prolongation, ventricular arrhythmia และ torsades de pointes จากยา HCQ มักเกิดเมื่อได้รับยาเกินขนาด แต่การใช้ยาในขนาดปกติจะส่งผลแบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ปัญหานี้อาจเกิดขึ้นได้ง่ายกว่าเมื่อมีการใช้ HCQ ในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่เดิม หรือใช้ HCQ ร่วมกับยาที่มีผลทำให้เกิด QTc interval prolongation โดยเฉพาะในรายที่แพทย์ตัดสินใจใช้สูตรยารักษา COVID-19 ร่วมกันระหว่าง HCQ และ azithromycin ที่เป็นหนึ่งในยาที่แนะนำในผู้ป่วยบางกลุ่มตามแนวทางการรักษา COVID-19 โดยกรมการแพทย์ (ฉบับปรับปรุงวันที่ 8 เมษายน 2563) ซึ่ง azithromycin เป็นยาที่มีผลต่อ QTc interval เช่นกัน ดังนั้น จึงควรติดตามอัตราและจังหวะการเต้นของหัวใจ รวมถึง electrocardiogram (ECG) ร่วมด้วย (หากจำเป็น)

ยา HCQ อาจมีผลเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจได้โดยตรง แต่ปัญหานี้มักจะเกิดจากการใช้ยาในขนาดสูงกว่าที่แนะนำเป็นระยะเวลานาน ดังนั้น หากพิจารณาจากระยะเวลาในการใช้ยา HCQ รักษา COVID-19 คือ สูงสุด 10 วัน ปัญหาความเป็นพิษนี้อาจเกิดขึ้นได้น้อยมาก อย่างไรก็ตาม ยังควรระมัดระวังการใช้ยานี้หากผู้ป่วยมีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะเป็นโรคประจำตัว ผู้ป่วยวิกฤตที่มีโอกาสเกิดภาวะ electrolyte imbalance หรือ organ dysfunc-

tion ได้ง่าย หรือได้รับยาที่มีผลทำให้เกิด QTc prolongation ร่วมด้วย โดยเฉพาะยา azithromycin

อาการไม่พึงประสงค์ต่อดวงตา

ยา HCQ สามารถสะสมในเนื้อเยื่อกระจกตา และจอประสาทตาได้ ความเป็นพิษต่อดวงตาในลักษณะ irreversible retinopathy สัมพันธ์กับการใช้ยาในขนาดมากกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (เทียบเท่ากับ HCQ sulfate ประมาณ 400 มิลลิกรัมต่อวัน หากผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว 60 กิโลกรัม) ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานมากกว่า 5 ปี อีกทั้งหากมีการใช้ร่วมกับยา tamoxifen ก็จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด retinopathy มากขึ้น จึงมีคำแนะนำสำหรับการได้รับยาทั้ง 2 ชนิดนี้ร่วมกัน คือ ไม่ควรใช้ติดต่อกันนานเกิน 6 เดือน ซึ่งในการรักษา COVID-19 จะใช้ยา HCQ ในขนาดการรักษาต่อวันที่สูงกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แต่ระยะเวลาการรักษาไม่ควรเกิน 10 วัน ดังนั้น โอกาสเกิด retinopathy จากยา HCQ จึงน้อยหากใช้ยาในขนาดที่เหมาะสม

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อจากการใช้ HCQ นั้นพบได้น้อยมาก ข้อมูลโดยส่วนใหญ่มาจากการใช้ในระยยาว และมักเป็นข้อมูลที่ศึกษาร่วมกันระหว่าง CQ และ HCQ โดยอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก HCQ มักจะต่ำกว่า CQ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ผลต่อกล้ามเนื้อในระบบทางเดินหายใจที่ทำให้การหายใจล้มเหลว พบเป็นรายงานกรณีศึกษา (case report) เป็นหลัก

ระยะเวลาในการทำให้เกิดปัญหาต่อระบบกล้ามเนื้อพบได้ตั้งแต่ภายใน 1 ปี จนถึงมากกว่า 10 ปีหลังเริ่มใช้ยา โดยอาการที่เกิดขึ้นมักเป็นลักษณะของอาการอ่อนแรง การรับรู้ความรู้สึกที่ผิดปกติ โดยไม่มีอาการปวดร่วมด้วย ผู้ป่วยบางรายอาจพบระดับเอนไซม์ในเซลล์กล้ามเนื้อ เช่น creatine kinase (CK) และ lactate

dehydrogenase (LDH) ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ เมื่อพิจารณาจากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะพบว่า ปัญหาต่อระบบกล้ามเนื้อจากยา HCQ มักไม่เกิดอย่างฉับพลัน ดังนั้น ในการใช้ยาเพื่อรักษา COVID-19 ที่ใช้เวลาประมาณ 10 วัน จึงน่าจะมีโอกาสในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้ต่ำมากเมื่อใช้ยาอย่างเหมาะสม

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ยา HCQ มีรายงานว่าอาจทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia ได้ แต่ปัญหานี้จะเกิดในกรณีได้รับยาเกินขนาด ซึ่งขนาดการใช้ยาโดยทั่วไปนั้นไม่อาจส่งผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น ในการรักษา COVID-19 ด้วยยา HCQ นั้น อาจไม่จำเป็นต้องติดตามระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย แต่ยังคงต้องปฏิบัติตามมาตรฐานของแนวทางเวชปฏิบัติการควบคุมระดับน้ำตาลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยสถานะพิเศษ⁸⁻¹²

สตรีมีครรภ์

ยา HCQ จัดเป็น pregnancy category C เนื่องจากไม่มีข้อมูลของยา HCQ จึงอ้างอิงมาจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา CQ ซึ่งพบว่ามีการสะสมของยาในเยื่อหุ้มกระจกตาของตัวอ่อน แต่จากการใช้ยาในมนุษย์นั้นยังไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อตาของเด็กทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับ HCQ ทั้งนี้ข้อมูลจากการศึกษานี้ยังมีน้ำหนักน้อย และควรได้รับการยืนยันเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม HCQ เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ได้ ในสตรีมีครรภ์ที่เป็นโรค SLE หรือ lupus nephritis

หญิงให้นมบุตร

จากการศึกษาในมนุษย์พบปริมาณ HCQ ในน้ำนมมารดาเพียงประมาณร้อยละ 2 ของขนาดยาที่มารดาได้รับประทาน (HCQ sulfate 400 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์) ทำให้ยา HCQ สามารถใช้ในหญิงให้นมบุตรได้

ผู้ป่วย glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

การใช้ HCQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency ตามเอกสารกำกับยาแนะนำให้ระวังการใช้ เนื่องจากอาจเกิดความเสี่ยงต่อภาวะ hemolytic anemia แต่ทั้งนี้จากการศึกษาโดย Mohammad และคณะ¹² พบว่า การใช้ HCQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency นั้นมีความปลอดภัย ดังนั้น แพทย์สามารถพิจารณาใช้ยา HCQ ในผู้ป่วย G6PD deficiency ได้หากมีความจำเป็น และควรติดตามการเกิดภาวะ hemolytic anemia อย่างใกล้ชิด

ผู้ป่วยโรคไต

ปัจจุบันยังไม่พบหลักฐานของการสะสมของยา HCQ หรือเมแทบอไลต์ในผู้ป่วยไตบกพร่อง และยังไม่มีความแนะนำให้ชัดเจนจากบริษัทผู้ผลิต แต่หากพิจารณาจากสัดส่วนของยาที่ขับออกทางไต คือ ร้อยละ 15-25 การใช้ยาในระยะสั้นตามแนวทางรักษา COVID-19 โดยกรมการแพทย์ที่ทำให้ระดับยา HCQ อยู่ในช่วง 1,000-2,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ประมาณวันที่ 10 ของการรักษา¹³ อาจไม่ส่งผลเพิ่มระดับยา HCQ จนถึงระดับความเป็นพิษได้

การศึกษาโดย Munster และคณะ¹⁴ ที่ติดตามระดับยา HCQ ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา HCQ sulfate ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน (71 คน), 800 มิลลิกรัมต่อวัน (71 คน) และ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน (66 คน) พบว่า ระดับยาในเลือดหลังจากรับประทานยา 1-2 ชั่วโมง ที่ 6 สัปดาห์ มีค่าเฉลี่ยประมาณ 1,300, 2,500 และ 5,200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงหรือสูงกว่าระดับยาในเลือดที่คาดการณ์จากขนาดยาที่ใช้รักษา COVID-19 ทั้งในกรณีปกติและกรณีที่หากมีการสะสมของยาจากปัญหาไตเสื่อม สำหรับอาการข้างเคียงที่มีรายงานในการศึกษาฉบับดังกล่าว ได้แก่ คลื่นไส้/อาเจียน (ร้อยละ 10-20), ปวดศีรษะ

(ร้อยละ 4-7), ปัญหาการมองเห็น (ร้อยละ 2-4, ไม่มีรายงานทำให้เกิดตาบอด) และปัญหาการได้ยิน (ร้อยละ 2-3) โดยไม่พบรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรง รวมถึงปัญหาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดด้วย ดังนั้น จากข้อมูลดังกล่าวเบื้องต้นจึงอาจพอสรุปได้ว่า ในการรักษา COVID-19 ด้วย HCQ sulfate ในขนาดที่แนะนำโดยกรมการแพทย์นั้น อาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา ยังคงเป็นสิ่งจำเป็น

สำหรับผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ต้องฟอกเลือดโดยเครื่องไตเทียมนั้น มีการศึกษาในผู้ป่วย SLE จำนวน 3 รายที่ได้รับ HCQ sulfate ขนาด 200-400 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า ความเข้มข้นของยา HCQ ก่อนและหลังฟอกเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จึงอาจสรุปพหุคูณการณในเบื้องต้นได้ว่า ยาไม่ถูกกรองทิ้งในระหว่างการล้างไต ดังนั้น คำแนะนำการปรับขนาดยา HCQ จึงเป็นเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไตวายเรื้อรังที่ไม่ได้ฟอกเลือด

ผู้ป่วยโรคตับ

ในกรณีของผู้ป่วยโรคตับนั้นยังไม่มีคำแนะนำในการปรับขนาดยาจากบริษัทผู้ผลิต แต่เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ CYP ที่ตับเป็นหลัก ดังนั้น จึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยโรคตับที่มีสัญญาณว่าความสามารถในการสังเคราะห์หรือเปลี่ยนสภาพสารในร่างกายนั้นเสื่อมสภาพแล้ว (Child Pugh B หรือ C - ตามความเห็นของผู้เขียน)

ปฏิกริยาระหว่างยา⁸

HCQ เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP2C8, 3A4/5 และ 2D6 ดังนั้น จึงต้องระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP เหล่านี้ได้ รวมถึงมีรายงานว่า HCQ อาจมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 ได้ โดยมีผลทำให้ค่า area under

the plasma concentration and time curve (AUC) ของยา metoprolol เพิ่มขึ้นร้อยละ 65 อย่างไรก็ตามฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้ยังไม่มี ความชัดเจน เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวไม่ได้มีวัตถุประสงค์หลักในการประเมินปฏิกริยาระหว่างยาดังกล่าว นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า HCQ สามารถยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein (Pgp) ได้ด้วย จึงอาจทำให้เกิดการสะสมของยาที่อาศัย Pgp ในการขับออกจากร่างกายได้

HCQ อาจมีผลเพิ่มระดับและผลของยาดังต่อไปนี้ได้ อันเป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D⁶

- Antipsychotics เช่น aripiprazole, haloperidol, risperidone
- Antidepressants เช่น amitriptyline, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine
- Beta-blockers เช่น metoprolol, bisoprolol, carvedilol

HCQ อาจมีผลเพิ่มระดับและผลของยาดังต่อไปนี้ได้ อันเป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของ Pgp

- Digoxin ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด torsade de pointes ได้

ในทางกลับกัน ยาอื่นที่อาจมีผลเพิ่มระดับและผลของ HCQ ได้มีดังต่อไปนี้

- Antidiabetic agents เช่น sulfonylureas, insulin ที่อาจเสริมผลกับฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลของ HCQ ดังนั้น การหยุดยาลดน้ำตาลและการตั้งเป้าหมายการจัดการระดับน้ำตาลที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย COVID-19 ที่เข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล และได้รับการรักษาด้วยยา HCQ เป็นสิ่งที่จำเป็น

- Gemfibrozil, clopidogrel (จากผลยับยั้ง CYP2C8)
- Diltiazem, verapamil, azole antifungals,

macrolides, ciprofloxacin (จากผลยับยั้ง CYP3A4/5)

- ยาที่เสริมฤทธิ์การเกิด QTc prolongation กับ HCQ ได้แก่ dapsone, fluoroquinolones, haloperidol, mefloquine, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (เช่น citalopram, escitalopram) และ tamoxifen โดยหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน จะต้องเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จาก HCQ อย่างใกล้ชิด

อย่างไรก็ตาม รายการยาข้างต้นเป็นเพียงรายการยาที่อาจพบได้บ่อย หากต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดปฏิกริยาระหว่างยา CQ ในปัจจุบันมีแหล่งข้อมูลที่รวบรวมรายละเอียดการเกิดปฏิกริยาระหว่างยาของยารักษา COVID-19 ที่ชื่อว่า “COVID-19 Drug Interactions” ให้บริการโดย University of Liverpool ซึ่งไม่เสียค่าใช้จ่าย (เว็บไซต์: <https://www.covid19-druginteractions.org/>) โดยเภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขสามารถเข้าไปทำการสืบค้นข้อมูลและรายละเอียดเพิ่มเติมได้ อันจะเป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานต่อไป

ข้อบ่งใช้^{8,10}

Labeled indications: systemic lupus erythematosus (SLE), malaria

Off-label: COVID-19, dermatomyositis, porphyria cutanea tarda, primary Sjogren syndrome, Q fever (*Coxiella burnetii*), sarcoidosis

หลักฐานทางวิชาการของยา HCQ ในการรักษา COVID-19

Yao และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษแบบ in vitro เพื่อกำหนดขนาดยา HCQ ในการรักษา COVID-19 โดยใช้แบบจำลองทางสรีรวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ (physiologically-based pharmacokinetic models,

PBPK) โดยกำหนดว่า HCQ จะมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ SARS-CoV-2 จะต้องมีความเข้มข้นระหว่างระดับยาต่ำสุดใน lung tissue และ EC50 (ratio of free lung trough concentration to EC50, RLTEC) มากกว่าค่า RLTEC ของ CQ ในวันที่ 5 (ซึ่งมีค่าเท่ากับ 18.9) ในทุกช่วงเวลา ผลการศึกษาพบว่า HCQ sulfate ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2-5 มีค่า RLTEC เท่ากับ 21.0, 38.9, 85.4 และ 83.3 ในวันที่ 1, 3, 5 และ 10 ตามลำดับ ซึ่งสรุปได้ว่า HCQ ในขนาดยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการรักษา SARS-CoV-2 และอาจมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า CQ อีกด้วย

Gautret และคณะ¹⁵ ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ HCQ ในการรักษาผู้ป่วย SARS-CoV-2 จำนวน 36 คน ผู้ป่วยร้อยละ 60 อยู่ในกลุ่มที่มีอาการ upper respiratory tract infection, ร้อยละ 30 อยู่ในกลุ่มที่มีอาการ lower respiratory tract infection และร้อยละ 10 ไม่แสดงอาการ โดยใช้ HCQ sulfate ขนาด 200 มิลลิกรัม (HCQ sulfate ขนาด 200 มิลลิกรัม เทียบเท่า HCQ based 155 มิลลิกรัม) วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ในผู้ป่วย 20 คน (หมายเหตุ: ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษานี้แตกต่างจากที่แนะนำโดยกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (symptomatic treatment) จำนวน 16 คน พบว่า กลุ่ม HCQ มี virological cure (negative nasopharyngeal PCR) ณ วันที่ 6 ของการรักษา มากกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 70 เทียบกับร้อยละ 12.5 ตามลำดับ, $p=0.001$) อีกทั้งในกลุ่ม HCQ มีคนที่ได้รับ azithromycin ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 250 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2-5 จำนวน 6 คน ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 6 คน มี virological cure เท่ากับร้อยละ 100 ณ วันที่ 5 ของการรักษา นอกจากนี้ เมื่อประเมินระดับยาในเลือด

พบว่า ระดับยาเฉลี่ยในเลือดเท่ากับ 0.46 ± 0.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หรือคิดเป็น 1.06 ไมโครโมลาร์ ซึ่งสูงกว่าค่า EC50 (0.72 ไมโครโมลาร์) อันแสดงถึงประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยา HCQ

Chen และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาแบบสุ่ม เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ HCQ sulfate ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน (31 คน) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน แต่ไม่ได้รับ HCQ sulfate (31 คน) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ HCQ มีค่าเฉลี่ยระยะเวลาในการฟื้นตัวทางคลินิกที่สั้นกว่า (2.2 วัน เทียบกับ 3.2 วัน ตามลำดับ) และสัดส่วนผู้ป่วยที่อาการบอດอักเสบดีขึ้นมากกว่า (ร้อยละ 80.6 เทียบกับร้อยละ 54.8 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานำร่องอีกฉบับโดย Chen และคณะ¹⁷ ที่ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 30 คน เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของ HCQ sulfate ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน (15 คน) เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับ HCQ (15 คน) พบว่า ค่ากลางของระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจนถึงวันที่ผลตรวจเป็นลบ (time to negative test, TTN) เท่ากับ 4 วัน โดยความแตกต่างของ TTN ระหว่างสองกลุ่มนั้นแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การรุดหน้าของโรคที่ยืนยันจากภาพถ่ายปอดโดย computed tomography (CT) scan พบว่า กลุ่มที่ได้รับ HCQ มีการรุดหน้าของโรคที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 33.3 เทียบกับร้อยละ 46.7 ตามลำดับ แต่ไม่มีรายงานการทดสอบทางสถิติแสดงไว้)

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ที่แสดงข้อมูลการใช้ยา HCQ ร่วมกับ azithromycin¹⁸⁻²⁰ แต่เป็นการศึกษาที่มีปัญหาคุณภาพของวิธีการวิจัย เช่น ขนาดกลุ่มตัวอย่างประชากรน้อย และไม่มีกลุ่มควบคุม ทำให้เมื่อพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์โดยรวมจะเห็นได้ว่า ความน่าเชื่อถือของข้อมูลประสิทธิภาพทาง

คลินิกของการใช้ยา HCQ ในปัจจุบันยังมีความไม่ชัดเจน

การประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติ

จากแนวทางการรักษาและการใช้ยาต้านไวรัส สำหรับ COVID-19 ของกรมการแพทย์ ประเทศไทย (ฉบับปรับปรุงเมื่อวันที่ 8 เมษายน 2563)²¹ กล่าวไว้ว่า หากผู้ป่วย COVID-19 มีอาการไม่รุนแรง แนะนำให้ใช้ HCQ sulfate ขนาด 600 มิลลิกรัม (เทียบเท่า HCQ base 465 มิลลิกรัม) วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 1 และ 400 มิลลิกรัม (เทียบเท่า HCQ base 310 มิลลิกรัม) วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2-5 และเพิ่มระยะเวลาเป็น 10 วัน หากมีอาการปอดอักเสบหรือมีอาการรุนแรง โดยขนาดยาตามคำแนะนำของกรมการแพทย์จะเป็นขนาดยาที่สูงกว่าในการศึกษาโดย Gautret และคณะ¹⁵ และจากการศึกษาของยา HCQ ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^{14, 22} พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา HCQ ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน และ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน เพิ่มขึ้น 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา HCQ ขนาด 400 มิลลิกรัม ดังนั้น การใช้ขนาดยา HCQ ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ หากผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ภาวะไตทำงานบกพร่อง หรือไตวายระยะสุดท้าย โรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม หรือเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติ หรือมียาที่อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาร่วมด้วย (โดยเฉพาะ azithromycin) เภสัชกรและบุคลากรทางสาธารณสุขอาจพิจารณาติดตามอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อย

เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เป็นหลัก และควรกำหนดเวลาการรับประทานยาเป็นหลังอาหารทันที เพื่อลดอาการข้างเคียงดังกล่าว อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น เช่น แพทย์ตัดสินใจใช้ยา azithromycin ร่วมด้วย ควรเพิ่มความระมัดระวังการเกิดอาการข้างเคียงของระบบหัวใจและหลอดเลือดเป็นอย่างมาก อาจจำเป็นต้องติดตามความดันโลหิต อัตราและจังหวะการเต้นของหัวใจ, ECG และระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด (โดยเฉพาะโพแทสเซียม)^{23, 24}

บทสรุป

จากข้อมูลทางเภสัชวิทยาและการศึกษาหลักฐานเชิงประจักษ์ของยา HCQ พบว่า ในเบื้องต้นยา HCQ อาจมีประสิทธิภาพในการรักษา COVID-19 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และการเกิดภาวะ QTc prolongation, ventricular arrhythmia และ torsades de pointes โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีการใช้ HCQ ร่วมกับยาที่มีผลยืด QTc interval เช่น azithromycin หรือผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง เช่น โรคไตวาย โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่เดิม ดังนั้น นอกเหนือไปจากการเลือกขนาดยาที่เหมาะสมแล้ว การประสานรายการยา และการวางแผนติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสมจะช่วยให้การดูแลผู้ป่วย COVID-19 มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด นอกจากนี้ การศึกษาทางคลินิกของยา HCQ ในการรักษา COVID-19 ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาจำนวนมาก ดังนั้น ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา HCQ นั้น อาจมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มเติมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16.
2. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020.pii: dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
3. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
4. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One.* 2014;9(10):e109180.
5. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, et al. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176.
6. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105960.
7. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus.* 1996;5(Suppl 1):S11-5.
8. Hydroxychloroquine. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2020 [updated Mar 2020]; [cited 1 Apr 2020]. Available from: <http://online.lexi.com>.
9. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:155-66.
10. PLAQUENIL® [Internet]. Jan 2017 [cited 1 Apr 2020]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf.
11. Jallouli M, Galicier L, Zahr N, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2176-84.
12. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):481-5.
13. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020.pii: ckaa237. doi: 10.1093/cid/ckaa237.
14. Munster T, Gibbs JP, Shen D, et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(6):1460-9.
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
16. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
17. Chen J, LIU D, LIU L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49(1):0-0. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663.
19. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe covid-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006.
20. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with sars-cov-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.
21. กรมการแพทย์. แนวทางการรักษาและการใช้ยาด้านไวรัส กรณีติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 [อินเทอร์เน็ต]. 8 เมษายน 2563 [อ้างอิงเมื่อ 10 เมษายน 2563]. เข้าถึงได้จาก: http://covid19.dms.go.th/backend///Content//Content_

- File/Covid_Health/Attach/25630408123713PM_CPG%20COVID%208%20apr%20%20revise%20@11.45%20AM.pdf.
22. Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):357-65.
23. Jordan P, Brookes JG, Nikolic G, Le Couteur DG. Hydroxychloroquine overdose: toxicokinetics and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37(7):861-4.
24. Marquardt K, Albertson TE. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am J Emerg Med.* 2001; 19(5):420-4.

แบบทดสอบบทความทางการศึกษาต่อเนื่อง

คำชี้แจง เลือกคำตอบที่ถูกต้องเพียงคำตอบเดียว

- ข้อใดกล่าว **ไม่ถูกต้อง** เกี่ยวกับยา hydroxychloroquine
 - มีค่าครึ่งชีวิตยาว
 - มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน
 - เป็นอนุพันธ์ของยา chloroquine
 - อยู่ในรูปของ racemic mixture
- การเกิด glycosylation ของตัวรับ ACE2 จากยา hydroxychloroquine ทำให้เกิดผลในข้อใด
 - ป้องกันการเกิด cytokine storm
 - ยับยั้งการเข้าเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ยับยั้งการแบ่งเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ป้องกันการออกมาจากเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
- ข้อใดเป็นผลที่อาจเกิดขึ้นได้จากการที่ hydroxychloroquine สามารถยับยั้งการทำงานของ T-cell ได้
 - ป้องกันการเกิด cytokine storm
 - ยับยั้งการเข้าเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ยับยั้งการแบ่งเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
 - ป้องกันการออกมาจากเซลล์ของเชื้อ SARS-CoV-2
- ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา hydroxychloroquine
 - ยาดูดซึมได้ดีเทียบเท่ากับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ
 - ยานี้ควรรับประทานก่อนอาหาร เนื่องจากอาหารรบกวนการดูดซึมของยา
 - ยามีการกระจายตัวที่ดี สามารถกระจายตัวเข้าไปในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี
 - ยานี้ไม่ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ สามารถใช้ยาได้ปลอดภัยในผู้ป่วยโรคตับ
- ยาใดที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด QTc interval prolongation หากมีการใช้ร่วมกับ hydroxychloroquine
 - Azithromycin
 - Favipiravir
 - Ibuprofen
 - Paracetamol
- ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา hydroxychloroquine
 - ตับอักเสบ
 - ปวดกล้ามเนื้อ
 - คลื่นไส้ อาเจียน
 - จอประสาทตาเสื่อม

7. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการเกิดจอประสาทตาเสื่อมจากยา hydroxychloroquine
 - ก. ไม่ขึ้นกับขนาดยา
 - ข. เกิดจากปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกัน
 - ค. ส่วนใหญ่จะเกิดภายในสัปดาห์แรกของการได้รับยา
 - ง. การใช้ยาร่วมกับ tamoxifen จะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้น
8. ข้อใดเป็นคำแนะนำการใช้ยา hydroxychloroquine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
 - ก. ลดขนาดยาลงร้อยละ 25
 - ข. ลดขนาดยาลงร้อยละ 50
 - ค. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
 - ง. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
9. ข้อใดเป็นข้อควรระวังกรณีใช้ยา hydroxychloroquine ในผู้ป่วยที่ใช้ insulin ร่วมด้วย
 - ก. ลดประสิทธิภาพของ insulin
 - ข. เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypoglycemia
 - ค. เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis
 - ง. ไม่มีความจำเป็นต้องระวัง สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย
10. ยา hydroxychloroquine สามารถเพิ่มระดับยาในเลือดของยาใดต่อไปนี้ได้
 - ก. Amoxicillin
 - ข. Bromhexine
 - ค. Clotrimazole
 - ง. Haloperidol
11. ข้อใดเป็นขนาดยา hydroxychloroquine sulphate (200 มิลลิกรัม) ที่ใช้ในการรักษาโรค COVID-19 ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์
 - ก. รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
 - ข. รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง
 - ค. รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง วันที่ 1 จากนั้น รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
 - ง. รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง วันที่ 1 จากนั้น รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
12. ข้อใดเป็นระยะเวลาการรักษาโรค COVID-19 ด้วยยา hydroxychloroquine ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ ในผู้ป่วยที่มีอาการ **ไม่รุนแรง**
 - ก. 3 วัน
 - ข. 5 วัน
 - ค. 7 วัน
 - ง. 10 วัน
13. ข้อใดเป็นระยะเวลาการรักษา โรค COVID-19 ด้วยยา hydroxychloroquine ตามคำแนะนำของกรมการแพทย์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบ (pneumonia)
 - ก. 3 วัน
 - ข. 5 วัน
 - ค. 7 วัน
 - ง. 10 วัน

14. ข้อใดเป็นข้อจำกัดของการศึกษาที่ประเมินประสิทธิภาพการใช้ยา hydroxychloroquine ร่วมกับ azithromycin
- ก. ไม่ได้ติดตามผลจนจบการศึกษา
 - ข. ระยะเวลาการศึกษายาวนานเกินไป
 - ค. กลุ่มตัวอย่างของประชากรน้อยเกินไป
 - ง. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นน้อยเกินไป
15. ข้อใด **ไม่ใช่** อาการของความเป็นพิษจากยา hydroxychloroquine
- ก. ความดันโลหิตต่ำ
 - ข. ความรู้สึกตัวลดลง
 - ค. หัวใจเต้นผิดจังหวะ
 - ง. ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง

กระดาษคำตอบ

เรื่อง การใช้ยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2563 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

พณีสร์ การเมือง, ศุภทัต ชุมมนวัฒน์

ชื่อ-นามสกุล (ภก./ภญ.).....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์/วิชาชีพ. ภ.....

เลขที่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)..... (ถ้ามี)

กรณีท่านไม่ได้เป็นสมาชิก ท่านต้องการ

- () สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ในอัตรา 1,000 บาทตลอดชีพ
(ท่านไม่ต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท โดยเริ่มต้นตั้งแต่บทความนี้เป็นต้นไป
กรุณารอกใบสมัครสมาชิกในเล่ม และส่งใบสมัครสมาชิกพร้อมกระดาษคำตอบนี้
- () ไม่สมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
(ท่านต้องจ่ายค่าตรวจข้อสอบและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท สำหรับบทความนี้)

การชำระเงิน

- () ธนาคารดี ส่งจ่าย ปณ. สันติสุข 10113 ในนาม “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”
- () โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธ. กสิกรไทย สาขาสุขุมวิท 57 เลขที่ 046-2-73779-3
ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” (โปรดแนบหลักฐานการโอนเงินพร้อมชื่อผู้โอน)

• ค่าสมัครสมาชิก 1,000 บาท ตลอดชีพ	บาท
• ค่าตรวจและส่งคะแนน จำนวน 100 บาท (กรณีท่านเป็นสมาชิกหรือสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ไม่ต้องจ่ายในส่วนนี้)	บาท
รวม	บาท

ท่านต้องการให้แจ้งผลการตรวจสอบไปยัง

- () E-mail ของท่าน คือ.....
- () ไปรษณียบัตรหรือซองเปล่าติดแสตมป์จำหน่ายซองถึงตัวท่านเอง ซึ่งได้แนบมาพร้อมกับกระดาษคำตอบนี้แล้ว



ทำเครื่องหมายกากบาท (X) ในตัวเลือกเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

ข้อที่	ก	ข	ค	ง
11				
12				
13				
14				
15				

ลายเซ็นของท่าน.....

ความคิดเห็นต่อบทความและคำถาม

เรื่อง การใช้ยา hydroxychloroquine ในการรักษาโรค COVID-19

ใส่เครื่องหมายกากบาท (X) ในช่องที่ท่านเลือก

	เห็นด้วย อย่างยิ่ง	เห็นด้วย	เฉยๆ	ไม่เห็น ด้วย	ไม่เห็น ด้วย อย่างยิ่ง
1. ท่านคิดว่าบทความเรื่องนี้ มีเนื้อหาเหมาะสม					
2. ท่านคิดว่าท่านได้ประโยชน์จากบทความนี้ ในการปฏิบัติงานของท่าน					
3. ท่านคิดว่าคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					
4. ท่านคิดว่าจำนวนคำถามท้ายบทความ มีความเหมาะสม					



