



### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิิลรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน  
Stability Study of Extemporaneous Sildenafil Oral Suspensions ..... 1  
จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, มณวรรตน์ เลาทจิริพันธ์, ดวงใจ จันทร์ตัน, นันทวรรณ จินากุล

### พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของเอซิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ ..... 14  
ธนกร ศิริสมุทร

### ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Tafenoquine ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax* ..... 24  
ณัฐธิดา เหลืองสุขนกุล, ศุภศิษฏ์ พัชโรภาสวัฒนกุล

### การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดและการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ..... 35  
ทิพย์วรรณ ตุ่มประชา, ชญานี อิศรไกรศีล

บทบาทของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากติดเชื้อโควิด 19 ..... 49  
ธีรภัทร์ มาแจ่ม, เจนนิชรัฐ มีนวัฒนา

สารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด ..... 61  
ธนิต วิริยะธารากิจ



# Thai Journal of Hospital Pharmacy



## วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy) Online ISSN: 2774-0102 เป็นวารสารที่บทความได้รับการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journal) อย่างน้อย 2 คน จัดทำในรูปแบบอิเล็กทรอนิกส์ โดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) กำหนดออกปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ บนเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล <http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/>

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาลของสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
2. ให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) และผู้สนใจ

### ที่ปรึกษา

#### (Consultants)

- : ญ.รศ. ชิดา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ญ. ปราณีย์ ภิญโญพัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

### บรรณาธิการ

#### (Editor in Chief)

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

### รองบรรณาธิการ

#### (Associate Editors)

- : ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี  
ภก.รศ. ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### กองบรรณาธิการ

#### (Editorial Board)

- : ภก.รศ.ดร. จิรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ภก.ผศ. ศุภทัต ชูมนุมวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ญ. เจนนิชฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
ญ.ศ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ภก.รศ.ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ญ.ผศ.ดร. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ภก.รศ.ดร. ธีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ญ.รศ.ดร. นฤมล เจริญศิริพกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ญ.รศ.ดร. วีรวรรณ อุชายภิชาติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ภก.ผศ.ดร. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น  
ญ.รศ.ดร. อัญชลี เพิ่มสุวรรณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ญ.ผศ.ดร. พัทธวีภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภญ.ผศ.ดร. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ภก.ผศ. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ภก.ผศ.ดร. แสงว วัชรธนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี  
ภญ.รศ.ดร. จุราพร พงศ์เวชรัักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
ภก.รศ.ดร. อรัมย์ เจษฎาญาณเมธา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
ภก.ผศ.ดร. คณินทร์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
ภญ.รศ. พรวลีย์ บุญเมือง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ภญ.ผศ.ดร. อินทิรา กาญจนพิบูลย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ภก.รศ.ดร. สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม  
ภญ. นวภรณ์ วิมลสาระวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี  
ภญ. มณวรรตน์ เลหาจรีพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช  
ภญ.รศ.ดร. โปยม วงศ์ภูวรัักษ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

**ผู้จัดการวารสาร** : ภญ. มุยะรี องค์กรเจริญ  
(TJHP Manager)

**ฝ่ายศิลป์** : ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ  
(Graphic & Design)

**เจ้าของ (Owner)** : สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
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>

Website วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล : <http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/>

**ลิขสิทธิ์** : บทความในวารสารเป็นความคิดเห็นและอยู่ในความรับผิดชอบของผู้พิมพ์ และถือเป็นลิขสิทธิ์ของ  
สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมด หรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ  
ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพ ทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา  
เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

## คำแนะนำแก่ผู้นิพนธ์บทความสำหรับส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล เป็นวารสารวิชาการของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) มีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการ วิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์แก่สมาชิกสมาคมฯ และผู้สนใจ ทั้งนี้บทความที่ตีพิมพ์ ได้แก่ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความรายงานผู้ป่วย (case report) บทความความปลอดภัยทางยา (medication safety) บทความพิษวิทยา (toxicology) บทความข้อมูลยา (drug monograph) บทความปริทัศน์ (review article) และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education; CPE) โดยทุกบทความจะได้รับการทบทวน และประเมินคุณภาพ (peer review) จากผู้ทรงคุณวุฒิ

### การส่งบทความ (Submission)

ผู้ประสงค์จะส่งบทความตีพิมพ์ ให้จัดเตรียมต้นฉบับและส่งต้นฉบับทางออนไลน์ที่เว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/about/submissions> โดยดำเนินการดังนี้

- ผู้เริ่มใช้งานครั้งแรกต้องลงทะเบียนเข้าเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาลก่อนจึงจะส่งบทความได้ ทั้งนี้ ศึกษารายละเอียดได้จาก “คู่มือสำหรับผู้เริ่มใช้” | “Manual for New User” อยู่บริเวณด้านขวามือของหน้าเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
- กระบวนการ submission บนเว็บไซต์มีทั้งหมด 5 ขั้นตอน
- บันทึกชื่อ-นามสกุล หมายเลขโทรศัพท์ และเลขสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล(ประเทศไทย) ของผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) ลงในช่อง “Comments for the Editor” (ข้อความถึงบรรณาธิการ) ในขั้นตอนที่ 1.(Start)
- ส่งไฟล์ให้ครบถ้วนในขั้นตอนที่ 2. (Upload Submission) ซึ่งมีประเภทไฟล์ (Article Components) ดังนี้
  - Article Text = ไฟล์บทความต้นฉบับที่เป็นรูปแบบ Microsoft Word และ PDF
  - Reference files = ไฟล์ Microsoft Word หรือ PDF ของบทความเอกสารอ้างอิงทุกฉบับ (Full paper หรือ Abstract หรือ URL) ที่ใช้อ้างอิงในบทความ
  - Image = ไฟล์รูปภาพ รูปตาราง ไดอะแกรม หรืออื่น ๆ (ถ้ามีใช้ในบทความ)
  - Other = ไฟล์สำเนาหนังสือรับรองการได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ใช้เฉพาะบทความ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article)

### การเตรียมต้นฉบับ

1. พิมพ์ด้วย Microsoft Word ใช้ font “TH Sarabun New” ขนาด 16 และพิมพ์เป็นคอลัมน์เดียว (download font “TH Sarabun New” ได้จาก <https://www.f0nt.com/release/th-sarabun-new/>)
2. ต้นฉบับต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือเผยแพร่ที่ใดมาก่อนและไม่อยู่ระหว่างการพิจารณาของวารสารอื่น จัดพิมพ์ในรูปแบบตามที่กำหนด หากไม่ถูกต้องต้นฉบับจะถูกส่งคืนผู้นิพนธ์หลักเพื่อแก้ไข หลังจากแก้ไขแล้วบทความนั้นจึงจะเข้าสู่กระบวนการทบทวนและประเมินคุณภาพ (peer review) โดยผู้ทรงคุณวุฒิ
3. ชื่อผู้นิพนธ์ ให้ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author) และเลขสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ของผู้นิพนธ์หลัก

สมัครสมาชิกได้ที่ [https://thaihp.org/extend.php?option=seminar\\_memberform&seminar=126](https://thaihp.org/extend.php?option=seminar_memberform&seminar=126)

- ภาษาที่ใช้ในบทความ เป็นได้ทั้งภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ โดยชื่อเรื่องมีความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร และไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่อง
- คำย่อและคำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ที่ใช้ในบทความ ให้ใช้คำย่อที่เป็นสากล และต้องใส่คำเต็มไว้ครั้งแรกก่อน ส่วนคำศัพท์ทางวิทยาศาสตร์ให้ใช้ตามที่บัญญัติโดยสำนักงานราชบัณฑิตยสภา ชื่อวิทยาศาสตร์ของเชื้อจุลินทรีย์และพืช ให้ใช้ตัวเอน
- ให้มีบทคัดย่อทุกประเภทบทความ ไม่เกิน 300 คำ และคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ บทความที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งชื่อ นามสกุล คุณวุฒิ และสังกัด ของผู้นิพนธ์ทุกคน เป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
- กรณีนิพนธ์ต้นฉบับ ต้องระบุในต้นฉบับด้วยว่าได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ให้ดำเนินการวิจัยได้ พร้อมแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับอนุญาตนั้น (scan ได้)
- บทความทุกประเภทรวมทั้งนิพนธ์ต้นฉบับที่ได้รับทุนสนับสนุน ให้ระบุแหล่งเงินทุนไว้ด้วย และผู้นิพนธ์ต้องเปิดเผยว่ามีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
- รูปภาพ ตาราง ไดอะแกรม ให้เขียนขึ้นเอง หากไม่ได้เขียนขึ้นเอง ให้อ้างอิงแหล่งที่มา
- เอกสารอ้างอิง ให้เขียนตามแบบ Vancouver และเรียงลำดับด้วยเลขตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง

## รูปแบบของบทความ

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

เป็นบทความผลงานวิจัย หรือ นวัตกรรม ที่ดำเนินการอย่างมีแบบแผน และได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยแล้ว ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้ากระดาษ A4 หรือไม่เกิน 4,000 คำ เนื้อเรื่องเขียนเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ ก็ได้

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** เขียนทั้งภาษาไทย และ ภาษาอังกฤษ ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ ในบทคัดย่อแสดงหัวข้อย่อๆ ได้แก่
  - ความเป็นมา (Background)
  - วัตถุประสงค์ (Objectives)
  - วิธีวิจัย (Method)
  - ผลการวิจัย (Results)
  - สรุปผล (Conclusion)
- **เนื้อเรื่อง:** เขียนเป็นภาษาไทย หรือ ภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยหัวข้อย่อๆ ได้แก่

- บทนำ (Introduction)
- วัตถุประสงค์ (Objectives)
- วัสดุและวิธีการศึกษา/วิจัย (Materials and Methods) พร้อมทั้งระบุว่าได้ผ่านการพิจารณาจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) แล้ว และแนบสำเนาหนังสือรับรองที่ได้รับ อนุญาตนั้น (scan ได้)
- ผลการศึกษา/วิจัย (Results)
- วิจารณ์ผล/อภิปรายผล (Discussion)
- สรุปผลการวิจัย (Conclusion)
- ข้อเสนอแนะ (ถ้ามี) (Suggestion)
- **กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement):** หากได้รับทุนสนับสนุนให้เปิดเผยชื่อทุน พร้อมทั้งเปิดเผยว่าผู้ นิพนธ์มีผลประโยชน์ทับซ้อนหรือไม่
- **เอกสารอ้างอิง (References):** ใช้แบบ Vancouver

### บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report)

เป็นบทความที่เขียนในรูปแบบรายงานผู้ป่วยที่เกสักรพบการเกิดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา เช่น แพ้ยา (drug allergy) อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction) อาการไม่พึงประสงค์จากปฏิกิริยาระหว่างยา (adverse drug interaction) เป็นต้น ความยาวทั้งบทความประมาณ 4 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยาและ ศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 1 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เกสักรวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
  - ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
  - อาการสำคัญ
  - ผลการตรวจร่างกาย
  - ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
  - การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย สาเหตุหรือกลไกการเกิดปัญหานั้น การคัดเลือกการ รักษา และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์

- เอกสารอ้างอิง: ใช้แบบ Vancouver

### บทความความปลอดภัยทางยา (Medication Safety)

เป็นบทความเกี่ยวกับเหตุการณ์ความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยา โดยมีการทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา อาการข้างเคียง และการแก้ไข/ป้องกันเหตุการณ์ที่เกิดความไม่ปลอดภัยนั้น เพื่อให้มีความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย 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) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อของยา ประกอบด้วย เภสัชวิทยาของยา กลไกการออกฤทธิ์ การใช้ยา และอาการข้างเคียง
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
  - o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการใช้ยา
  - o อาการ/เหตุการณ์ที่แสดงถึงความไม่ปลอดภัยที่เกิดจากการใช้ยานั้น
  - o ผลการตรวจร่างกาย
  - o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - o ยาที่ได้รับก่อนเข้าโรงพยาบาล
  - o การรักษา/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดกับผู้ป่วย สาเหตุหรือกลไกการเกิดเหตุการณ์นั้น การคัดเลือกการรักษา/การจัดการแก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

### บทความพิษวิทยา (Toxicology)

เป็นบทความเกี่ยวกับอาการ/เหตุการณ์ที่เกิดจากการได้รับพิษจากยา สารพิษ พิษพิษ หรือสัตว์พิษ โดยมีการทบทวนความรู้ด้านพิษวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ และอาการพิษ ของยา สารพิษ พิษพิษ หรือสัตว์พิษ เหล่านั้น ตลอดจนการแก้ไขเหตุการณ์ที่เกิดความเป็นพิษนั้น เพื่อให้มีความรู้และประสบการณ์การดูแลผู้ป่วย เพื่อแก้ไขภาวะพิษ (toxicity) ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อยา สารพิษ พิษพิษ สัตว์พิษ และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน

พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)

- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงเนื้อหาอย่างย่อทางพิษวิทยาของ ยา สารพิษ สัตว์พิษ หรือพืชพิษ อาการพิษ และกลไกการเกิดพิษ
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
  - o ประวัติทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติความเจ็บป่วย และประวัติการได้รับยา สารพิษ พืชพิษ หรือสัตว์พิษ
  - o อาการที่แสดงถึงความเป็นพิษ
  - o ผลการตรวจร่างกาย
  - o ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - o การรักษา และการแก้พิษ/การจัดการแก้ไข ที่ได้รับในโรงพยาบาล
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยนั้น การคัดเลือกการรักษา และการแก้พิษ/การจัดการแก้ไข และสรุปผลที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน พร้อมเหตุผลประกอบ
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

### บทความข้อมูลยา (Drug Monograph)

เป็นบทความปริทัศน์ (review article) ที่เรียบเรียงจากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัย ของยาที่มีการจำหน่ายในประเทศไทย แล้วนำมาอธิบาย หรือเปรียบเทียบคุณสมบัติของยา โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ของผู้เขียน ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย (ยกเว้นชื่อโรค ชื่อยา ชื่อรายงานการศึกษาทางคลินิก (clinical trial) และศัพท์เทคนิค ใช้ภาษาอังกฤษได้)

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้นิพนธ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้นิพนธ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้นิพนธ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **บทนำ:** ความยาวไม่เกิน 3 หน้ากระดาษ A4 แสดงข้อมูลอย่างย่อเกี่ยวกับโรคที่มีการรักษาด้วยยาที่ต้องการเขียน สาเหตุของโรค อาการของโรค การรักษา กลุ่มยาที่ใช้ ข้อจำกัดของยาที่มีอยู่ แนวคิดในการพัฒนายาที่ต้องการเขียน
- **เนื้อเรื่อง:** ความยาว 3-5 หน้ากระดาษ A4 แสดงข้อมูลยาในเชิงเปรียบเทียบกับยาที่มีอยู่เดิม (อาจเป็นยาอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน/ต่างกลุ่ม) ประกอบด้วย
  - o ข้อมูลทั่วไป (ชื่อสามัญ ชื่อทางเคมี สูตรโมเลกุล รูปแบบยา)
  - o เกสซ์พลศาสตร์ (กลไกการออกฤทธิ์ และ ผลต่อระบบของร่างกาย)
  - o เกสซ์จลนศาสตร์ (การดูดซึมยา การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงสภาพยา การกำจัดยา)
  - o ปฏิกิริยาระหว่างยา
  - o การศึกษาทางคลินิก

- ข้อบ่งใช้
  - คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา
  - ขนาดยาและวิธีการให้ยา (ขนาดยาในเด็ก ผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะตับ/ไตบกพร่อง)
  - อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ
  - ข้อห้ามใช้ (ข้อห้ามใช้ในเด็ก สตรีตั้งครรภ์และมารดาที่ให้นมบุตร)
  - อื่นๆ เช่น การเก็บรักษา ยา การละลายยา ความคงตัวหลังการเปิดใช้หรือหลังการละลายยา
- **อภิปราย:** แสดงการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างยา และสรุปผลพร้อมเหตุผลประกอบที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์โดยผู้เขียน
  - **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
  - **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

### บทความปริทัศน์ (Review Article)

เป็นบทความที่เรียบเรียงขึ้นใหม่จากการรวบรวมความรู้ทางวิชาการหรืองานวิจัยของตนเองหรือของผู้อื่น แล้วนำมาอธิบาย โดยผ่านการวิเคราะห์ และ สังเคราะห์ ความยาวทั้งบทความประมาณ 8 หน้ากระดาษ A4 เขียนเป็นภาษาไทย

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของผู้พิมพ์ทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย บทนำ เนื้อหา อภิปรายและข้อเสนอแนะที่ผ่านกระบวนการวิเคราะห์และสังเคราะห์ โดยผู้เขียน
- **บทสรุป:** ผู้เขียนสรุปและให้ข้อเสนอแนะเพื่อผู้อ่านนำไปใช้ประโยชน์
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver

### บทความการศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education; CPE)

เป็นบทความที่ให้ความรู้เรื่องยาแก่เภสัชกร เพื่อให้เภสัชกรได้ทบทวนความรู้และ/หรือได้ความรู้ใหม่

รูปแบบของบทความประกอบด้วย:-

- **ชื่อเรื่อง:** ชื่อเต็ม (ความยาวไม่เกิน 150 ตัวอักษร) พร้อมทั้งชื่อเรื่องอย่างย่อ (ความยาวไม่เกิน 40 ตัวอักษร)
- **ชื่อผู้พิมพ์:** ใส่ชื่อและนามสกุล คุณวุฒิ (ปริญญาตรี และสูงกว่า) สังกัด และ e-mail ของทุกคน พร้อมทั้งระบุชื่อผู้พิมพ์หลัก (corresponding author)
- **บทคัดย่อ:** ความยาวไม่เกิน 300 คำ พร้อมคำสำคัญ (keywords) ไม่เกิน 5 คำ
- **วัตถุประสงค์:** แสดงวัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ
- **เนื้อเรื่อง:** ประกอบด้วย
  - บทนำ

- เนื้อหา
- บทสรุป
- **เอกสารอ้างอิง:** ใช้แบบ Vancouver
- **แบบทดสอบ:** เป็นแบบทดสอบแบบ 4 ตัวเลือก จำนวน 15 ข้อ ให้ผู้อ่านทำเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

## การเขียนเอกสารอ้างอิง (References)

ในเนื้อเรื่องให้อ้างอิงด้วยตัวเลข (ใช้เลขอารบิก) ที่เป็นตัวยกขึ้น เรียงเป็นลำดับเลขที่จากบนหน้าเรื่อยไปจนจบบทความ 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.

จิรพงศ์ สุขศิริวงษ์, จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, มณวรรตน์ เลหาหจรีพันธุ์, ดวงใจ จันทร์ตัน, นันทวรรณ จินากุล, ดวงดาว ฉันทศาสตร์. การศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาคราวโอเซลทามีเวียร์รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2561;28(3):159-71.

### 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.

# Thai Journal of Hospital Pharmacy

## วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 31 ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน 2564

Vol 31 No 1 Jan. - Apr. 2021

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิลรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน

Stability Study of Extemporaneous Sildenafil Oral Suspensions ..... 1

จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, มณวิรัตน์ เลหาจิริพันธ์, ดวงใจ จันทร์ต้น, นันทวรรณ จินากุล

### พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของเอซิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ ..... 14

ธนกร ศิริสมุท

### ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Tafenoquine ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax* ..... 24

ณัฐธิดา เหลืองสุชนกุล, ศุภศิษฏ์ พิชโรภาสวัฒนกุล

### การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

ผลของยากุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดและการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ..... 35

ทิพย์วรรณ ตุ่มประชา, ชญานี อีสระไกรศีล

บทบาทของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ..... 49

ธีรภัทร์ มาแจ่ม, เจนนิชฐ์ มีนวัฒนา

สารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด ..... 61

ธนิต วิริยะธารากิจ

## บทบรรณาธิการ

ปี พ.ศ. 2564 เป็นปีที่วารสารได้เปลี่ยนเป็นเลข online ISSN XXXX-XXXX และเปลี่ยนช่องทางการรับบทความทางออนไลน์ โดยให้ส่งที่เว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/about/submissions> พร้อมกันนั้นได้ปรับรูปแบบวารสารนับตั้งแต่หน้าปกไปจนถึงเนื้อเรื่องให้มีสีสัน

วารสารฉบับแรกของปี พ.ศ. 2564 ประกอบด้วยนิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิโรรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน บทความนี้เป็นผลงานวิจัยที่ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เป็นหลัก และได้รับทุนสนับสนุนบางส่วนจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ความน่าสนใจและสาระสำคัญของบทความอยู่ที่ ยาซิลเดนาฟิโรเป็นยาที่ใช้รักษาภาวะความดันของหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยเด็กแต่ปัจจุบันยังไม่มีรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจำหน่ายในประเทศไทย จึงจำเป็นต้องพัฒนาตำรับ และศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาภายหลังการเตรียม เพื่อให้มียาไว้ใช้ในโรงพยาบาล

บทความที่สองเป็นเรื่อง พืชวิทยาของเอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ ผู้อ่านสามารถทบทวนความรู้เกี่ยวกับแอลกอฮอล์ ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลาย สารฆ่าเชื้อ และบางชนิดบริโภคได้ อย่างไรก็ตาม ยังทำให้เกิดความเป็นพิษหากมีระดับแอลกอฮอล์ในเลือดเป็นจำนวนมาก โดยระบบประสาทส่วนกลางและการหายใจจะถูกกด และอาจถึงแก่ชีวิตได้

บทความที่สามเป็นข้อมูลยา เรื่อง tafenoquine ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax* ยานี้เป็นยาใหม่ มีความสะดวกในการบริหารยามากกว่า primaquine แต่สามารถกระตุ้นให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase ได้เช่นเดียวกับ primaquine จึงต้องระมัดระวังในการใช้

บทความสามเรื่องสุดท้ายเป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง ได้แก่ 1) เรื่อง ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดและการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน 2) เรื่อง บทบาทของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 และ 3) เรื่อง สารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด ทั้งนี้หลังจากอ่านบทความ เภสัชกรสามารถเข้าไปที่ [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) เพื่อตอบคำถามและเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์  
บรรณาธิการ

## การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิ รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน

จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, ภ.บ., ปร.ด. (เภสัชการ)

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: jirapom.lea@mahidol.edu

จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, ภ.บ., ปร.ด. (เภสัชการ)

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: jiraphong.suk@mahidol.edu

มนวรรตน์ เลหาจिरพันธุ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

e-mail: monwarat@yahoo.com

ดวงใจ จันทร์ตัน, วท.บ.

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: duangjai.cha@mahidol.ac.th

นันทวรรณ จินากุล, วท.บ.

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: nanthawan.jin@mahidol.ac.th

### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** ซิลденаฟิไลใช้รักษาภาวะความดันของหลอดเลือดแดงปอดสูงในผู้ป่วยเด็ก ปัจจุบันยังไม่มีรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจำหน่ายในประเทศไทย

**วัตถุประสงค์:** พัฒนารับยาเตรียมเฉพาะคราวซิลденаฟิไลรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนและศึกษาความคงสภาพของตำรับ

**วิธีวิจัย:** เตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิไลความเข้มข้น 2.5 mg/mL ด้วยน้ำกระสายยา 4 สูตร แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นเพียง syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ผสมกับ sodium benzoate ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (ตำรับ 1) ขณะที่กลุ่มสองมีส่วนผสมของ CMC mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร, syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และน้ำในอัตราส่วนต่างๆ (ตำรับ 2-4) และเติม sodium benzoate ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร บรรจุยาในขวดสีชา และเก็บที่ 2-8 และ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 นาน 120 วัน

**ผลการวิจัย:** หลังเตรียมยาเสร็จ พบว่ายาน้ำแขวนตะกอนทุกตำรับมีสีฟ้าอ่อน การกระจายของตะกอนสม่ำเสมอ ค่า pH อยู่ในช่วง 4.8-5.6 เมื่อเก็บยาไว้ที่ 2 สภาวะ นาน 120 วัน ตำรับ 2 และ 3 มีลักษณะภายนอกไม่เปลี่ยนแปลงและมีการกระจายของตะกอนสม่ำเสมอหลังกลับขวด ค่า pH และจำนวนครั้งในการกลับขวดเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย และมีปริมาณยาคงเหลือในตำรับมากกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามพบว่ายาน้ำแขวนตะกอนตำรับ 3 มีลักษณะทางกายภาพที่ดีกว่า จึงนำไปทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยา พบว่าไม่พบโคโลนีของเชื้อแบคทีเรีย ยีสต์และรา และ Escherichia coli

**สรุปผล:** ยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิไลที่เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาสามัญที่ใช้ส่วนผสมของ CMC mucilage ความเข้มข้น

ชั้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (1:1) มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาที่ดีเมื่อเก็บไว้ที่ 2-8 และ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 นาน 120 วัน

**คำสำคัญ:** ความคงสภาพ, ยาเตรียมเฉพาะคราว, ซิลเดนาฟิล, ยาน้ำแขวนตะกอน, ผลิตภัณฑ์ยาสามัญ

### การอ้างอิงบทความ

จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย, จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์, มณวรรตน์ เลหาจिरพันธ์, ดวงใจ จันทร์ตัน, นันทวรรณ จินากุล. การศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิลรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):1-13.

### Abstract

**Background:** Sildenafil is used for the treatment of pulmonary arterial hypertension in pediatric patients. In Thailand, sildenafil suspension is currently commercially unavailable.

**Objectives:** To formulate extemporaneous sildenafil suspensions and investigate their stability.

**Method:** The sildenafil suspensions at the concentration of 2.5 mg/mL were prepared using 4 different vehicles. The vehicles were divided into 2 groups. The first group contained only 80%w/v syrup with 0.1%w/v sodium benzoate (Rx1) while the other consisted of the mixture of 1.5%w/v CMC mucilage, 80%w/v syrup and purified water at various ratios (Rx2-4) with 0.1%w/v sodium benzoate. All preparations were kept in amber bottles and stored at 2-8°C and 30±2°C/75±5%RH for 120 days.

**Results:** All formulations, after freshly prepared, possessed light blue uniform suspension and had pH in the range of 4.8-5.6. After storage at both conditions for 120 days, the preparations of Rx2-3 had unchanged appearance and uniformity after redispersion, minimally changed in pH and number of redispersion and more than 90% of drug remaining. However, the preparation of Rx3 had the better physical characteristics than the preparation of Rx2 after storage in both conditions for 120 days. Hence, the preparation of Rx3 was selected to study the microbiological stability. The results showed that the formulation had no observed colony of bacteria, yeast and mold and Escherichia coli.

**Conclusion:** The sildenafil suspension prepared from generic drug product using the mixture of 1.5%w/v CMC mucilage and 80%w/v syrup at the ratio 1:1 as a vehicle was physically, chemically and microbiologically stable upon storage at 2-8°C and 30±2°C/75±5%RH for 120 days.

**Keywords:** stability, extemporaneous preparations, sildenafil, suspension, generic drug product

### Citation

Leanpolchareanchai J., Suksiriworapong J., Laohajeeraphan M., Chanton D., Jinakul N. Stability study of extemporaneous sildenafil oral suspensions. Thai Journal of Hospital Pharmacy. 2021;31(1):1-13.

## Stability Study of Extemporaneous Sildenafil Oral Suspensions

Jiraporn Leanpolchareanchai, B.S. (Pharm), Ph.D. (Pharmaceutics)

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Corresponding author: e-mail: jiraporn.lea@mahidol.edu

Jiraphong Suksiriworapong, B.S. (Pharm), Ph.D. (Pharmaceutics)

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Center of Excellence in Innovative Drug Delivery and Nanomedicine, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

e-mail: e-mail: jiraphong.suk@mahidol.edu

Monwarat Laohajeeraphan, B.S. (Pharm), M. Sc. in Pharm (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

e-mail: monwarat@yahoo.com

Duangjai Chanton, B.S.

Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

e-mail: duangjai.cha@mahidol.ac.th

Nanthawan Jinakul, B.S.

Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

e-mail: nanthawan.jin@mahidol.ac.th

### บทนำ

ซิลденаฟิล (sildenafil) เป็นยาที่ใช้รักษาภาวะความดันของหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) ในผู้ป่วยทารกและเด็ก โดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อยสลาย cGMP นอกจากเอนไซม์ PDE5 จะพบที่ corpus cavernosum ขององคชาตแล้ว ยังพบได้ในหลอดเลือดปอด ดังนั้น ซิลденаฟิลจึงเพิ่ม cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดปอด ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด ผลนี้ทำให้หลอดเลือดฝอยย่อยที่ปอด (vascular bed) ขยายตัว<sup>1-2</sup> ปัจจุบันในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยาซิลденаฟิลจำหน่ายในรูปแบบของยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) จาก 5 บริษัท คือ

- บริษัท อัจฉรินทร์ (ประเทศไทย) จำกัด

Viagra<sup>®</sup> ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

Revatio<sup>®</sup> ขนาด 20 มิลลิกรัม

- บริษัท ยูนิซัน จำกัด

Silatio<sup>®</sup> ขนาด 20 มิลลิกรัม

Elonza<sup>®</sup> ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

- บริษัท ที.โอ.เค.มีคอลส์ (1979) จำกัด

Tonafi<sup>®</sup> ขนาด 100 มิลลิกรัม

- บริษัท โรงงานเภสัชกรรมแอตแลนติก จำกัด

Sildera<sup>®</sup> ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

- องค์การเภสัชกรรม

Sidegra<sup>®</sup> ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

ซึ่งรูปแบบยาดังกล่าวไม่เหมาะสำหรับการใช้ในผู้ป่วยทารกและเด็ก จึงจำเป็นต้องมีการเตรียมยาให้อยู่ในรูปแบบของยาน้ำหรือยาน้ำแขวนตะกอน ทั้งนี้มีตำรับ Sildenafil for oral suspension (Revatio<sup>®</sup>) ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (บริษัท ไฟเซอร์อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด) จำหน่ายในต่างประเทศ แต่รูปแบบยาดังกล่าว

ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

งานวิจัยของ Nahata และคณะ<sup>3</sup> ได้ศึกษาความคงตัวของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิลในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยเตรียมจากยาเม็ดซิลเดนาฟิลขนาด 25 มิลลิกรัม (Viagra<sup>®</sup>, บริษัทไฟเซอร์อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด) และใช้ส่วนผสมของ Ora-Sweet<sup>®</sup> และ Ora-Plus<sup>®</sup> (อัตราส่วน 1:1) หรือ ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1) และ simple syrup NF (อัตราส่วน 1:1) เป็นน้ำกระสายยาแล้วเปรียบเทียบกับความคงสภาพของทั้ง 2 ตำรับเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4 และ 25 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 91 วัน พบว่าทั้ง 2 ตำรับมีความคงสภาพทางกายภาพและเคมีที่ดี นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยในประเทศไทยของ Sae Yoon และคณะ<sup>4</sup> ได้ทำการศึกษาความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิลในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยนำยาเม็ดซิลเดนาฟิลขนาด 100 มิลลิกรัม (Sidegra<sup>®</sup>, องค์การเภสัชกรรม) มาลอกฟิล์มออกและบด ใช้ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1 ที่มีส่วนผสมของ paraben concentrate ร้อยละ 2) และ simple syrup (อัตราส่วน 1:1) เป็นน้ำกระสายยาแล้วเปรียบเทียบกับความคงสภาพของตำรับเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 และ 40 องศาเซลเซียส ที่ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 เป็นเวลานาน 90 วัน พบว่าตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิลมีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และจุลชีววิทยาที่ดี

ถึงแม้ว่าจะมีรายงานเกี่ยวกับความคงสภาพของยาซิลเดนาฟิลในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาสามัญในประเทศคือยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Sidegra<sup>®</sup> 100 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม)<sup>4</sup> แต่ยังไม่มียาน้ำแขวนตะกอนที่มีความคงสภาพของยาเตรียมเฉพาะคราวซิลเดนาฟิลในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจากยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Elonza<sup>®</sup> 100 มิลลิกรัม (บริษัท ยูนิซัน จำกัด) ซึ่งอยู่ในรายการยาของโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลอื่น ๆ อีกมากมาย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความคงสภาพ

ทาง กายภาพ เคมีและจุลชีววิทยาของตำรับยาเตรียมเฉพาะคราวรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนของยาซิลเดนาฟิลจากยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Elonza<sup>®</sup> 100 มิลลิกรัม (บริษัท ยูนิซัน จำกัด) ในน้ำกระสายยาชนิดต่าง ๆ

## วัสดุและวิธีการวิจัย

### สารเคมี

- สารมาตรฐานซิลเดนาฟิล (working standard) ได้รับการสนับสนุนจากองค์การเภสัชกรรม ประเทศไทย
- ยาเม็ดเคลือบฟิล์มซิลเดนาฟิล ขนาด 100 มิลลิกรัม (Elonza<sup>®</sup> บริษัท ยูนิซัน จำกัด ประเทศไทย) ได้รับการสนับสนุนจากโรงพยาบาลศิริราช ประเทศไทย
- acetonitrile (high performance liquid chromatography (HPLC) grade, Honeywell Burdick & Jackson, Korea)
- ammonium acetate (analytical reagent (AR) grade, Rankem, India)
- triethylamine (AR grade, Burdick & Jackson, Korea)
- sterile water for irrigation (SWI, บริษัท เยเนอรัล ฮอสปิทัล โปรดักส์ จำกัด (มหาชน) ประเทศไทย)
- carboxymethylcellulose sodium (CMC sodium 1500 บริษัท เอกตรงเคมีภัณฑ์ (1985) จำกัด ประเทศไทย)
- sucrose (บริษัท น้ำตาลมิตรผล จำกัด และ กลุ่มน้ำตาลไทยรุ่งเรือง ประเทศไทย)
- sodium benzoate (Carlo Erba Reagents, Italy)
- Tryptic soy agar (TSA), Sabouraud dextrose agar (SDA), Fluid Soybean-Casein Digest medium (TSB), MacConkey agar และ MacConkey broth (Difco Laboratories Inc., USA)

### การเตรียมน้ำกระสายยา

ในการศึกษานี้ใช้น้ำกระสายยาทั้งหมด 4 สูตร ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยเริ่มจากเตรียม CMC sodium 1500 mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำ

หนักต่อปริมาตร จากนั้นจึงนำมาผสมกันตามอัตราส่วนที่ระบุในตารางที่ 1

**การเตรียม CMC sodium 1500 mucilage ที่ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร**

กระจาย CMC sodium 1.5 กรัม ในน้ำประมาณ 2 ใน 3 ของปริมาตร 100 มิลลิลิตรที่ต้องการเตรียม เติม sodium benzoate 0.1 กรัม ละลายให้เข้ากัน ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

**การเตรียม syrup ที่ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร**

ละลาย sucrose 80 กรัม ในน้ำประมาณ 1 ใน 3 ของปริมาตร 100 มิลลิลิตรที่ต้องการเตรียม นำไปให้ความร้อนพร้อมทั้งคนจน sucrose ละลายหมด นำมาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นแล้วจึงเติม sodium benzoate 0.1 กรัม ปรับปริมาตรด้วยน้ำจนครบ 100 มิลลิลิตร

**การเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิล**

เตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิล ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยใช้ น้ำกระสายยาผสมตามตารางที่ 1 โดยมีวิธีเตรียมดังนี้ บดยาเม็ดเคลือบฟิล์มซิลเดนาฟิล ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 3 เม็ด ในโถร่อนกระเบื้องจนได้เป็นผงละเอียด ค่อย ๆ เทน้ำ SWI ปริมาตร 9 มิลลิลิตร ลงไป เพื่อละลายฟิล์ม จากนั้นค่อย ๆ เติมน้ำกระสายยาที่ผสมแล้วตามตารางที่ 1 และปั่นผสมจนได้ slurry เติมน้ำกระสายยาอีกส่วนหนึ่ง ให้สามารถเทลงใน conical cylinder ได้ ล้างโถร่อนด้วยน้ำกระสายยาส่วนที่เหลือ ปรับปริมาตรด้วยน้ำกระสายยาจนครบ 120 มิลลิลิตร (4 ออนซ์) คนผสมให้เข้ากัน แบ่งบรรจุยาน้ำแขวนตะกอนลงในขวด polyethylene

terephthalate (PET) สีชา ขวดละ 30 มิลลิลิตร แต่ละสูตรบรรจุจำนวน 3 ขวด

**การศึกษาความคงสภาพ**

ศึกษาความคงสภาพของตำรับยาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมได้ โดยในแต่ละตำรับเตรียม 3 รุ่นการผลิต และเก็บรักษาใน 2 สภาวะ<sup>5</sup> คือ สภาวะที่ 1 ในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และสภาวะที่ 2 ในตู้ควบคุมอุณหภูมิ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 ซึ่งเป็นสภาวะที่ใช้ในการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของประเทศไทยที่ถูกจัดอยู่ใน climate zone IVb คือ เขตอากาศร้อน/ความชื้นสูงมาก (hot/higher humidity) จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างที่เวลา 0, 7, 14, 28, 60, 90 และ 120 วัน เพื่อทำการประเมินหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้

**การประเมินความคงสภาพทางกายภาพ**

ทำการประเมิน 3 หัวข้อ ได้แก่ (1) ลักษณะทางกายภาพจากการสังเกตสี กลิ่น ฟองก๊าซ (2) จำนวนครั้งการกลับขวดเพื่อประเมินความสามารถในการกระจายตัว (redispersibility) ของยาน้ำแขวนตะกอน ทำโดยการกลับขวด 180 องศา ตามแนวตั้ง และนับจำนวนครั้งในการกลับขวดเมื่อไม่มีตะกอนผงยาเหลืออยู่ที่ก้นขวด (3) ค่า pH ของยาน้ำแขวนตะกอนวัดด้วยเครื่อง pH meter (Cyberscan PC 300, Eutech instruments, Singapore)

**การประเมินความคงสภาพทางเคมี**

วิเคราะห์ปริมาณยาที่เหลืออยู่เป็นเวลาต่าง ๆ โดยทำการสุ่มตัวอย่างจากขวด ขวดละ 1 มิลลิลิตร และทำการสกัดยาครั้งนี้ ดูดตัวอย่างยาน้ำแขวนตะกอนปริมาตร 1

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบในน้ำกระสายยาตำรับต่างๆ

ส่วนประกอบน้ำกระสายยา (100 มิลลิลิตร)	Rx1	Rx2	Rx3	Rx4
1.5% w/v CMC sodium 1500 mucilage*	-	70	50	50
80% w/v Syrup*	100	30	50	25
Purified water*	-	-	-	25

\* มีส่วนผสมของสารละลาย sodium benzoate ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

มิลลิลิตร ใส่ลงในขวดวัดปริมาตรขนาด 10 มิลลิลิตร เติมตัวทำละลาย (mobile phase ที่เป็นส่วนผสมของ ammonium acetate 0.2 โมลาร์ (ที่มี triethylamine ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 โดยปริมาตร) และ acetonitrile อัตราส่วน 50:50 โดยปริมาตร) และผสมให้เข้ากัน ด้วยเครื่อง vortex mixer (VM-300, Gemmy Industrial Corporation, Taiwan) จากนั้นนำไป sonicate ที่อุณหภูมิห้อง นาน 30 นาที ปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายจนครบ 10 มิลลิลิตร นำตัวอย่างที่ได้ไปปั่นเหวี่ยงแยกตะกอนด้วยเครื่อง centrifuge (Spectrafuge™ 6C Compact Centrifuge, Labnet International, Inc., USA) ที่ความเร็วรอบ 4,500 รอบต่อนาที นาน 15 นาที สุ่มสารละลายเหนือตะกอน (supernatant) ปริมาตร 200 ไมโครลิตร และปรับปริมาตรด้วยตัวทำละลายจนครบ 5 มิลลิลิตร นำไปกรองผ่าน cellulose acetate syringe filter 0.45 ไมครอน ก่อนนำไปวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC นำผลวิเคราะห์ที่ได้มาคำนวณหา %labeled amount และ %drug remaining ตามสมการที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ทั้งนี้ ในการพิจารณาว่าตำรับยา มีความคงสภาพทางเคมี จะพิจารณาจาก

1. ค่าเฉลี่ย (ของ 3 รุ่นการผลิต) ของปริมาณยาคงเหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining) ต้องมีค่าอยู่ระหว่าง ร้อยละ 90-110

2. ค่าปริมาณยาคงเหลือในแต่ละรุ่นการผลิตต้องมีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง ร้อยละ 90-110

#### การประเมินความคงสภาพทางจุลชีววิทยา

เลือกสูตรตำรับที่มีความคงสภาพทางกายภาพและเคมีดีเมื่อครบกำหนดระยะเวลา 120 วัน มาศึกษาความคงสภาพทางจุลชีววิทยาโดยการประเมิน 3 หัวข้อตามข้อกำหนดของ USP<sup>6</sup> ได้แก่ total aerobic bacterial count, total yeast and mold count และการตรวจหาเชื้อ *Escherichia coli*

#### • การตรวจหา total aerobic bacterial count และ total yeast and mold count

นำตัวอย่าง 10 มิลลิลิตร ผสมบัฟเฟอร์ปริมาตร 90 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากัน จากนั้นเจือจางตัวอย่างให้ได้

ความเข้มข้น  $10^{-2}$ - $10^{-3}$  เท่า นำตัวอย่างทุกความเข้มข้น ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ลงในจานเพาะเชื้อที่ปราศจากเชื้อ จากนั้นเทอาหารเลี้ยงเชื้อ TSA (melted) สำหรับทดสอบ total aerobic bacterial count หรือ SDA (melted) สำหรับทดสอบ total yeast and mold count ปริมาตร 20 มิลลิลิตร ลงใน plate และผสมให้เข้ากัน ทำซ้ำ 3 ชุด นำไปบ่มเพาะที่ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 3-5 วัน (สำหรับทดสอบ total aerobic bacterial count) หรือ 20-35 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 5-7 วัน (สำหรับทดสอบ total yeast and mold count) เมื่อครบกำหนดเวลา นับจำนวนโคโลนีที่มีตั้งแต่ 30-300 โคโลนี อ่านผลเป็น colony forming units ต่อ มิลลิลิตรของตัวอย่าง

#### • การตรวจหาเชื้อ *E. coli*

นำตัวอย่างปริมาตร 10 มิลลิลิตร ผสมกับบัฟเฟอร์ ปริมาตร 90 มิลลิลิตร จากนั้นนำตัวอย่างมา 10 มิลลิลิตร เเพาะลงใน TSB ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ผสมให้เข้ากันดี นำไปบ่มเพาะที่ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 18-24 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลา นำสารละลายตัวอย่าง ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ใส่ลงใน MacConkey broth 100 มิลลิลิตร และบ่มเพาะที่อุณหภูมิ 42-44 องศาเซลเซียส นาน 24-48 ชั่วโมง นำตัวอย่างมาบ่มเพาะบน MacConkey agar ที่อุณหภูมิ 30-35 องศาเซลเซียส นาน 18-72 ชั่วโมง เมื่อครบกำหนดเวลา หากพบโคโลนีสีชมพูหรือเกิดการตกตะกอนของอาหารเลี้ยงเชื้อรอบ ๆ โคโลนี จึงทำการทดสอบทางชีวเคมีและกายภาพเพื่อพิสูจน์เชื้อ *E. coli* ต่อไป

#### การวิเคราะห์ซิลเดนาฟิลด้วยวิธี HPLC

วิเคราะห์ปริมาณซิลเดนาฟิลด้วยวิธี HPLC<sup>6-8</sup> ด้วยเครื่อง Shimadzu HPLC system (Shimadzu Corporation, Japan) ประกอบด้วย DGU-20ASR On-line degassing unit, LC-20AD Solvent delivery unit, SIL-20A HT Autosampler, SPD-20A UV/VIS Detector โดยใช้ Hypersil GOLD (C<sub>18</sub>) with guard column, 5 ไมครอน, 150 มิลลิเมตร × 4.6 มิลลิเมตร (Thermo Fisher Scientific, USA) เป็น stationary phase และ

$$\% \text{Labeled amount} = \frac{\text{Analyzed amount of drug at any time}}{\text{Amount of drug claimed}} \times 100 \quad \text{..... (1)}$$

$$\% \text{Drug remaining} = \frac{\text{Analyzed amount of drug at any time}}{\text{Analyzed amount of drug at initial time}} \times 100 \quad \text{..... (2)}$$

ส่วนผสมของ ammonium acetate 0.2 โมลาร์ (ที่มี triethylamine ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 โดยปริมาตร) และ acetonitrile อัตราส่วน 50:50 โดยปริมาตร เป็น mobile phase ที่อัตราการไหลของ mobile phase คือ 0.5 มิลลิลิตรต่อนาที วัดค่าการดูดกลืนแสงของยาที่ความยาวคลื่น 245 นาโนเมตร ปริมาตรในการวิเคราะห์ 20 ไมโครลิตร คำนวณความเข้มข้นของซิลเดนาฟิลาจากระยะลายมาตรฐานในช่วงความเข้มข้น 1-20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร วิธีวิเคราะห์นี้ผ่านการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ตาม ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)<sup>8</sup> หัวข้อ linearity ( $r^2 \geq 0.999$ ), repeatability (%coefficient of variance (%CV)  $\leq 2\%$ ), reproducibility (%CV  $\leq 2\%$ ) และ accuracy (อยู่ในช่วง 98-102%)

### การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

แสดงผลข้อมูลเชิงปริมาณเป็นค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) จากการวิเคราะห์อย่างน้อย 3 ครั้ง ทำการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า pH และปริมาณยาคงเหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining) ที่เวลาต่าง ๆ กับเวลาเริ่มต้นโดยใช้สถิติ one-way ANOVA ตามด้วยการวิเคราะห์ post hoc test โดยวิธีการเปรียบเทียบพหุคูณด้วยวิธี Turkey's Honestly Significant Different (HSD) และ Dunnett's T3 ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ค่าที่เปรียบเทียบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า  $p$ -value  $< 0.05$

### ผลการวิจัย

ซิลเดนาฟิลาเป็นยาที่ใช้รักษาภาวะความดันของ

หลอดเลือดแดงปอดสูง (PAH) ยาตัวนี้ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) และของยุโรป (European Medicines Agency; EMA) ให้ใช้รักษาภาวะ PAH ในผู้ใหญ่เท่านั้นยังไม่อนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยเด็ก<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามมีการใช้ซิลเดนาฟิลาในทางคลินิกเพื่อการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่สัมพันธ์กับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (pulmonary arterial hypertension in the pediatric with congenital heart disease; APAH-CHD) ในปี ค.ศ. 2012 ทาง EMA ได้กำหนดขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 1-17 ปี) ตามน้ำหนักและแจ้งเตือนไม่แนะนำให้ใช้ในขนาดสูง ในปี ค.ศ. 2014 ทาง US FDA ก็ได้ออกคำเตือนเพิ่มเติมจากของปี ค.ศ. 2012 ว่ายาซิลเดนาฟิลาไม่ได้เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยเด็ก หากมีความจำเป็นต้องใช้ก็ให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์<sup>10-11</sup> สำหรับขนาดยาซิลเดนาฟิลาในเด็กนั้นยังคงไม่ชัดเจน<sup>12</sup> ทางฝั่งยุโรปนั้น EMA แนะนำขนาดยาที่ใช้ในเด็กขึ้นกับน้ำหนัก หากน้ำหนักน้อยกว่า 20 กิโลกรัม แนะนำ 10 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา หากน้ำหนักมากกว่า 20 กิโลกรัม แนะนำ 20 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา ขนาดยาในเด็กที่น้ำหนักน้อยกว่า 8 กิโลกรัมยังไม่มีกำหนดไว้ แต่ทั้งนี้จากแนวทางปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2556 ระบุขนาดยาที่แนะนำคือ 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 เวลา<sup>13</sup> ส่วนข้อมูลจากหนังสือ The British National Formulary (BNF) ระบุขนาดยาซิลเดนาฟิลาสำหรับเด็กอายุ 1 เดือน - 18 ปี คือ เริ่มที่ขนาด 0.25-0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 4-8 ชั่วโมง เพิ่มขนาดได้สูงสุดถึง 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 6 ชั่วโมง<sup>14</sup> เนื่องจากประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ยาซิลเดนาฟิลาในรูปแบบยาเม็ดเท่านั้น ทำให้ผู้ป่วยเด็กเล็กและทารกไม่

สามารถรับประทานยาได้ จึงจำเป็นต้องเตรียมในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้และให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

จากรายงานการศึกษาการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนเฉพาะคราวของซิลเดนาฟิล เตรียมจากผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ Viagra® 25 มิลลิกรัม (บริษัท ไฟเซอร์ อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด)<sup>3</sup> และผลิตภัณฑ์ยาสามัญในประเทศคือยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Sidegra® 100 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม)<sup>9</sup> และใช้น้ำกระสายยาได้แก่ Ora-Sweet® และ Ora-Plus® (อัตราส่วน 1:1) หรือ ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1) และ simple syrup NF (อัตราส่วน 1:1) หรือ ส่วนผสมของ methylcellulose (ความเข้มข้นร้อยละ 1 ที่มีส่วนผสมของ paraben concentrate ร้อยละ 2) และ simple syrup (อัตราส่วน 1:1)<sup>3-4</sup> จะพบว่าน้ำกระสายยาที่ใช้เตรียมตำรับจะมีส่วนประกอบของสารช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) นอกจากการใช้ methylcellulose เป็นสารช่วยแขวนตะกอนสำหรับตำรับยาน้ำรับประทานแล้ว ยังสามารถใช้ xanthan gum, hydrolyzed starch, CMC sodium 1500 เป็นสารช่วยแขวนตะกอนสำหรับยาน้ำรับประทานได้ นอกจากนี้ข้อมูลจากโครงการแบ่งยารับประทานขนาดน้อยสำหรับเด็กเฉพาะราย ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มีการเตรียมยาน้ำเฉพาะคราวของซิลเดนาฟิลในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ความเข้มข้น 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยใช้ CMC sodium 1500 mucilage และ simple syrup (อัตราส่วน 1:1) เป็นน้ำกระสายยา

ในการเตรียมตำรับซิลเดนาฟิลได้ออกน้ำกระสายยาแบ่งเป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่ ตำรับน้ำกระสายยาที่ไม่มีส่วนผสมของสารช่วยแขวนตะกอน และตำรับที่มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 เป็นสารช่วยแขวนตะกอน จากการทดสอบผสมระหว่างยาซิลเดนาฟิลกับน้ำกระสายยาทั้ง 2 ชนิด ไม่พบการเกิดความไม่เข้ากัน (incompatibility) ระหว่างน้ำกระสายยากับตัวยา ดังนั้นน้ำกระสายยาที่ใช้ในการเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิลจึงแบ่งเป็น 2 ชนิดหลัก คือน้ำกระสายยาที่ไม่มี

ส่วนผสมของสารช่วยแขวนตะกอน คือตำรับที่ใช้ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (Rx 1 ในตารางที่ 1) และน้ำกระสายยาที่มีส่วนผสมของสารช่วยแขวนตะกอน คือ CMC sodium 1500 mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตรโดยในกลุ่มนี้ได้ทำการปรับสัดส่วนของ CMC sodium 1500 mucilage กับ syrup ได้เป็น 3 ตำรับ (Rx 2-4) ดังสรุปในตารางที่ 1

เมื่อเตรียมยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิลทั้ง 4 ตำรับ พบว่ายาน้ำแขวนตะกอนที่เตรียมได้มีลักษณะสีฟ้าอ่อนขุ่นมีตะกอนที่กระจายตัวสม่ำเสมอ (รูปที่ 1) เมื่อตั้งทิ้งไว้ผงยาที่แขวนลอยจะค่อย ๆ ตกกลงไปนอนกัน และเมื่อออกแรงเขย่าจะสามารถกลับมากกระจายตัวได้เหมือนเดิม มี pH อยู่ในช่วง 4.8-5.6 (ตารางที่ 2) ตำรับที่มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 มีค่า pH หลังเตรียมเสร็จอยู่ในช่วง 5.4-5.6 ส่วนตำรับที่ใช้ syrup เป็นหลักมีค่า pH เท่ากับ 4.8 และมีปริมาณยาในตำรับหลังเตรียมเสร็จ (%labeled amount) อยู่ในช่วง 98-105% ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนดตามมาตรฐาน USP 39<sup>15</sup> คือ 90-110%

### การทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ

เมื่อเก็บยาเตรียมที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  พบว่าเมื่อนำออกจากตู้ควบคุมอุณหภูมิยาเตรียมทุกตำรับมีตะกอนสีขาวตกอยู่ที่ด้านล่างของขวด โดยมีความสูงของชั้นตะกอนเทียบเท่ากันทุกตำรับ สีของของเหลวเหนือตะกอน (supernatant) มีสีฟ้าอ่อน เมื่อกลับขวดพบว่าทุกตำรับสามารถกระจายตัวกลับเป็นยาน้ำแขวนตะกอนที่มีลักษณะเหมือนตอนหลังเตรียมเสร็จ จากการประเมินความสามารถในการแขวนตะกอนโดยการนับจำนวนครั้งของการกลับขวดจนไม่มีตะกอนอยู่ที่ด้านล่างของขวด ดังแสดงในรูปที่ 2 พบว่าตำรับที่ 2 ต้องใช้จำนวนครั้งในการกลับขวดมากที่สุด รองลงมาคือตำรับที่ 3 และ 4 ส่วนตำรับที่ 1 ใช้จำนวนครั้งในการกลับขวดน้อยที่สุด เนื่องจากตำรับที่ 2-4 มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 ที่ใช้เป็นสารช่วยแขวนตะกอน และตำรับที่ 2 มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 มากที่สุด คือ



รูปที่ 1 ลักษณะของยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิลาตั้รับประทานที่ 1-4 ที่เตรียมได้

ตารางที่ 2 ค่า pH และ %labeled amount ของยาน้ำแขวนตะกอนซิลденаฟิลาตั้ทั้ง 4 รับประทานที่เตรียมเสร็จ

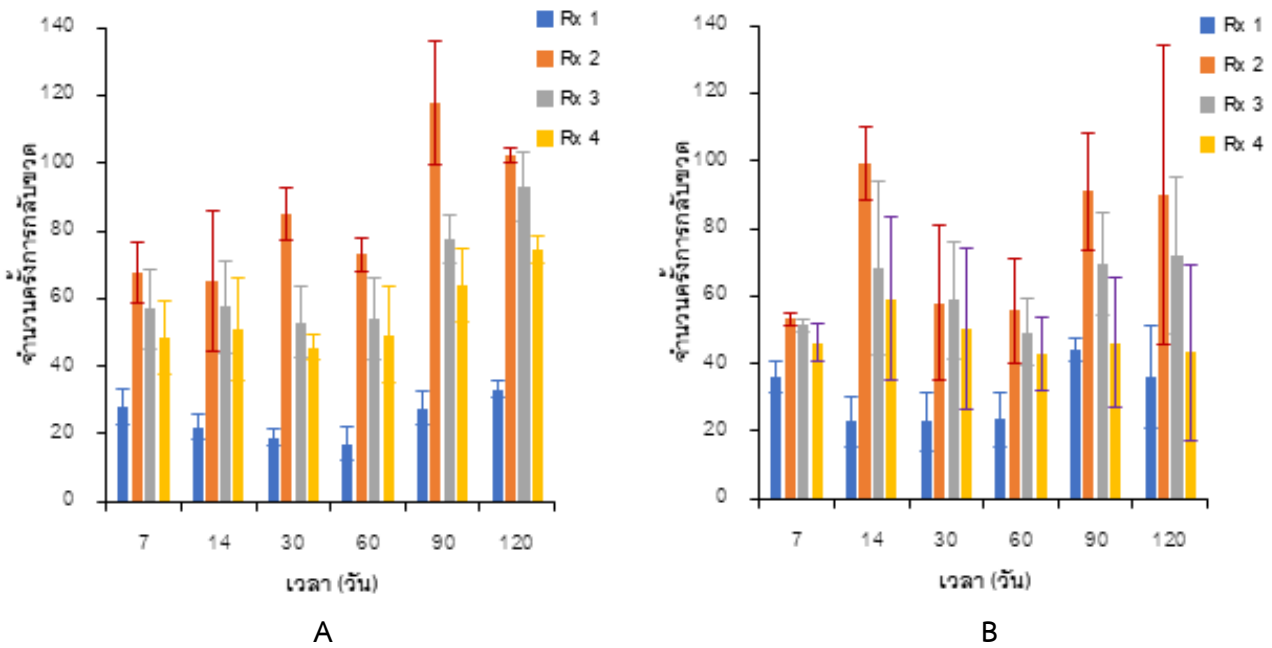
Rx	ส่วนประกอบน้ำกระสายยา (100 มิลลิลิตร)				%Labeled amount**
	1.5% w/v CMC sodium 1500 mucilage*		80% w/v Syrup*	Purified water*	
1	-	100	-	4.8 ± 0.0	100.6 ± 2.4
2	70	30	-	5.6 ± 0.0	103.4 ± 1.3
3	50	50	-	5.4 ± 0.0	98.1 ± 3.4
4	50	25	25	5.5 ± 0.0	104.7 ± 1.1

\* มีส่วนผสมของสารละลาย sodium benzoate ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

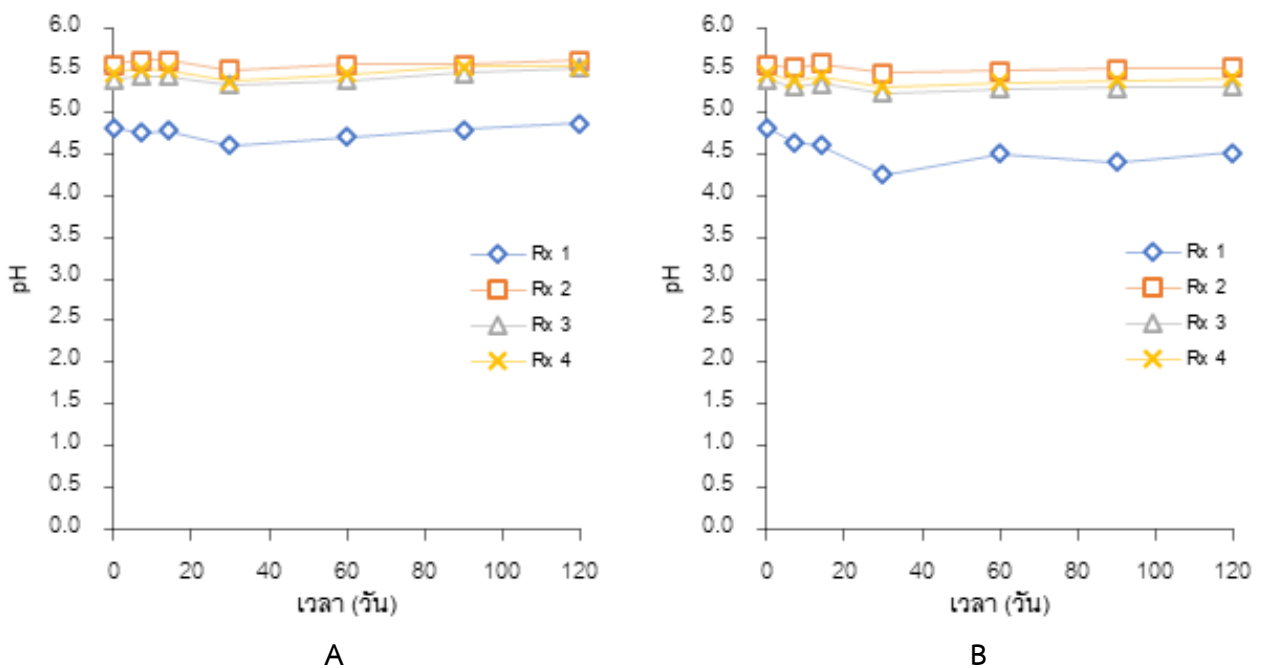
\*\* ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (n = 3)

ร้อยละ 70 โดยปริมาตร น้ำกระสายยาเหนือตะกอนจึงมีความหนืดสูงกว่าตำรับอื่น ๆ ส่วนตำรับที่ 3 และ 4 ถึงแม้จะมีปริมาณ CMC sodium 1500 ในตำรับเท่ากัน แต่ตำรับที่ 4 มีส่วนผสมของ syrup น้อยกว่าตำรับที่ 3 ครั้งหนึ่ง จึงมีความหนืดของน้ำกระสายยาเหนือตะกอนน้อยกว่า การกลับขวดเพื่อให้ตะกอนแขวนลอยดั้งเดิมจึงเกิดขึ้นได้ง่ายกว่า ส่วนตำรับที่ 1 ในน้ำกระสายยาประกอบด้วย syrup เพียงอย่างเดียว จึงมีความหนืดน้อยที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่มีส่วนผสมของ CMC sodium 1500 ทำให้จำนวนครั้งในการกลับขวดน้อย เมื่อเก็บตำรับยาน้ำแขวนตะกอนไว้ที่อุณหภูมิ 2-8

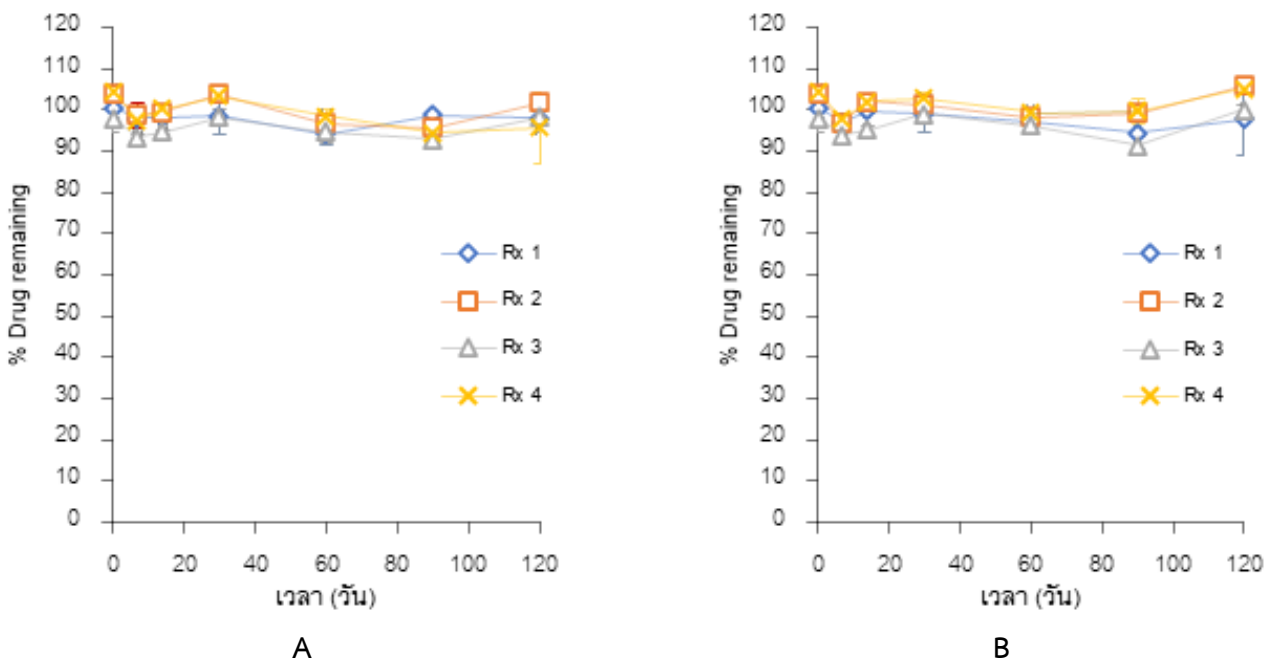
องศาเซลเซียส ค่า pH ของทุกตำรับมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในขณะที่ค่า pH ของทุกตำรับมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยเมื่อเก็บตำรับยาน้ำแขวนตะกอนไว้ที่อุณหภูมิ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 (รูปที่ 3) เมื่อเปรียบเทียบค่า pH ของตำรับในวันที่ 120 กับที่เวลาเริ่มต้น พบว่าที่อุณหภูมิ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 ยาน้ำแขวนตะกอนมีค่า pH ลดลงน้อยกว่า 0.1 หน่วย (*p*-value > 0.05) ยกเว้นตำรับที่ 1 ลดลง 0.3 หน่วย (*p*-value < 0.05) ขณะที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ยาน้ำแขวนตะกอนมีค่า pH เพิ่มขึ้น 0.1-0.2 หน่วย (*p*-value > 0.05) ยกเว้น



รูปที่ 2 จำนวนครั้งที่ใช้ในการกลับขวดที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (A) และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 (B) นาน 120 วัน (n=3)



รูปที่ 3 ค่า pH ที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (A) และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 (B) นาน 120 วัน (n=3)



รูปที่ 4 %Drug remaining ที่เวลาต่าง ๆ เมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (A) และ 30 ± 2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75 ± 5 (B) นาน 120 วัน (n=3)

ตำรับที่ 1 และ 2 เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.1 หน่วย ( $p$ -value > 0.05) โดยเมื่อครบกำหนด 120 วัน ตำรับที่ 2-4 มีค่า pH อยู่ในช่วง 5.5-5.7 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส แต่หากเก็บที่อุณหภูมิ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 ค่า pH ของตำรับดังกล่าวอยู่ในช่วง 5.3-5.5 ส่วนตำรับที่ 1 พบว่าค่า pH ในทั้ง 2 สภาวะ มีค่าอยู่ในช่วง 4.5-4.9

#### การทดสอบความคงสภาพทางเคมี

เมื่อวิเคราะห์ปริมาณยาคงเหลือเมื่อเปรียบเทียบกับเวลาเริ่มต้น (%drug remaining) ที่เวลาต่าง ๆ ทั้ง 2 สภาวะการทดสอบ ได้ผลดังสรุปในรูปที่ 4 พบว่าตำรับที่ 2 และ 3 มีปริมาณยาคงเหลือมากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 นาน 120 วัน ตำรับที่ 1 รุ่นการผลิตที่ 1 มี %drug remaining น้อยกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 นาน 90 วัน ส่วนตำรับที่

4 รุ่นการผลิตที่ 3 มี %drug remaining น้อยกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส นาน 120 วัน

จากข้อมูลผลการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพและเคมีที่ได้สรุปได้ว่า ยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิลาตำรับที่ 2 และ 3 ที่มี CMC sodium 1500 mucilage เป็นสารช่วยแขวนตะกอน มีความคงสภาพทางกายภาพและมีปริมาณยาคงเหลือมากกว่าร้อยละ 90 เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ 30±2 องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 75±5 นาน 120 วัน ในขวด PET สีชา เมื่อเปรียบเทียบกับลักษณะทางกายภาพของตำรับที่ 2 และ 3 พบว่าตำรับที่ 3 มีลักษณะทางกายภาพที่ดีกว่า มีความหนืดที่ปานกลาง ใช้จำนวนครั้งนี้น้อยกว่าในการกลับขวดเพื่อให้ผงยาที่ตกนอนกันสามารถกลับมากกระจายตัวได้เหมือนเดิม ดังนั้นจึงเลือกสูตรตำรับที่ 3 มาทำการทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยาต่อไป

#### การทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยา

เมื่อนำตำรับที่ 3 หลังเก็บไว้ที่อุณหภูมิที่ 2-8 องศา

เซลเซียส และ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ ร้อยละ  $75 \pm 5$  นาน 120 วัน มาทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยาในหัวข้อ total aerobic bacterial count, total yeast and mold count และ *E. coli* พบว่าสูตรตำรับที่ 3 ตรวจไม่พบโคโลนีของ aerobic bacteria, yeast and mold และ *E. coli* สรุปได้ว่ายาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิลตำรับที่ 3 มีความคงสภาพทางจุลชีววิทยาเมื่อเก็บตำรับไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  นาน 120 วัน

### สรุปผลการวิจัย

ในการศึกษานี้ทำการศึกษาความคงสภาพของยาน้ำแขวนตะกอนซิลเดนาฟิล 4 ตำรับ พบว่าตำรับที่ 2 ที่ใช้น้ำกระสายยา คือ ส่วนผสมของ CMC sodium 1500 mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (อัตราส่วน 7:3) และ ตำรับที่ 3 ที่ใช้น้ำกระสายยา คือ ส่วนผสมของ CMC sodium 1500 mucilage ความเข้มข้นร้อยละ 1.5 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร

### เอกสารอ้างอิง

1. Gallié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2148-57.
2. Durongpisitkul K, Pornrattanarungsri S, Panjasamanvong P, Chungsomprasong P. Efficacy and safety of high dose generic sildenafil in Thai patients with pulmonary arterial hypertension. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(4):421-6.
3. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(3):254-7.
4. Sae Yoon A, Sawatdee S, Woradechakul C, Chee KS, Atipairin A. Physicochemical and microbiological stability of the extemporaneous sildenafil citrate

และ syrup ความเข้มข้นร้อยละ 80 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร (อัตราส่วน 1:1) มีความคงสภาพทางกายภาพและเคมีเมื่อเก็บยาน้ำแขวนตะกอนในขวด PET สีชา ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  นาน 120 วัน และเมื่อนำสูตรตำรับที่ 3 ไปทดสอบความคงสภาพทางจุลชีววิทยาพบว่าตำรับมีความคงสภาพทางจุลชีววิทยาที่ดี ทั้งนี้ในการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของตำรับที่อุณหภูมิ  $30 \pm 2$  องศาเซลเซียส/ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ  $75 \pm 5$  นาน 120 วัน แต่สภาพอากาศของประเทศไทยในฤดูร้อนในบางพื้นที่อาจสูงถึง 40-45 องศาเซลเซียส จึงควรมีการศึกษาความคงสภาพของตำรับที่ 3 ในสภาวะเร่งเพิ่มเติม เพื่อให้ทราบถึงข้อมูลความคงตัวของตำรับยาที่อุณหภูมิสูง

### กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) (สัญญาทุนเลขที่ Thai HP-2559-01) และได้รับทุนสนับสนุนบางส่วนจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

oral suspension. *Sci Pharm.* 2015;83(4):659-70.

5. The International Conference on Harmonisation (ICH) Committee. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guidance for Industry Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products [Internet]. Geneva: ICH; updated 2003 February 6; [cited 2018 Dec 1]. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>.
6. The United States Pharmacopoeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 41-NF 36). Maryland: The United States Pharmacopoeial Convention; 2017. 8228 p.
7. The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. The British Pharmacopoeia Commission. The British Pharmacopoeia 2018. London: The Stationery Office; 2017. 6576 p.

8. The International Conference on Harmonisation (ICH) Committee. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guidance for Industry Q2(R1) Validation of analytical procedures: Text and methodology [Internet]. Geneva: ICH; updated 2005 November; [cited 2018 Dec 1]. Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf).
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). REVATIO (sildenafil) label [Internet]. Maryland: U.S. FDA; updated 2018 October 10; [cited 2018 Dec 1]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021845s011,022473s004,0203109s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021845s011,022473s004,0203109s002lbl.pdf).
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension [Internet]. Maryland: U.S. FDA; updated 2017 December 15; [cited 2018 Dec 1]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA clarifies warning about pediatric use of Revatio (sildenafil) for pulmonary arterial hypertension [Internet]. Maryland: U.S. FDA; updated 2016 January 1; [cited 2018 Dec 1]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm>.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Revatio. International non-proprietary name: sildenafil. Procedure No. EMEA/H/C/000638/II/0028 [Internet]. London: EMA; updated 2011; [cited 2018 Dec 1]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000638/WC500107804.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000638/WC500107804.pdf).
13. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage of His Majesty the King. Thai guideline for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2013. 2nd ed. Bangkok: Colour Harmony Co. Ltd.; 2013. 75 p.
14. The Paediatric Formulary Committee. British National Formulary for Children (BNFC) 2011–2012. London: The British Medical Association, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, the Royal College of Paediatrics and Child Health, and the Neonatal and Paediatric Pharmacists Group; 2011. 844 p.
15. The United States Pharmacopoeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 39-NF 34). Sildenafil compounded oral suspension. Maryland: The United States Pharmacopoeial Convention; 2016. 8228 p.

## พิษวิทยาของเอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์

ธนกร ศิริสมุท, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail : rakofsiam@gmail.com

### บทคัดย่อ

แอลกอฮอล์เป็นสารเคมีที่มีบทบาทในชีวิตประจำวัน ทั้งใช้เป็นตัวทำละลาย สารฆ่าเชื้อ และบางชนิดสามารถนำมาบริโภคได้ คือ เอธิลแอลกอฮอล์ แอลกอฮอล์ที่สำคัญ 2 ชนิดคือเอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ นอกจากใช้ประโยชน์แล้วยังทำให้เกิดความเป็นพิษได้ แต่มีความเป็นพิษแตกต่างกัน เอธิลแอลกอฮอล์ถูกเปลี่ยนแปลงจนได้เมแทบอไลต์สุดท้ายเป็นอะซีเตท ขณะที่ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์จะถูกเปลี่ยนแปลงจนได้เมแทบอไลต์สุดท้ายเป็นอะซีโตน ความเป็นพิษจากแอลกอฮอล์ที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากการกดระบบประสาทส่วนกลาง การกดการหายใจ และอาจถึงแก่ชีวิตได้หากมีระดับแอลกอฮอล์ในเลือดเป็นจำนวนมาก การรักษาความเป็นพิษจากแอลกอฮอล์ในปัจจุบันจะเป็นการรักษาตามอาการ การเฝ้าระวังการกดการหายใจและระบบประสาทที่มากเกินไป การติดตามและรักษาอาการแทรกซ้อน

**คำสำคัญ:** เอธิลแอลกอฮอล์, ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์, แอลกอฮอล์, ความเป็นพิษ, toxicity

### การอ้างอิงบทความ

ธนกร ศิริสมุท. พิษวิทยาของเอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):14-23.

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความนี้แล้วผู้อ่านจะมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายความแตกต่างในด้านกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของแอลกอฮอล์ทั้งสองชนิด คือ เอธิลแอลกอฮอล์ และ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ได้
2. อธิบายหลักการดูแลรักษาผู้ที่เกิดความเป็นพิษจากเอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ได้

### บทนำ

แอลกอฮอล์เป็นสารเคมีที่ใช้กันอย่างกว้างขวางทั้งทางการแพทย์และอุตสาหกรรมอื่น ๆ ในทางการแพทย์ แอลกอฮอล์ถูกใช้เป็นส่วนฆ่าเชื้อ (disinfectant) ที่นิยมอย่างกว้างขวาง เพราะใช้ง่าย ราคาถูก ระเหยไว ไม่ทิ้งคราบ โดยมีแอลกอฮอล์ 2 ชนิดที่ใช้ในการฆ่าเชื้อ คือ เอธิลแอลกอฮอล์ และ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ โครงสร้างของแอลกอฮอล์ทั้งสองมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย แต่เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะได้เมแทบอไลต์

ที่แตกต่างกัน นำไปสู่การเกิดพิษและอาการแสดงทางคลินิกที่แตกต่างกัน

### จุลชีววิทยาของแอลกอฮอล์<sup>1,2</sup>

แม้ว่าแอลกอฮอล์หลายชนิดจะมีประสิทธิภาพต่อเชื้อจุลชีพ แต่ในเวชปฏิบัติ เอธิลแอลกอฮอล์ และ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ เป็นชนิดที่นิยมนำมาใช้ในการฆ่าเชื้อ แอลกอฮอล์แสดงฤทธิ์การฆ่าเชื้อแบบกว้างได้อย่างรวดเร็ว (rapid broad spectrum antimicrobials)

ทั้งแบคทีเรีย ไวรัสและเชื้อรา (แต่ไม่รวมสปอร์) อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้แอลกอฮอล์สำหรับการทำให้ปราศจากเชื้อ (sterilization) แอลกอฮอล์มีฤทธิ์ฆ่าเชื้ออย่างรวดเร็วและมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อเฉพาะที่เป็น vegetative state เท่านั้น (ไม่มีฤทธิ์ฆ่าสปอร์) ดังนั้น แอลกอฮอล์จึงไม่ถูกนำมาใช้ในลักษณะการเป็นสารทำให้ปราศจากเชื้อ แอลกอฮอล์อาจนำไปผสมกับสารฆ่าเชื้ออื่น ๆ ได้ เช่น คลอร์เฮกซิดีน (chlorhexidine) เพื่อเพิ่มคุณสมบัติการฆ่าเชื้อ หรือ ให้คงฤทธิ์การฆ่าเชื้อไว้เมื่อแอลกอฮอล์ระเหยไปแล้ว สารเพิ่มความชุ่มชื้น (emollients) บางประเภทจะลดการระเหยไปของแอลกอฮอล์ ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ

ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์มีคุณสมบัติชอบไขมันมากกว่าน้ำ ดังนั้นจะมีฤทธิ์ต่อไวรัสที่ชอบน้ำ (hydrophilic viruses) ได้ไม่ดี เช่นไวรัสก่อโรคโปลิโอ โดยทั่วไปแล้วฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ในการฆ่าเชื้อจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อความเข้มข้นต่ำกว่าร้อยละ 50 การฆ่าเชื้อจะเกิดขึ้นได้ดีที่ความเข้มข้นระหว่างร้อยละ 60 - 90 แอลกอฮอล์ที่ความเข้มข้นสูงเกินไปก็มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อลดลงเพราะแอลกอฮอล์ซึมผ่านเข้าสู่เซลล์ได้ยาก การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์เป็นลักษณะของ non-oxidant (coagulation) โดยทำให้เกิดการตกตะกอน หรือแข็งตัวของผนังเซลล์ของแบคทีเรีย (ซึ่งต้องใช้ความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ที่พอเหมาะ) ตามมาด้วยการเสียสภาพขององค์ประกอบของเชื้อจุลินทรีย์ โดยหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group; -OH) ของแอลกอฮอล์จะจับกับโปรตีนของเชื้อจุลินทรีย์ผ่านพันธะไฮโดรเจน ทำให้เกิดการเสียโครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีน ความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ที่สูงกว่าร้อยละ 80 ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อจะลดลงเนื่องจากจะผ่านเข้าไปในเซลล์ได้ยาก นอกจากนี้แอลกอฮอล์ความเข้มข้นสูงจะยิ่งเพิ่มการระคายเคืองต่อผิวหนังมากขึ้นด้วย จากข้อมูลพบว่าแอลกอฮอล์ร้อยละ 70 เพียงพอและสามารถฆ่าเชื้อ Mycobacteria ได้แล้ว โดยทั่วไปการใช้กับผิวหนัง เอธิลแอลกอฮอล์มีคุณสมบัติชะล้างไขมันที่ปกคลุมผิวหนังได้แต่ไม่มากเท่าไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ ดังนั้นความระคายเคืองอันเนื่องมาจาก

การใช้แอลกอฮอล์ซ้ำ ๆ นาน ๆ จะเกิดขึ้นน้อยในกรณีที่ใช้เอธิลแอลกอฮอล์เป็นสารฆ่าเชื้อ เมื่อพิจารณาจุลินทรีย์แต่ละชนิดพบว่า เชื้อจุลินทรีย์แต่ละชนิดมีความไวรับ (susceptibility) ต่อแอลกอฮอล์ไม่เหมือนกัน ทำให้ทราบว่าการใช้แอลกอฮอล์ทำความสะอาดเพื่อฆ่าเชื้อ อาจได้ผลน้อยหรือไม่ได้ผลเลยกับจุลินทรีย์บางชนิด โดยสามารถเรียงลำดับจากเชื้อจุลินทรีย์ที่มีความทนทานต่อแอลกอฮอล์มากที่สุดไปน้อยที่สุดได้ดังรูปที่ 1

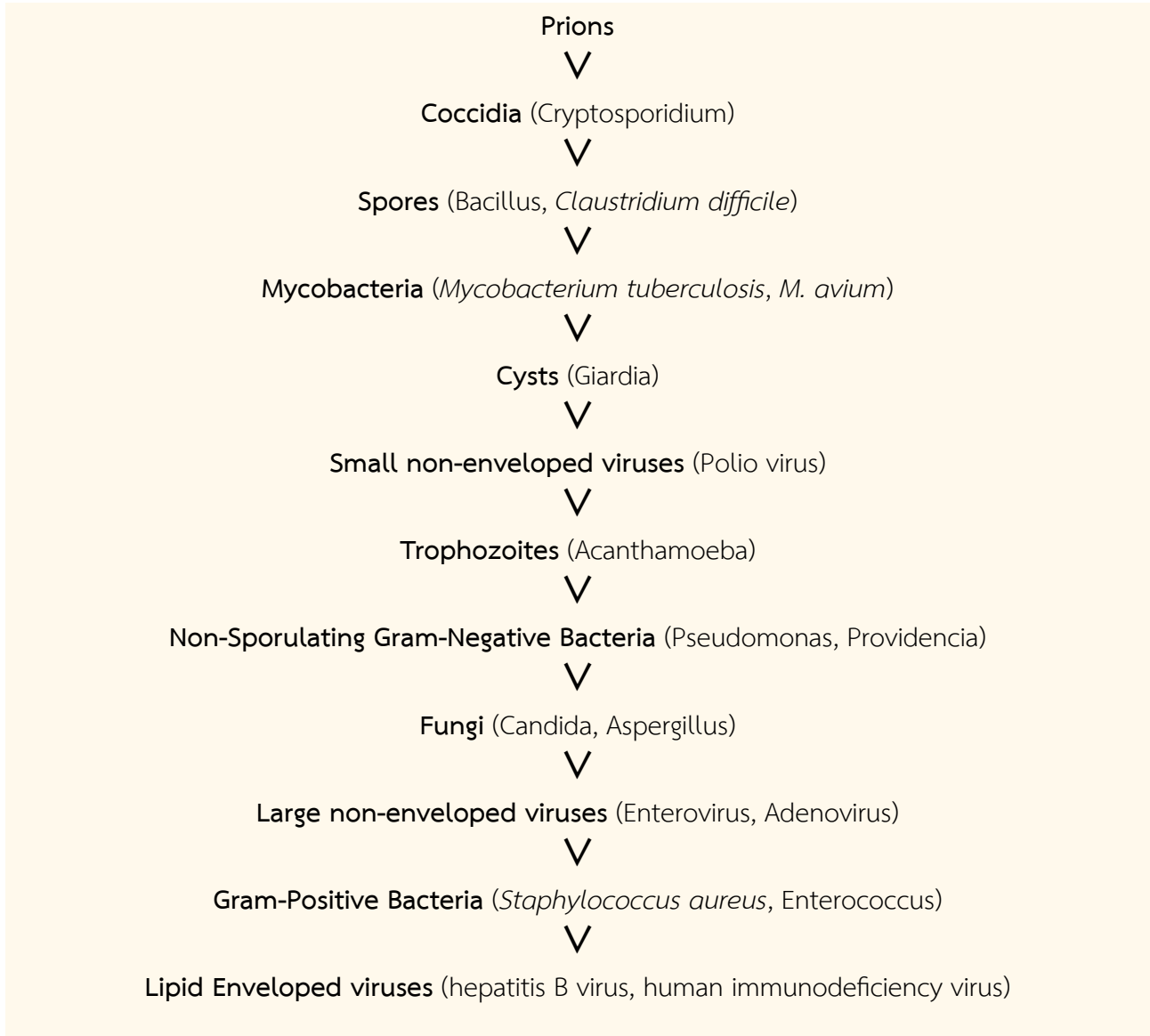
### ความสามารถในการต่อต้านยาฆ่าเชื้อของสิ่งมีชีวิตก่อโรค (pathogenic organisms) แต่ละชนิดจากมากไปน้อย<sup>1</sup>

จากรูปที่ 1 หมายถึง Prions จะมีความทนทานต่อการถูกทำลายด้วยแอลกอฮอล์สูงที่สุด ซึ่งหมายความว่าเพียงการใช้แอลกอฮอล์ไม่สามารถกำจัด Prions ได้ และในทางตรงกันข้าม hepatitis B virus (HBV) หรือ human immunodeficiency virus (HIV) ซึ่งเป็นตัวอย่างของไวรัสประเภทที่มีไขมันเป็นเปลือกหุ้มจะทนทานต่อการถูกทำลายด้วยแอลกอฮอล์น้อยที่สุด หมายความว่าเพียงใช้แอลกอฮอล์ก็สามารถกำจัดเชื้อไวรัสทั้งสองได้

### การซึมผ่านผิวหนังของแอลกอฮอล์ (Percutaneous absorption of alcohols)<sup>3,4</sup>

ทั้งเอธิลแอลกอฮอล์ และ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ ถูกใช้เป็นสารฆ่าเชื้อ (disinfectant) บ่อยในเวชปฏิบัติ ซึ่งในปัจจุบันที่มีการระบาดของโรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 (COVID-19) ทำให้ต้องมีการใช้แอลกอฮอล์ทำความสะอาดมือบ่อยครั้งขึ้น อาจเป็นความกังวลว่าจะทำให้เกิดพิษจากแอลกอฮอล์ด้วยหรือไม่

มีการศึกษาในปี ค.ศ. 2004 โดย Turner และคณะ<sup>3</sup> โดยใช้อาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน ใช้ผลิตภัณฑ์ทำความสะอาดที่มีส่วนผสมของไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ 10 นาที ในเวลา 4 ชั่วโมง และได้เจาะวัดระดับไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ในเลือดเมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่า 9 ใน 10 คนตรวจพบไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ในระดับที่วัดได้ (0.5-1.8 มิลลิกรัม/ลิตร)



รูปที่ 1 ความสามารถในการดื้อต่อน้ำยาฆ่าเชื้อของสิ่งมีชีวิตก่อโรค (pathogenic organisms) แต่ละชนิดจากมากไปน้อย<sup>1</sup>

ซึ่งเป็นการยืนยันว่ามีการดูดซึมแอลกอฮอล์ผ่านทางผิวหนังได้ ซึ่งจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาต่อไป ในทำนองเดียวกันในปี ค.ศ.2007 Kramer และคณะ<sup>4</sup> ได้ศึกษาการใช้เอชไอแอลกอฮอล์ทำความสะอาด โดยใช้ความเข้มข้นของเอชไอแอลกอฮอล์ที่แตกต่างกัน คือ 95%w/w 85% w/w และ 55%w/w ในการถูมือเพื่อทำความสะอาด (ใช้ครั้งละ 4 มิลลิลิตร ถูมือนาน 30 วินาที จำนวน 20 ครั้ง) พบว่าระดับแอลกอฮอล์ที่ตรวจวัดได้ในกระแสเลือดไม่สูงถึงค่าที่เป็นพิษ<sup>4</sup> โดยที่พบว่า ค่าสูงสุดของความเข้มข้น

ของแอลกอฮอล์ที่ตรวจพบได้ในกระแสเลือดจากการใช้แอลกอฮอล์ 95%w/w ครั้งละ 4 มิลลิลิตร ถูมือนาน 30 วินาที จำนวน 20 ครั้ง ณ ที่เวลา 30 นาทีหลังการสัมผัสยังน้อยกว่า ความเข้มข้นต่ำสุดของแอลกอฮอล์ในกระแสเลือดที่ทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้ม ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าการใช้แอลกอฮอล์ในรูปแบบไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ หรือเอชไอแอลกอฮอล์ก็ดี สามารถซึมผ่านผิวหนังและสามารถตรวจพบในกระแสเลือดได้ แต่ยังเป็นค่าที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการกิน

**เภสัชวิทยาของแอลกอฮอล์<sup>5,6</sup>**

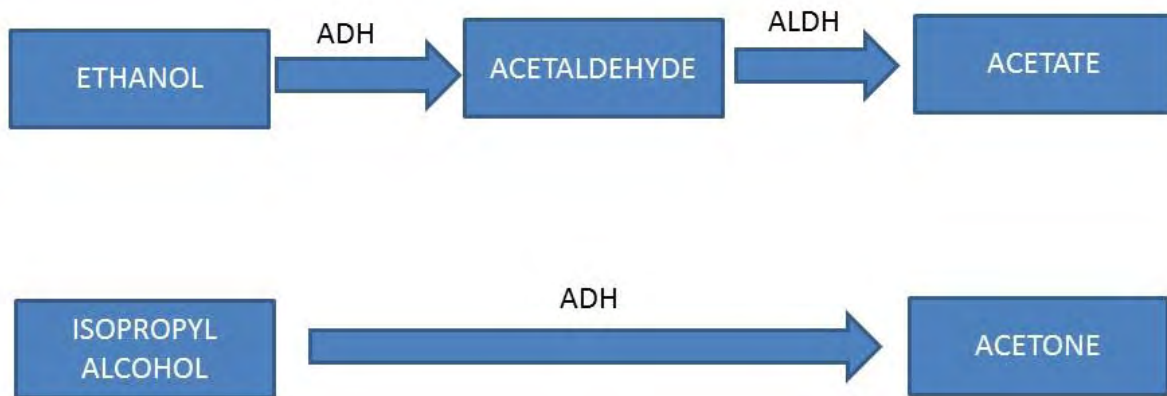
ทั้งเอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ดังแสดงในตารางที่ 1

การได้รับเอธิลแอลกอฮอล์ร้อยละ 100 ในขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัม จะทำให้ได้ระดับแอลกอฮอล์ในเลือด 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือ mg% เอธิลแอลกอฮอล์เริ่มออกฤทธิ์ 30-60 นาทีหลังการบริโภค เอนไซม์ alcohol dehydrogenase จะเปลี่ยนแปลงเอธิลแอลกอฮอล์ด้วยอัตราคงที่ (12-15 มิลลิกรัม/เดซิลิตร/ชั่วโมง ในผู้ที่ไม่ได้ดื่มเป็นกิจวัตร, 15-30 มิลลิกรัม/เดซิลิตร/ชั่วโมง ในผู้ที่ดื่มแบบเข้าสังคม, 30-50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร/ชั่วโมง ในผู้ที่ดื่มหนัก และ 25-30 มิลลิกรัม/เดซิลิตร/ชั่วโมง ใน

เด็ก) มีการศึกษาพบว่าหากมีการฉีดเอธิลแอลกอฮอล์ (ไม่ระบุความเข้มข้น) ขนาด 0.8 มิลลิลิตร/กิโลกรัม จะทำให้มีการลดการดูดซึมของไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์จากทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญ<sup>7</sup> แม้ว่าจะเป็นแอลกอฮอล์เหมือนกัน แต่ เอนไซม์ที่มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงเอธิลแอลกอฮอล์ กับ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ กลับมีความแตกต่างกันบางประการจนนำไปสู่การได้เมแทบอไลต์ (metabolite) ที่แตกต่างกันดังรูปที่ 2 กล่าวคือ การเปลี่ยนแปลงเอธิลแอลกอฮอล์จะใช้เอนไซม์ 2 ชนิดในการเปลี่ยนแปลง ขั้นตอนแรก เอธิลแอลกอฮอล์จะถูกเอนไซม์ alcohol dehydrogenase (ADH) เปลี่ยนให้เป็นอะเซตัลดีไฮด์ก่อน (acetaldehyde) หลังจาก

**ตารางที่ 1 เภสัชวิทยาเปรียบเทียบระหว่างเอธิลแอลกอฮอล์ กับ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์<sup>5,6</sup>**

หัวข้อ	เอธิลแอลกอฮอล์	ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์
การดูดซึม	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร โดยถูกดูดซึมอย่างสมบูรณ์ที่ลำไส้เล็ก อัตราเร็วในการดูดซึมจะลดลงหากมีอาหารในกระเพาะอาหาร แต่จะไม่เปลี่ยนแปลงหากมีอาหารในลำไส้เล็ก	ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหารภายใน 2 ชั่วโมง
การกระจาย	กระจายตัวทั่วร่างกาย โดยใช้เวลานาที่ในการดูดซึมจนได้ระดับความเข้มข้นสูงสุด ( $T_{max}$ ) หากได้รับเอธิลแอลกอฮอล์ในปริมาณสูงระยะเวลาที่ใช้ดูดซึมให้ได้ระดับสูงสุดจะเนิ่นออกไปอีก	กระจายตัวทั่วร่างกาย โดยมีปริมาตรการกระจาย 0.6 L/kg
การเปลี่ยนแปลงสภาพ	ร้อยละ 90-98 ของเอธิลแอลกอฮอล์ที่ได้รับจะถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase ได้เป็น acetaldehyde เอธิลแอลกอฮอล์เป็นตัวเหนี่ยวนำที่แรงของ CYP 2E1 และ 3A4	เปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase ได้ acetone
การขจัด	ประมาณร้อยละ 5-10 ของเอธิลแอลกอฮอล์ที่ได้รับ	ประมาณร้อยละ 20 ของไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ที่ได้รับจะถูกขจัดออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางไต ส่วนอะซีโตนจะเริ่มพบในปัสสาวะหลังจากได้รับไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ไปแล้ว 3-4 ชั่วโมง



รูปที่ 2 วิธีเมแทบอลิซึมเปรียบเทียบระหว่างเอธิลแอลกอฮอล์ และ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์

(ADH = alcohol dehydrogenase; ALDH = aldehyde dehydrogenase; ETHANOL = ethyl alcohol)

นั้น อัลดีไฮด์ (aldehyde) ที่ได้จะถูกเปลี่ยนแปลงโดย เอนไซม์ aldehyde dehydrogenase (ALDH) ให้เป็น acetic acid หรือ acetate ซึ่งจะกลายเป็นน้ำและคาร์บอนไดออกไซด์ตามลำดับในภายหลัง อะเซตัลดีไฮด์เป็นเมแทบอลิต์ที่มีความเป็นพิษ ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงเอธิลแอลกอฮอล์ จะได้ อะเซตัลดีไฮด์เป็นเมแทบอลิต์ตัวกลางก่อนที่จะเปลี่ยนต่อไปเป็นอะซีเตท แต่อะเซตัลดีไฮด์ก็สามารถทำให้เกิดความเสียหายกับเซลล์ได้ โดยเฉพาะเซลล์ตับซึ่งเป็นอวัยวะหลักในการเปลี่ยนแปลงเอธิลแอลกอฮอล์ นอกจากนั้นแล้วในบางอวัยวะที่มีการเปลี่ยนแปลงเอธิลแอลกอฮอล์ก็อาจได้รับผลกระทบจากอะเซตัลดีไฮด์ไปด้วย ได้แก่ ตับอ่อน สมอง และทางเดินอาหาร นอกจากนั้น ยังมีผลการวิจัยว่าอะเซตัลดีไฮด์ยังมีผลทั้งต่อสรีรวิทยาและพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเสพแอลกอฮอล์ด้วย เช่น การทำงานไม่ประสานกันของกล้ามเนื้อ (incoordination) ความบกพร่องของความจำ (memory impairment) และอาการง่วงซึม อย่างไรก็ตามมีบางรายงานกล่าวว่า ความเข้มข้นของอะเซตัลดีไฮด์ในสมองอาจจะไม่มากพอที่จะทำให้เกิดอาการดังกล่าว เพราะสมองมีระบบตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood-brain-barrier) หาก

แต่อาจมีการผลิตอะเซตัลดีไฮด์ได้เองในสมองผ่านทางเอนไซม์คาตาเลส (catalase) และ CYP 2E1<sup>8</sup>

### พิษวิทยาของแอลกอฮอล์

#### ความเป็นพิษของเอธิลแอลกอฮอล์ในมนุษย์<sup>9</sup>

แสดงด้วยค่า ปริมาณต่ำสุดของสารที่ทำให้เกิดความเป็นพิษใด ๆ ในมนุษย์ (TD<sub>0L</sub>) ซึ่งในกรณีนี้เป็นการให้ทางปาก

- เพศชาย 22,500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นาน 4 สัปดาห์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อและระบบโลหิต
- เพศชาย 700 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้เกิดเปลี่ยนแปลงด้าน psychophysiological tests
- เพศหญิง 1,200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นาน 3 ชั่วโมง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อและระบบโลหิต
- เพศหญิง 250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นาน 37 สัปดาห์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของทารกในครรภ์
- ข้อมูลโดยทั่วไป ขนาดของเอธิลแอลกอฮอล์ที่ทำให้เสียชีวิตในเด็กอยู่ที่ประมาณ 3 กรัม/กิโลกรัม และ 6 กรัม/กิโลกรัม ในผู้ใหญ่

เอธิลแอลกอฮอล์มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางและมีฤทธิ์ทำให้สลบ (anesthetic effect) เอธิลแอลกอฮอล์มีผลกระตุ้นการทำงานของสารสื่อประสาท gamma aminobutyric acid (GABA) ทำให้เกิดหลอดเลือดที่ผิวหนังขยายตัว อันเป็นที่มาที่ทำให้เกิด hypothermia เอธิลแอลกอฮอล์ยังกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำย่อยในกระเพาะอาหารซึ่งทำให้เกิดภาวะกระเพาะอาหารอักเสบ ยิ่งยั้งการหลั่ง anti-diuretic hormone (ADH) ยับยั้งกระบวนการ gluco-neogenesis ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

### ความเป็นพิษของไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ในมนุษย์

หลักฐานความเป็นพิษของไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ในมนุษย์ส่วนใหญ่จะมาจากกรณีที่ได้รับโดยอุบัติเหตุ (นับเฉพาะการกินไม่นับการสูดดม) เคยมีกรณีที่เกี่ยวข้องจากการกิน 70% ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ 1 ไพน์ (470 มิลลิลิตร โดยประมาณ) ขณะที่มียารักษาโรคชีวิตในกรณีที่เกิดขึ้นในขนาดเดียวกัน ข้อมูลโดยทั่วไประบุว่าขนาดที่ทำให้เสียชีวิตของไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์โดยประมาณคือ 240 มิลลิลิตร<sup>10</sup>

ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ มีความเป็นพิษน้อยถึงปานกลาง โดยจะมีอาการของอาการกดระบบประสาทส่วนกลาง พูดลำบาก (dysarthria) เดินเซ ตากระตุก อาการความเป็นพิษโดยทั่วไปจะเหมือนพิษจากการได้รับเอธิลแอลกอฮอล์ แม้ว่าไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์จะไม่ทำให้เกิด metabolic acidosis แต่ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับพลังงานจากสารอาหารไม่เพียงพอ (decreased caloric intake) ก็จะทำให้เกิด alcoholic ketoacidosis ได้ กรณีความเป็นพิษระดับรุนแรงอาจพบภาวะกระเพาะอาหารอักเสบ เลือดออก ความดันโลหิตตก การหายใจถูกกด หมดสติ การเสียชีวิตมักเกิดจากการกดการหายใจอย่างรุนแรง หรือการสำลัก นอกจากนี้ เนื่องจากไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ถูกเปลี่ยนเป็นอะซีโตน ซึ่งอะซีโตนเองก็มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางเช่นกัน การเกิดพิษจากไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ก็จะมีประเด็นเรื่องความเป็นพิษจากอะซีโตนเพิ่มเติม

### ความสัมพันธ์ระหว่างระดับแอลกอฮอล์ในเลือดกับอาการแสดงทางคลินิก

ในที่นี้จะแสดงเฉพาะความสัมพันธ์ระหว่างระดับเอธิลแอลกอฮอล์ในเลือดกับอาการทางคลินิกเท่านั้น ดังตารางที่ 2<sup>7</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>8,12,13</sup>

การตรวจวัดระดับแอลกอฮอล์ในเลือดโดยตรงเป็นวิธีการที่ดี โดยการตรวจด้วยเทคนิค gas chromatography อย่างไรก็ดีในกรณีที่ไม่สามารถตรวจระดับแอลกอฮอล์ในเลือดได้ ก็ให้ติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ แทน เช่น arterial blood gas (ABG), serum electrolytes, ระดับน้ำตาลในเลือด anion gap และ osmolar gap ในกรณีที่สูงสัหรือทราบประวัติที่แน่ชัดว่ารับสัมผัสไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ ก็ต้องมีการตรวจหาคีโตนในเลือดและปัสสาวะด้วย

### การรักษา<sup>8,12,13</sup>

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัวหรือแสดงอาการของระบบประสาทส่วนกลางถูกกดอย่างมาก ต้องวินิจฉัยแยกโรคว่าเกิดจากการบาดเจ็บที่ศีรษะร่วมด้วยหรือไม่ ต้องระวังเรื่องการสำลักและการขาดออกซิเจน (hypoxia) ผู้ป่วยบางรายอาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจถ้าจำเป็น การทำ GI decontamination รวมถึงการให้ผงถ่านกัมมันต์ ไม่มีประโยชน์ในกลุ่มที่เกิดพิษจากแอลกอฮอล์ (ทั้งเอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์)

ถ้าผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัว (comatose) ควรบริหาร 50% glucose เข้าหลอดเลือดดำ ในขนาด 1 มิลลิลิตร/กิโลกรัมสำหรับผู้ใหญ่ และ 2 มิลลิลิตร/กิโลกรัมสำหรับเด็ก นอกจากนั้นในกรณีที่สูงสัว่าจะมีเรื่องภาวะทุพโภชนาการหรือมีภาวะพิษสุราเรื้อรังต้องให้วิตามินบี 1 (thiamine) 100 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันการเกิดกลุ่มอาการ Wernicke-Korsakoff สำหรับการให้ naloxone พบว่าให้ผลเพียงบางรายและไม่แนะนำสำหรับผู้ที่มีประวัติแน่ชัดว่าเป็นพิษสุราเรื้อรัง การดูแลผู้ป่วยโดยทั่วไปจะเป็นการ

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับเอธิลแอลกอฮอล์ในเลือดกับอาการแสดงทางคลินิก<sup>7</sup>

ระดับเอธิลแอลกอฮอล์ในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	อาการแสดงทางคลินิก
มากกว่า 25	เคลิบเคลิ้ม
มากกว่า 47	การเคลื่อนไหวไม่สอดคล้องกันระดับอ่อน (mild incoordination) มีความบกพร่องของการรับสัมผัสและการเคลื่อนไหว (sensory and motor impairment)
มากกว่า 50	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอุบัติเหตุจากการใช้ยานพาหนะ
มากกว่า 100	เดินเซ (ataxia)
มากกว่า 150	การเคลื่อนไหวไม่สอดคล้องกันระดับปานกลาง (moderate incoordination) การตอบสนองช้า
มากกว่า 200	ซีมและสับสน
มากกว่า 300	การเคลื่อนไหวไม่สอดคล้องกันระดับรุนแรง (severe incoordination) ไม่รู้สึกตัว (stupor) เห็นภาพไม่ชัด (blurred vision)
มากกว่า 500	หมดสติ อ่อนแรง การหายใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ อาจถึงแก่ชีวิต

รักษาตามอาการ แก้ไขภาวะการขาดน้ำ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะเกลือแร่ไม่สมดุล ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตต่ำมาก อาจต้องให้ vasopressors หรือ สารเพิ่มปริมาตรพลาสมา (volume expander) ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ที่พิษสุราเรื้อรัง ในกรณีต้องการแก้ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำให้ทำดังนี้ คือ ใช้น้ำยาฉีด 10% magnesium sulfate ขนาด 2 กรัม ให้ในระยะเวลา 5 นาทีขึ้นไป โดยที่ต้องมีการติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจและหลังจากนั้นให้หยุดเข้าหลอดเลือดอย่างต่อเนื่อง (ใช้ 10% magnesium sulfate ขนาด 6 กรัม หยุดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 3-4 ชั่วโมง) ในกรณีนี้ต้องระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม ผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ (hypothermia) ต้องให้ความอบอุ่นแก่ร่างกายด้วย

กรณีที่การรักษาอื่น ๆ ไม่ได้ผล การฟอกเลือด (hemodialysis) เป็นอีกวิธีที่ได้ผล

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะพิษสุราเรื้อรังมาก่อน

(chronic alcoholism) การหยุดแอลกอฮอล์กระทันหัน อาจทำให้เกิดการชักจากการถอนสุราได้ (alcohol withdrawal-induced seizure) นอกจากการวินิจฉัยแยกโรคแล้วหากผู้ป่วยชักจากการถอนสุราจำเป็นต้องระงับการชักโดยเร็วด้วยการให้ยาในกลุ่มเบนโซไดอะซีพีนส์ (benzodiazepines) ที่นิยมคือไดอะซีแพมในรูปแบบฉีด โดยเริ่มให้ที่ขนาด 2-10 มิลลิกรัม อาจให้ซ้ำได้ใน 2-4 ชั่วโมง (ต้องตรวจติดตามสัญญาณทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิดด้วย)

นอกจากนั้นแล้วการทำภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest X-ray) ก็เป็นสิ่งจำเป็นเนื่องจากในผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะหมดสติและเกิดการสำลัก (aspiration) เกิดปอดอักเสบได้

ในผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยที่ได้รับแอลกอฮอล์แบบอุบัติเหตุที่มีปริมาณสูงอย่างมีนัยสำคัญ (ได้ระดับเอธิลแอลกอฮอล์ในเลือด 50 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ควรได้รับการตรวจติดตามระดับกลูโคสในเลือด เพื่อประเมินภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) อย่างน้อยใน 4

พิษวิทยา (Toxicology)

ชั่วโมงแรกหลังการได้รับแอลกอฮอล์ ผู้ที่มีความเป็นพิษอย่างมีนัยสำคัญจริง ๆ จะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้เมื่อมีสัญญาณชีพปกติ สามารถคืนสู่กิจวัตรปกติได้ เช่น เดิน พุด เคลื่อนไหว หรือคิด ในกรณีของผู้ที่จิตใจได้รับเพื่ออัตรานิตบาตกรรมควรได้รับการตรวจติดตามเพิ่มเติม หรือส่งต่อปรึกษาทางด้านจิตเวชศาสตร์ตามความเหมาะสม

### ตัวอย่างกรณีศึกษา

**กรณีศึกษาที่ 1** ผู้ป่วยหญิงอายุ 19 ปี มาถึงห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลด้วยอาการหมดสติ ไม่รู้สึกตัว ตัวเย็น โดยมีเพื่อนนำมาส่ง ชักประวัติได้ว่า ช่วงเวลาประมาณ 18.00 – 20.00 น. เพื่อนเห็นผู้ป่วยนั่งดื่มเหล้าปั่นผสมน้ำผลไม้อยู่กับกลุ่มวัยรุ่นแถวหอพัก โดยประมาณช่วงใกล้ ๆ เวลา 21.00 น. หนึ่งในกลุ่มวัยรุ่นมาแจ้งเพื่อนของผู้ป่วยว่าผู้ป่วยตัวเย็นและวูบหมดสติไป บริเวณโต๊ะมีแก้วเหล้าปั่นผสมน้ำผลไม้วางอยู่หลายสิบกแก้ว

เพื่อนนำส่งช่วงเวลาประมาณ 22.30 น. ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้น และมีคราบอาหารและน้ำลายเลอะตามตัว coma score E1V2M2 ความดันโลหิต 90/85 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 114 ครั้งต่อนาที หายใจ 20 ครั้ง/นาที อุณหภูมิ 36.4 องศาเซลเซียส oxygen saturation 95% ม่านตา 3 มิลลิเมตร ตอบสนองต่อแสง เจาะวัดน้ำตาลปลายนิ้วได้ 56 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยไม่ชักเกร็ง แพทย์ฟังเสียงปอดพบเสียงครีตคราด (crepitation sound) แพทย์ใส่ท่อช่วยหายใจ เปิดหลอดเลือดดำเพื่อให้สารน้ำ แก้ไขภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจวัดระดับเอธิลแอลกอฮอล์ในเลือดได้ 178 มิลลิกรัม/เดซิลิตร มีภาวะโปแตสเซียมและแมกนีเซียมต่ำในเลือด ผลการถ่ายภาพรังสีทรวงอกเข้ากันได้กับภาวะปอดอักเสบจากการสำลัก (aspiration pneumonia) ผู้ป่วยมีไข้ แพทย์ให้โปแตสเซียมและแมกนีเซียมเสริมทางหลอดเลือดดำ ให้ยาต้านจุลชีพทางหลอดเลือดดำ coma score ของผู้ป่วยกลับมาสู่ปกติได้ในวันที่ 2 ของการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล ถอดเครื่องช่วยหายใจ

ออกได้และสามารถกลับบ้านได้ในวันที่ 7 ของการรับไว้ในโรงพยาบาล

**กรณีศึกษาที่ 2** ผู้ป่วยเด็กชายอายุ 2 ปี 8 เดือน ตอนเที่ยงยายเห็นเด็กเล่นขวดแอลกอฮอล์ล้างแผล โดยที่มีแอลกอฮอล์หกอยู่รอบตัวเด็ก และเปื้อนเสื้อผ้า ในปากมีกลิ่นแอลกอฮอล์เล็กน้อย เด็กร้องไห้ ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน นำส่งโรงพยาบาลตอนบ่ายสองโมง แพทย์เจ้าของไข้ซักได้ว่า เป็นแอลกอฮอล์ขวดขนาด 450 มิลลิลิตร เหลืออยู่ประมาณครึ่งขวด ผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลอาการปกติ มีซีมเล็กน้อย ไม่มีแผลไหม้ในปาก มีกลิ่นแอลกอฮอล์จากปาก coma score E4V5M6 สัญญาณชีพปกติ ไม่ได้วัดความดันโลหิต ไม่มีชักเกร็ง เจาะวัดน้ำตาลปลายนิ้วได้ 84 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ญาติเอาขวดแอลกอฮอล์มา โดยฉลากระบุว่าแอลกอฮอล์ฆ่าเชื้อ (Rubbing Alcohol) ประกอบด้วย isopropyl alcohol 70%v/v

ศูนย์พิษวิทยาศิริราชแนะนำให้ตรวจสังเกตอาการ 24 ชั่วโมง โดยเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพิ่มเติม พบว่ามีคีโตนในปัสสาวะเล็กน้อยขณะที่ค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ปกติ แพทย์ให้กลับบ้านหลังจากเฝ้าสังเกตอาการครบ 30 ชั่วโมง

### อภิปรายกรณีศึกษา<sup>8,12,13</sup>

**กรณีศึกษาที่ 1** เป็นตัวอย่างของการได้รับเอธิลแอลกอฮอล์ในขนาดสูงจนเกิดความเป็นพิษ แม้ว่าเอธิลแอลกอฮอล์จะเป็นแอลกอฮอล์ที่นำมารับประทานได้ แต่การรับประทานเกินขนาดสามารถทำให้เกิดความเป็นพิษจนถึงเสียชีวิตได้

ในสถานที่ที่สามารถวัดระดับแอลกอฮอล์ในเลือดได้ การทราบระดับเอธิลแอลกอฮอล์จะช่วยให้ประเมินความเป็นพิษได้ จากกรณีศึกษาผู้ป่วยได้รับเอธิลแอลกอฮอล์ในลักษณะเหล้าปั่นผสมน้ำผลไม้ อาจจะทำให้ประเมินการรับสัมผัสยาก ว่าได้รับแอลกอฮอล์ในปริมาณเท่าใด ผู้ป่วยรายนี้มีปริมาณแอลกอฮอล์ในเลือดสูงถึง 178 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งถือว่าสูงมากและมีความเสี่ยงที่จะทำให้เสียชีวิตได้ อาการแสดงของผู้ป่วยรายนี้เข้าได้กับภาวะพิษจากเอธิลแอลกอฮอล์ นอกจาก

นั้นแล้วยังพบอาการแทรกซ้อนจากการที่ระบบประสาทส่วนกลางถูกกดอย่างมากคือ การสำลัก (aspiration) ซึ่งทำให้เกิดปอดอักเสบจากการสำลักตามมา และเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเสมอเมื่อมีการดูแลผู้ป่วยที่มีลักษณะของการกดระบบประสาทส่วนกลาง หรือ หมดสติ เมื่อแก้ไขภาวะการกดระบบประสาทส่วนกลางได้แล้วก็จำเป็นต้องสังเกตความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการสำลักต่อไป เช่น การมีไข้ หอบเหนื่อย ฟังเสียงปอดผิดปกติ การมีภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่ผิดปกติ

การรักษาแบบประคับประคองและรักษาตามอาการเป็นสิ่งสำคัญ ในกรณีมีการกดการหายใจอย่างรุนแรงจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ การแก้ไขสมดุลเกลือแร่ แก้ไขภาวะน้ำตาลเลือดต่ำ เป็นสิ่งสำคัญและช่วยให้ผู้ป่วยรอดชีวิต รวมทั้งประวัติและระยะเวลาที่เกิดเหตุที่ได้จากการสัมภาษณ์ ชักประวัติ ก็เป็นสิ่งที่ขาดไม่ได้เพื่อช่วยให้แพทย์สามารถช่วยเหลือผู้ป่วยได้

**กรณีศึกษาที่ 2** ผู้ป่วยเด็กกินแอลกอฮอล์ล้างแผล ในกรณีนี้ ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ที่เข้าไปในร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นอะซีโตนที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางเช่นเดียวกับไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ อาการซึมในผู้ป่วยต้องพิจารณาจากทั้งไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์และอะซีโตน โดยทั่วไปในเด็กสิ่งที่ต้องระวังเมื่อมีการ

สัมผัสสารที่อาจก่อให้เกิดความระคายเคืองคือการเกิดการ บวม ไหม้ หรือตีบแคบของทางเดินหายใจ ดังนั้นต้องมีการตรวจร่างกายโดยเฉพาะในช่องปากและลำคอ การดูว่าเด็กมีเสียงแหบหรือไม่ น้ำลายไหลยืดตลอดเวลา (drooling) หายใจหอบเหนื่อยหรือไม่ และเช่นเดียวกับกรณีศึกษาที่ 1 คือต้องระวังการเกิดภาวะปอดอักเสบจากการสำลักตามมาทุกครั้งด้วย

## สรุป

เอธิลแอลกอฮอล์และไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์เป็นแอลกอฮอล์ที่ใช้บ่อยในชีวิตประจำวัน และมีบทบาทที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์มากชนิดหนึ่ง โครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกันทำให้เกิดความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงแอลกอฮอล์และความเป็นพิษ นำไปสู่การบริหารจัดการผู้ป่วยที่แตกต่างกัน การได้รับแอลกอฮอล์เกินขนาดไม่ว่าจะเป็นเอธิลแอลกอฮอล์หรือไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์สามารถนำไปสู่ความเป็นพิษได้ หลักการเบื้องต้นของการช่วยเหลือผู้ป่วยที่ได้รับแอลกอฮอล์เกินขนาดคือต้องระวังเรื่องการกดระบบประสาทส่วนกลาง การกดการหายใจที่มากเกินไป การแก้ไขภาวะเสียสมดุลของน้ำ เกลือแร่ น้ำตาลในเลือด และระวังอาการแทรกซ้อนจากการสำลักที่อาจจะตามมาได้

## เอกสารอ้างอิง

- McDonnell G, Russell D. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. Clin Microbiol Rev. 1999;12: 147-79.
- Yoo JH. Review of disinfection and sterilization – Back to the basics. Infect Chemother. 2018;50:101-9.
- Turner P, Saeed B, Kelsey MC. Dermal absorption of isopropyl alcohol from a commercial hand rub: implications for its use in hand decontamination. J Hosp Infect. 2004;56:287-90.
- Kramer A, Below H, Bieber N, Kampf G, Toma CD, Huebner NO, et al. Quantity of ethanol absorption after excessive hand disinfection using three commercially available hand rubs is minimal and below

- toxic levels for humans. BMC Infect Dis. 2007;7:117. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-117>.
- Matteucci MJ. Chapter 89. Isopropyl Alcohol. In: Olson KR, eds. Poisoning & drug overdose, [Internet]. [cited 2021 March 9]. 6e. McGraw-Hill; Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&sectionid=42069903>.
- Clinical key. Drug monograph ethanol [Internet]. [cited 2021 March 9]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#/content/drugmonograph/6-s2.0-233>.
- Mofenson HC, Caraccio TR, McGuigan M, Greensher J. Medical toxicology. In: Kellerman RD, Rakel DP. eds. CONN's current therapy 2020. PA: Elsevier;2020. P.1281-334.

8. IBM Micromedex® POISINDEX®: (Ethanol). In: IBM Micromedex® POISINDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited: 2020 April 30]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.
9. IBM Micromedex® HAZARTEXT®: (Ethanol). In: IBM Micromedex® HAZARTEXT® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited: 2020 June 8]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>
10. Material safety data sheet isopropyl alcohol 70% in water [Internet]. [cited 2020 April 30]. Available from: <https://fscimage.fishersci.com/msds/89530.htm>.
11. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol alert [Internet]. [cited 2020 April 30]. Available from: <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/aa72/aa72.htm>.
12. Soghoian S, Díaz-Alcalá JE. Disulfiram toxicity clinical presentation [Internet]. Medscape; [cite 2020 April 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/814525-clinical>.
13. IBM Micromedex® POISINDEX®: (Isopropyl Alcohol). In: IBM Micromedex® POISINDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited: 2020 April 30]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com>

## Tafenoquine ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax*

ณัฐธิดา เหลืองสุขนกุล, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล  
e-mail: nattida.lue@mahidol.ac.th

ศุภศิษฏ์ พัชโรภาสวัฒนกุล, ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)

งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล  
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: suphasit.pha@mahidol.ac.th

### บทคัดย่อ

ยา tafenoquine เป็นอนุพันธ์ของยา primaquine ซึ่งอยู่ในกลุ่ม 8-aminoquinolines ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย เมื่อวันที่ 27 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ในข้อบ่งใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax* ในผู้ที่อายุ 16 ปีขึ้นไป (รักษาโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด) ขนาดยาที่ใช้คือ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยให้ยาในวันที่ 1 หรือ วันที่ 2 พร้อมกับยา chloroquine เนื่องจากตัวยามีคุณสมบัติกระตุ้นให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ในผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) ก่อนเริ่มใช้ยาผู้ป่วยจึงต้องตรวจระดับเอนไซม์ G6PD เชิงปริมาณก่อน สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ทั่วไปที่พบได้จากยา tafenoquine ได้แก่ มึนงง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ รายงานการศึกษาพบว่ายา tafenoquine มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไม่แตกต่างกับการให้ primaquine 15 มิลลิกรัม วันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน แต่สะดวกในการบริหารยามากกว่า

**คำสำคัญ:** tafenoquine, ยารักษาโรคไข้มาลาเรีย, ยาป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรีย, *P. vivax*

### การอ้างอิงบทความ

ณัฐธิดา เหลืองสุขนกุล, ศุภศิษฏ์ พัชโรภาสวัฒนกุล. Tafenoquine ในการรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด *Plasmodium vivax*. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):24-34.

### บทนำ<sup>1,2</sup>

โรคไข้มาลาเรียเป็นโรคติดเชื้อโปรโตซัวในกลุ่มพลาสโมเดียม (*Plasmodium* spp.) ซึ่งมียุงก้นปล่องเป็นพาหะ เชื้อมาลาเรียที่ก่อโรคในคนมี 5 ชนิด ได้แก่ *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* และ *P. knowlesi* ในประเทศไทย พื้นที่ที่ยังมีโรคไข้มาลาเรียมักจะเป็นบริเวณจังหวัดใกล้ชายแดนที่มีป่าเขาเชื่อมต่อกับประเทศเพื่อนบ้าน จากข้อมูลการเฝ้าระวังของกรมควบคุมโรค สถานการณ์โรคไข้มาลาเรีย ปี พ.ศ. 2563 (วันที่ 1 มกราคม ถึง 17 กันยายน พ.ศ. 2563) พบผู้ป่วย

ในพื้นที่ 51 จังหวัด จำนวน 3,415 ราย เสียชีวิต 1 ราย

### อาการ และอาการแสดงของโรคไข้มาลาเรีย<sup>2</sup>

หลังจากถูกยุงก้นปล่องกัดมักมีอาการที่พบได้บ่อยคือ ไข้ หนาวสั่น โดยแต่ละชนิดของโรคไข้มาลาเรียมีความแตกต่างกัน โดยทั่วไปใช้ระยะเวลาการเกิดอาการหลังยุงกัดโดยประมาณ 1-2 สัปดาห์ ยกเว้น *P. malariae* ที่อาจใช้เวลาฟักตัวนานได้ถึง 1 เดือน อาการอื่นที่มักพบได้บ่อย รองลงมา คือ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ในรายที่อาการรุนแรงอาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ตับวาย ไตวาย

ไข้มาลาเรียขึ้นสมอง และ เสียชีวิตได้

### การใช้ยารักษาโรคไข้มาลาเรีย<sup>2-5</sup>

จะพิจารณาตามชนิดของเชื้อมาลาเรียที่ตรวจพบ และตามความรุนแรงของโรค โดยยาที่ใช้รักษาโรคไข้มาลาเรียในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 1 จากแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียประเทศไทย พ.ศ. 2562 แนะนำการใช้ยารักษาโรคไข้มาลาเรียจากเชื้อชนิด *P. vivax* และ *P. ovale* กรณีที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

คือ ให้ chloroquine (CQ) 3 วัน ร่วมกับ primaquine (PQ) 14 วัน แต่หากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาดังกล่าวแรกจะให้เป็น dihydroartemisinin-piperaquine (DHA-PIP) 3 วัน ร่วมกับให้ PQ ต่อเนื่องจนครบ 14 วัน

ในปัจจุบัน พบปัญหาเชื้อดื้อยามาลาเรียเพิ่มขึ้น ทำให้มีการคิดค้นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพ และมีความปลอดภัยมาใช้ในการรักษา ยา tafenoquine (TQ) เป็นยาในกลุ่ม 8-aminoquinoline ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ PQ และมีข้อบ่งใช้ในการรักษาเช่นเดียวกับ PQ แต่เนื่องจาก

ตารางที่ 1 ข้อมูลยารักษาโรคไข้มาลาเรียที่มีใช้ในประเทศไทย<sup>2,4</sup>

ยา	กลุ่ม	การรักษา
Quinine	Cinchona alkaloid	<i>P. falciparum</i> , severe malaria
Chloroquine	4 - aminoquinoline	Non <i>P. falciparum</i> malaria
Piperaquine	4 - aminoquinoline	Combination with dihydroartemisinin (DHA-PIP)
Primaquine	8 - aminoquinoline	Radical cure and prophylaxis for <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> Gametocytocidal for <i>P. falciparum</i>
Tafenoquine	8 - aminoquinoline	Radical cure and prophylaxis for <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> Gametocytocidal for <i>P. falciparum</i>
Mefloquine	Quinoline - methanol	Prophylaxis and combine artemisinin-based combination therapy (ACT) for treatment <i>P. falciparum</i>
Artesunate	Sesquiterpene lactones	Treatment of severe malaria
Dihydroartemisinin	Sesquiterpene lactones	Chloroquine resistance malaria, complicate <i>P. falciparum</i>
Artemether	Sesquiterpene lactones	ACT: combine lumefantrine
Atovaquone	Napthoquinone	Combine proquanil to treat <i>P. falciparum</i>
Doxycycline	Tetracycline	Combine quinine to treat quinine - resistance <i>P. falciparum</i>
Tetracycline	Tetracycline	Combine quinine to treat quinine - resistance <i>P. falciparum</i>
Lumefantrine	Aryl amino alcohol	Combination with artemether
Pyronaridine	Pyronaridine	Combination with artesunate
Proquanil	Biguanide	Treatment of chloroquine resistance parasites, Combination with atovaquone
Pyrimethamine	Diaminopyrimidine	Combine sulfadoxine to treat <i>P. falciparum</i>
Sulfadoxine	Sulfonamide	Uncomplicated chloroquine - resistance <i>P. falciparum</i>

ตัวยา TQ มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่า รับประทานเพียงครั้งเดียว จึงช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ดีกว่าการให้ PQ ดังนั้นบทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลของยา TQ ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ปี พ.ศ. 2561 ใน 2 ข้อบ่งใช้ ได้แก่ ป้องกันโรคไข้มาลาเรียในคนที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (ชื่อการค้า Arakoda® 100 มิลลิกรัม) รักษาและป้องกันโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ซ้ำในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป ซึ่งกำลังได้รับยาอื่นในการรักษาด้วย (ชื่อการค้า Krintafel® 150 มิลลิกรัม) สำหรับชื่อการค้าของยา TQ ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย คือ Kozenis® 150 มิลลิกรัม ในข้อบ่งใช้รักษาโรคไข้มาลาเรียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด (ป้องกันการกลับมาของโรค) ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป

### ข้อมูลทั่วไปของยา Tafenoquine<sup>6,7</sup>

ชื่อสามัญ: Tafenoquine

ชื่อทางเคมี: (±)8-[(4-amino-1-methylbutyl)amino]-2,6-dimethoxy-4-methyl-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]quinoline succinate

สูตรโมเลกุล:  $C_{24}H_{28}F_3N_3O_3 \cdot C_4H_6O_4$  (รูปที่ 1)

มีค่ามวลโมเลกุล 463.5

ผลิตภัณฑ์ต้นแบบที่จำหน่ายในประเทศไทย: Kozenis®  
จัดจำหน่ายโดย บริษัท แกสติกโซสมิทโคลัน (ประเทศ-

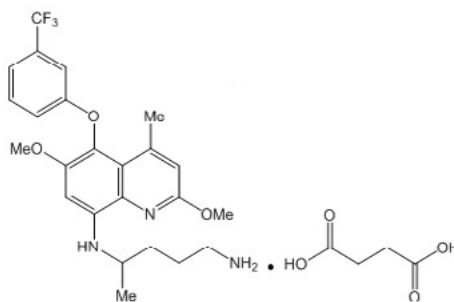
ไทย) จำกัด ในรูปแบบยาเม็ดเคลือบฟิล์มรับประทานชนิดปลดปล่อยตัวยาทันที มีขนาดความแรง 150 มิลลิกรัม/เม็ด บรรจุอยู่ในแผงยา แผงละ 2 เม็ด มีส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ที่ผสมในตำรับ ได้แก่ ส่วนประกอบที่ผสมในตำรับ (magnesium stearate, mannitol, and microcrystalline cellulose) และส่วนประกอบที่ใช้ในการเคลือบเม็ดยา (Hypromellose, polyethylene glycol, red iron oxide และ titanium dioxide)

### เภสัชพลศาสตร์<sup>8-10</sup>

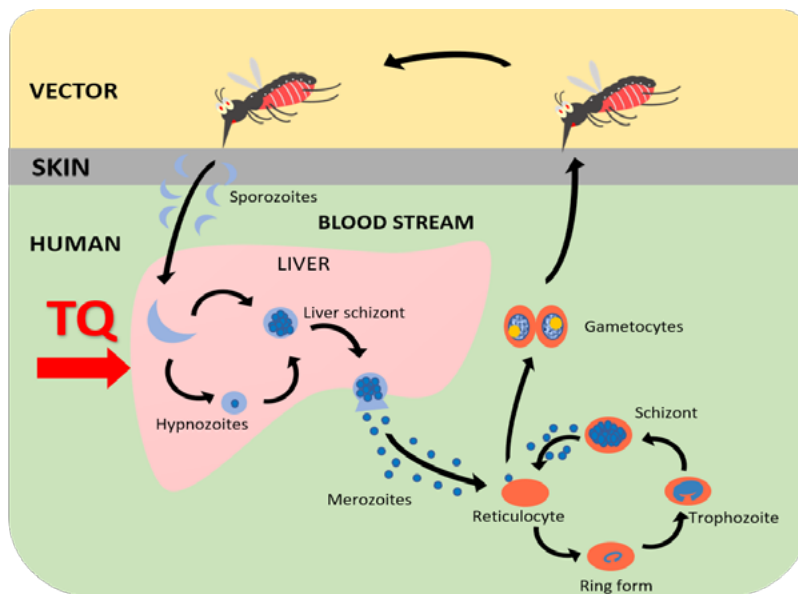
#### กลไกการออกฤทธิ์:

ยา TQ ยังไม่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน สมมติฐานที่เป็นไปได้คือ ยาจะไปออกฤทธิ์ต่อเชื้อมาลาเรียชนิด *P. vivax* ในระยะ hypnozoite ที่อยู่ในตับ (รูปที่ 2) โดย

1. Side chain ส่วนที่เป็น 4-amino-1-methylbutyl ทำให้เกิด superoxide ฆ่าเชื้อที่อยู่ในตับ (ex-erythrocytic)
2. ยับยั้งการเกิด polymerization ของ hematin ฆ่า schizont (schizonticidal) ซึ่งไม่พบกลไกนี้ในยา PQ
3. ยับยั้งการสร้างและพัฒนาของ oocyst ลดการปลดปล่อย sporozite
4. ส่วนของ 8-aminoquinolines จะทำให้ mitochondria และ intracellular membrane ของเชื้อเกิดความผิดปกติและเสียหาย



### รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ tafenoquine<sup>7</sup>



รูปที่ 2 วงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรียและการออกฤทธิ์ของยา TQ

### เภสัชจลนศาสตร์<sup>7,11,12</sup>

#### การดูดซึมยา:

ระยะเวลาที่ยา TQ มีความเข้มข้นสูงสุด (time to maximum concentration,  $T_{max}$ ) เมื่อให้ยาโดยการรับประทานเท่ากับ 12 - 15 ชั่วโมง การให้ยาพร้อมอาหารจะเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ได้ประมาณร้อยละ 40 เพิ่ม area under the concentration-time curve (AUC) ได้ร้อยละ 41 และเพิ่มค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา (maximum concentrations,  $C_{max}$ ) ได้ร้อยละ 31 เมื่อเทียบกับการรับประทานขณะท้องว่าง

#### การกระจายยา:

ยา TQ สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้ดีมาก (มากกว่าร้อยละ 99.5) ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่าเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ยาสามารถดูดซึมและผ่านเข้าเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดี มีค่าการกระจายยาที่ค่อนข้างสูงคือ มากกว่า 1,500 ลิตร

#### การเปลี่ยนแปลงสภาพของยา:

ยา TQ มีการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาอย่างช้า ๆ ส่วนใหญ่ยาที่อยู่ในกระแสเลือดอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและขับออกทางปัสสาวะอย่างช้า ๆ จากการศึกษา

ในหนูและสุนัขพบว่ายาจะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยขบวนการ O-demethylation, oxidation, O-dearylation และ glucuronide conjugation ได้ยาที่อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์

#### การกำจัดยา:

การให้ยา TQ โดยการรับประทานมีอัตราการกำจัดยา (apparent oral clearance) อยู่ที่ประมาณ 3 ลิตรต่อชั่วโมง โดยที่การขับออกของยาไม่มีข้อมูลแน่ชัด จากการศึกษาเก็บตัวอย่างปัสสาวะของอาสาสมัครเป็นเวลา 6 วัน พบการขับออกของยาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปริมาณน้อย ยา TQ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15 วัน

### ปฏิกิริยาระหว่างยา<sup>7,13,14</sup>

#### ผลของยา TQ ต่อยาอื่น:

TQ มีผลยับยั้ง CYP 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 และ 3A4 แต่จากการศึกษาผลของยา TQ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เป็น substrate ของ CYP1A2, 2D6, 2C8, 2C9 และ 3A4 พบว่าไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญ

TQ มีผลยับยั้ง organic cation transporter-2 (OCT2) และ multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, 2-K transporter ทำให้ยาที่เป็น substrate มีความ

เข้มข้นเพิ่มขึ้น ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกัน แต่หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรติดตามพิษที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา

#### ผลของยา TQ ต่อยารักษาโรคมาลาเรียอื่น:

การให้ยา TQ ร่วมกับ CQ ไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญ

การให้ยา TQ ร่วมกับ DHA-PIP (40/320 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน) พบว่าเพิ่มระดับ TQ โดยเพิ่ม  $AUC_{0-inf}$  ร้อยละ 12 และ  $C_{max}$  ร้อยละ 38 แต่ไม่มีผลต่อระดับของยา DHA-PIP

การให้ยา TQ ร่วมกับ artemether-lumefantrine พบว่าลดระดับของ dihydroartemisinin ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ของ artemether โดยลด  $AUC_{0-inf}$  ร้อยละ 23 และ  $C_{max}$  ร้อยละ 16 แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนระดับของ TQ ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

#### การศึกษาทางคลินิก<sup>15-20</sup>

การศึกษาทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา TQ ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมาลาเรียชนิด *P. vivax* ในขนาดยาที่แตกต่างกัน โดยเปรียบเทียบกับมาตรฐานและการใช้ยา CQ เพียงอย่างเดียว มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)

- Walsh และคณะ: แบ่งอาสาสมัครชาวไทยที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 80 คน ออกเป็น 5 กลุ่ม ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน (ขนาดยารวม 1,500 มิลลิกรัม) โดยที่กลุ่ม A ให้ยา TQ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน กลุ่ม B ให้ยา TQ 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน กลุ่ม C ให้ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว กลุ่ม D ไม่ให้ยาอื่นเพิ่มเติม และกลุ่ม E ให้ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา TQ ทุกขนาดร่วมกับยา CQ หลังติดตามเป็นระยะเวลา 8 ถึง 24 สัปดาห์ จะช่วยลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของไข้มาลาเรียได้ถึงร้อยละ 98.5 (95%CI 88.6-99.9) เมื่อเทียบกับการให้ยา CQ อย่างเดียว และลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำได้

ร้อยละ 79.5 (95%CI 14.5-96.5) เมื่อเทียบกับการให้ยา CQ/PQ โดยขนาดยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของไข้มาลาเรียในประเทศไทย ผู้ป่วยมีความปลอดภัยและทนต่อยาได้

- การศึกษา DETECTIVE: ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* (parasite density 100-100,000 per  $\mu$ L blood) จำนวน 329 คน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยา CQ วันที่ 1-3 และแบ่งเป็น 6 กลุ่ม โดย กลุ่มแรกจำนวน 55 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 50 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 2 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 100 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 3 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 300 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 4 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา TQ 600 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 5 จำนวน 57 คน ได้รับยา CQ ร่วมกับยา PQ 15 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 14 วัน และกลุ่มสุดท้ายได้รับยา CQ เพียงอย่างเดียว การศึกษานี้มี primary efficacy end point คือ ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของยาในแต่ละกลุ่มเรียงลำดับตามกลุ่มเป็นดังนี้ ร้อยละ 57.7 (95%CI 43-70), 54.1 (95%CI 40-66), 89.2 (95%CI 77-95), 91.9 (95%CI 80-97), 77.3 (95%CI 63-87) และ 37.5 (95%CI 23-52) การให้ยา TQ ขนาด 300 หรือ 600 มิลลิกรัม หรือยา PQ ร่วมกับยา CQ มีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำดีกว่าการให้ยา CQ เพียงชนิดเดียว ร้อยละ 51.7 (95%CI 35-69,  $p$ -value < 0.0001), 54.5 (95%CI 38-71,  $p$ -value < 0.0001) และ 39.9 (95%CI 21-59,  $p$ -value = 0.0004) ตามลำดับ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น พบว่า ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มทดลอง พบการเกิด QT prolongation จำนวน 11 คน โดย พบในกลุ่มที่ได้รับยา TQ 5 คน กลุ่มที่ได้รับยา PQ 4 คน และพบในกลุ่มที่ได้รับยา CQ อย่างเดียว 2 คน

- Beck และคณะ: อาสาสมัครทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ โดยแต่ละกลุ่มจะได้รับยา TQ ขนาดแตกต่างกัน

คือ 50, 100, 300 หรือ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว หรือได้  
รับยา PQ 15 มิลลิกรัมติดต่อกัน 14 วัน ผลการศึกษา  
พบว่าขนาดยาที่เพิ่มขึ้นจะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของ  
ไข้มาลาเรียชนิด homologous *P. vivax* แต่สำหรับ  
heterologous *P. vivax* ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา  
และการป้องกันกลับเป็นซ้ำยังไม่ชัดเจน

- Fukuda และคณะ: ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการ  
ยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 70 คน แบ่งเป็น 2  
กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา TQ 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็น  
เวลา 3 วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับยา CQ 600 มิลลิกรัม วันที่ 1-2  
และ 300 มิลลิกรัมวันที่ 3 จากนั้นให้ยา PQ 15 มิลลิกรัม  
วันละครั้งติดต่อกัน 14 วัน ผลการศึกษาพบว่า ในวันที่  
28 อัตราการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยเป็น ร้อยละ  
93 (90%CI 83-98) และ ร้อยละ 100 (90%CI 87-100)  
และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 120 วัน เท่ากับร้อยละ  
100 (90%CI 92-100) และ ร้อยละ 95 (90%CI  
78-100) ตามลำดับ

- Lacerda และคณะ: ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้  
รับการยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 522 คน ผู้ป่วย  
ทุกรายได้รับการรักษาด้วยยา CQ วันที่ 1-3 และแบ่งเป็น  
3 กลุ่ม โดย กลุ่มแรกจำนวน 260 คน ได้รับยา TQ 300  
มิลลิกรัม ครั้งเดียวในวันที่ 1 หรือ 2 ของการได้รับยา CQ  
กลุ่มที่ 2 จำนวน 133 คน ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ 3  
จำนวน 129 คน ได้รับยา PQ 15 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 14  
วัน การศึกษานี้มี primary outcome คือ ประสิทธิภาพ  
การป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน หลังจากเริ่ม  
ใช้ยา ผลการศึกษาพบว่า การให้ยา TQ ร่วมกับยา CQ  
จะช่วยลดความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่าการให้  
ยาหลอกร่วมกับยา CQ อย่างมีนัยสำคัญโดยประสิทธิภาพ  
การป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือนของยาในแต่ละ  
กลุ่มเรียงลำดับตามกลุ่มเป็นดังนี้ ร้อยละ 62.4 (95%CI  
54.9-69), 27.7 (95%CI 19.6-36.6) และ 69.6 (95%CI  
60.2-77.1) hazard ratio ของความเสี่ยงในการกลับเป็น  
ซ้ำของการให้ยา TQ หรือยา PQ ร่วมกับยา CQ เมื่อเทียบ  
กับยาหลอกเป็นดังนี้ 0.30 (95%CI 0.22-0.40,  $p$ -value  
< 0.001) และ 0.26 (95%CI 0.18-0.39,  $p$ -value <

0.001) ตามลำดับ

- Llanos และคณะ: ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการ  
ยืนยันว่าติดเชื้อ *P. vivax* จำนวน 251 คน ผู้ป่วยทุก  
รายได้รับการรักษาด้วยยา CQ วันที่ 1-3 ผู้ป่วยกลุ่มแรก  
จำนวน 166 คนได้รับยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และ  
กลุ่มที่ 2 จำนวน 85 คนได้รับยา PQ 15 มิลลิกรัม ติดต่อ  
กัน 14 วัน การศึกษานี้มี primary safety outcome คือ  
การลดลงของระดับฮีโมโกลบิน (ลดลงมากกว่า 3 กรัม  
ต่อเดซิลิตร หรือมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากค่า  
อ้างอิง หรือ ค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 6 กรัมต่อเดซิลิตร)  
primary efficacy outcome คือ ประสิทธิภาพการ  
ป้องกันการกลับเป็นซ้ำภายใน 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา  
เปรียบเทียบความไม่ด้อยกว่า (noninferiority) ของยา  
TQ เมื่อเทียบกับยา PQ (odd ratio สำหรับการกลับเป็น  
ซ้ำ เท่ากับ 1.45) ผลการศึกษาพบ การลดลงของค่าฮีโม  
โกลบินในกลุ่มที่ได้รับยา TQ 4 คน (ร้อยละ 2.4, 95%CI  
0.9-6.0) และในกลุ่มยา PQ 1 คน (ร้อยละ 1.2, 95%CI  
0.2-6.4) ซึ่งไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 1.2,  
95%CI -4.2-5) ประสิทธิภาพการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ  
ภายใน 6 เดือน ในกลุ่มยา TQ ได้ร้อยละ 67 (95%CI  
61.0-72.3) และกลุ่มยา PQ ได้ร้อยละ 72.8 (95%CI  
65.6-78.8) odd ratio สำหรับการกลับเป็นซ้ำ เท่ากับ  
1.81 (95%CI 0.82-3.96) ซึ่งไม่สามารถแสดงถึงความ  
ไม่ด้อยกว่าของยา TQ เมื่อเทียบกับยา PQ เนื่องจากค่า  
ความเชื่อมั่นอยู่ในช่วงกว้างเกินไป

### ข้อบ่งใช้<sup>2,7</sup>

ยา TQ มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคไข้มาลาเรียจาก  
การติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด (ป้องกันการกลับเป็น  
ซ้ำ) ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป

### คำแนะนำการใช้ยา TQ ตามแนวทางการรักษาใน ปัจจุบัน<sup>2,21</sup>

- แนวทางการรักษาโรคไข้มาลาเรียจากศูนย์  
ควบคุมและป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา (Centers for  
Disease Control and Prevention, CDC) ปี ค.ศ.

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง

การศึกษา	กลุ่มการศึกษาและขนาดยาที่ใช้	ผลการศึกษาต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียชนิด <i>P. vivax</i>
Walsh และคณะ	<p>ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ยา TQ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง 7 วัน</li> <li>• ยา TQ 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง 3 วัน</li> <li>• ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ไม่ให้ยาอื่นเพิ่มเติม</li> <li>• ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน</li> </ul>	<p>ยา TQ ทุกขนาดร่วมกับยา CQ ลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียได้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ร้อยละ 98.5 (95%CI 88.6-99.9) เทียบกับการให้ยา CQ อย่างเดียว</li> <li>• ร้อยละ 79.5 (95%CI 14.5-96.5) เมื่อเทียบกับ การให้ยา CQ/PQ</li> </ul>
DETECTIVE	<p>ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ยา TQ 50 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา TQ 100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน</li> <li>• ไม่ให้ยาอื่นเพิ่มเติม</li> </ul>	<p>ผลการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ร้อยละ 57.7 (95%CI 43-70)</li> <li>• ร้อยละ 54.1 (95%CI 40-66)</li> <li>• ร้อยละ 89.2 (95%CI 77-95)</li> <li>• ร้อยละ 91.9 (95%CI 80-97)</li> <li>• ร้อยละ 77.3 (95%CI 63-87)</li> <li>• ร้อยละ 37.5 (95%CI 23-52)</li> </ul>
Beck และคณะ	<p>ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ยา TQ 50 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา TQ 100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา TQ 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ไข้มาลาเรียชนิด homologous <i>P. vivax</i> ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นจะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำ</li> <li>• ไข้มาลาเรียชนิด heterologous <i>P. vivax</i> ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำยังไม่ชัดเจน</li> </ul>
Fukuda และคณะ	<p>แบ่งเป็น 2 กลุ่ม</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ยา TQ 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง 3 วัน</li> <li>• ยา CQ เป็นเวลา 3 วัน + ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน</li> </ul>	<p>การป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 120 วัน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ร้อยละ 100 (90%CI 92-100)</li> <li>• ร้อยละ 95 (90%CI 78-100)</li> </ul>
Lacerda และคณะ	<p>ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยาหลอก</li> <li>• ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน</li> </ul>	<p>การป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 6 เดือน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ร้อยละ 62.4 (95%CI 54.9-69)</li> <li>• ร้อยละ 27.7 (95%CI 19.6-36.6)</li> <li>• ร้อยละ 69.6 (95%CI 60.2-77.1)</li> </ul>
Llanos และคณะ	<p>ทุกกลุ่มจะได้รับยา CQ เป็นเวลา 3 วัน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว</li> <li>• ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง 14 วัน</li> </ul>	<p>การป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน 6 เดือน</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ร้อยละ 67 (95%CI 61.0-72.3)</li> <li>• ร้อยละ 72.8 (95%CI 65.6-78.8)</li> </ul>

2019 แนะนำให้ใช้ยา TQ 300 มิลลิกรัมครั้งเดียว หรือ ยา PQ วันละ 1 ครั้ง จนครบ 14 วัน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ *P. vivax* และ *P. ovale*

- แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียประเทศไทย พ.ศ. 2562 แนะนำให้ใช้ยา CQ ร่วมกับยา PQ 14 วัน ในผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียจากเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* ที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป และสำหรับยา TQ ซึ่งเป็นยาใหม่มีคำแนะนำการใช้ยา ดังตารางที่ 3

### ขนาดการใช้ยาและวิธีการใช้ยา TQ<sup>2,7</sup>

ก่อนเริ่มใช้ยา TQ ผู้ป่วยต้องตรวจระดับเฮโมโกลบินเชิงปริมาณ เพื่อให้ทราบระดับเฮโมโกลบิน G6PD ก่อนสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา TQ ได้ จะต้องมียาระดับเฮโมโกลบิน G6PD > 6 IU/gHb (ร้อยละ 70)

**ขนาดใช้ยาสำหรับเด็ก:** ไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กอายุต่ำกว่า 16 ปี

**ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ใหญ่:** รับประทาน 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว โดยให้ยาในวันที่ 1 หรือ วันที่ 2 ร่วมกับยา CQ

**ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ที่มีภาวะตับพร่อง:** ไม่มีการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ที่มีการทำงานของตับพร่อง หากต้องใช้ยา TQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรใช้อย่างระมัดระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

**ขนาดใช้ยาสำหรับผู้ที่มีภาวะไตพร่อง:** ไม่มีการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ที่มีการทำงานของไตพร่อง หากต้องใช้ยา TQ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรใช้อย่างระมัดระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

**วิธีการใช้ยา:** ควรกลืนยา TQ ทั้งเม็ด ไม่ควรแบ่ง

บด หรือเคี้ยวเม็ดยา การรับประทานพร้อมอาหารจะช่วยเพิ่มการดูดซึมยาและช่วยลดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารได้

### อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ<sup>4,7,15-20</sup>

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา TQ มีข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ได้รับยา PQ

อาจพบอาการไม่พึงประสงค์จากยา TQ ได้ ดังนี้

- **ผิวหนัง:** ผื่น (น้อยกว่าร้อยละ 1)
- **ระบบทางเดินอาหาร:** คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 6)
- **ผลต่อระบบเลือด:** การลดลงของฮีโมโกลบิน (ร้อยละ 5) เนื่องจากยา TQ เป็นยาในกลุ่ม 8-amino-quinolines เช่นเดียวกับยา PQ จึงมีคุณสมบัติกระตุ้นให้เม็ดเลือดแดงแตกได้ในผู้ที่มีภาวะพร่องเฮโมโกลบิน G6PD แต่ในกลุ่มที่มีระดับเฮโมโกลบิน G6PD ปกติ พบว่าการได้รับ

ยา CQ อย่างเดียว หรือ ยา CQ/TQ หรือยา CQ/PQ มีการลดลงของฮีโมโกลบินที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การให้ยา TQ อาจพบภาวะ methemoglobinemia ได้

- **ผลต่อการมองเห็น:** เกิดความผิดปกติของกระจกตา ชนิด vortex keratopathy (น้อยกว่าร้อยละ 3) จากการศึกษาไม่พบการเกิด retinal toxicity เมื่อใช้ยา TQ ขนาด 300 มิลลิกรัมครั้งเดียว เมื่อเปรียบเทียบเรื่องการมองเห็นภาพ แสง และสี ของการให้ยา CQ อย่างเดียว หรือยา CQ/TQ หรือยา CQ/PQ พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ตัวยา TQ สามารถทำให้เกิดการสะสมของฟอสโฟลิพิด (phospholipid) บริเวณกระจกตาและเกิดความผิดปกติที่กระจกตาได้ เมื่อให้ขนาดยาที่สูงติดต่อกันเป็นเวลานาน

ตารางที่ 3 คำแนะนำในการใช้ยา tafenoquine ร่วมกับยา chloroquine<sup>2</sup>

วันนับจากวันที่เริ่มรักษา	วันที่ 0 (เริ่ม)	วันที่ 1	วันที่ 2
ยา CQ	1 ครั้ง (600 มิลลิกรัม)	1 ครั้ง (600 มิลลิกรัม)	1 ครั้ง (300 มิลลิกรัม)
ยา TQ	1 ครั้ง (300 มิลลิกรัม)	-	-

- **ผลต่อระบบหัวใจ:** ผลของการให้ยา TQ 300 มิลลิกรัม หรือ 600 มิลลิกรัมต่อ QT interval ไม่แตกต่างจากการให้ยาหลอก

- **ผลต่อระบบประสาท:** ไม่พบอาการข้างเคียงต่อระบบประสาทที่รุนแรง อาการที่พบได้บ่อยได้แก่ปวดศีรษะ มึนงง (ร้อยละ 8) โดยอาการปวดศีรษะพบมากในกลุ่มที่ได้รับยา CQ เพียงอย่างเดียวมีการเกิดที่สูงกว่า อาจเป็นผลจากการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรีย แต่อาการมึนงงในกลุ่มที่ได้รับยา PQ/CQ มีอัตราการเกิดที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ๆ ส่วนอาการนอนไม่หลับและวิตกกังวลนั้นพบได้บ้างในกลุ่มที่ได้รับยา TQ/CQ แต่ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยา PQ/CQ

### ข้อห้ามใช้<sup>2,7</sup>

1. ผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD (ระดับเอนไซม์ G6PD น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ)
2. สตรีมีครรภ์ ยา TQ จัดอยู่ใน pregnancy category C ยามีผลทำให้เม็ดเลือดแดงแตกในผู้ที่พร่องเอนไซม์ G6PD แม้ว่าแม่อาจไม่มีภาวะดังกล่าว แต่ทารกในครรภ์อาจจะมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ได้
3. สตรีให้นมบุตรที่บุตรมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD หรือไม่ทราบว่ามีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD หรือไม่
4. ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา TQ ยาในกลุ่ม 8-amino-quinolines หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ในตำรับยา

### การเก็บรักษา<sup>7</sup>

เก็บที่อุณหภูมิ 20 – 25 องศาเซลเซียส ในบรรจุภัณฑ์เดิมที่ปิดสนิท เพื่อป้องกันความชื้น และห้ามนำสารดูดความชื้นออก

### อภิปราย

จากการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคไข้มาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P. vivax* พบว่า การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการใช้ยา TQ ร่วมกับยา CQ จะช่วยลดการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่าการใช้ยาหลอก และยังเพิ่มอัตราการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

เมื่อใช้ขนาดยา TQ ที่สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TQ และกลุ่มที่ได้รับยา PQ ในทุกการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพป้องกันการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีผลด้านความปลอดภัยที่ไม่แตกต่างกัน แม้ว่าบางการศึกษา ยา TQ จะมีอัตราการป้องกันการกลับเป็นซ้ำมากกว่ายา PQ ก็ตาม ในปัจจุบันตามแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเรียประเทศไทย พ.ศ. 2562 ได้แนะนำให้ใช้ยา TQ ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับยา PQ ในการรักษาโรคไข้มาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ *P. vivax* (ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ) ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป กรณีที่พบว่า ผู้ป่วยมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD อาจพิจารณาให้ยา TQ ขนาด 300 มิลลิกรัมครั้งเดียวในผู้ที่มีระดับเอนไซม์ G6PD มากกว่า 6 IU/gHb (มากกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ) หากผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ G6PD อยู่ในช่วง 4 - 6 IU/gHb แนะนำให้ใช้ยา PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง ติดต่อกัน 14 วัน และหากผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ G6PD น้อยกว่า 4 IU/gHb แนะนำให้ใช้ยา PQ 45 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง นาน 8 สัปดาห์

ในแง่ของการนำไปใช้นั้น ยา TQ อาจจะมีข้อดีที่มากกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ G6PD มากกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ เนื่องจากยา TQ จะมีการบริหารยาที่สะดวกกว่า และง่ายต่อการเก็บรักษา ยา TQ มีรูปแบบเป็นยาเม็ดขนาด 150 มิลลิกรัม ที่บรรจุอยู่ในแผงยา แผงละ 2 เม็ด รับประทาน 2 เม็ด เพียงครั้งเดียว แต่ยา PQ ต้องรับประทานติดต่อกัน 14 วัน อาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการใช้ยาอย่างต่อเนื่องของผู้ป่วยบางรายได้ ยา TQ มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ G6PD น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่าปกติ นอกจากนี้ข้อมูลของยา TQ ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังมีอยู่อย่างจำกัด ดังนั้นก่อนเริ่มใช้ยา TQ จึงควรตรวจระดับเอนไซม์ G6PD ก่อน และควรให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นหลังใช้ยา หากพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวควรแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องทันที เภสัชกรควรมีการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

## บทสรุป

Tafenoquine (TQ) เป็นยาในกลุ่ม 8-amino-quinolines เช่นเดียวกับ primaquine (PQ) ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย ในข้อบ่งใช้รักษาโรคไข้มาลาเลียจากการติดเชื้อ *P. vivax* ให้หายขาด (ป้องกันการกลับมาของโรค) ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 16

ปีขึ้นไป ยามีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์และผู้ที่มีการพร่องเอนไซม์ G6PD การให้ยา TQ 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียว มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไม่แตกต่างกับการให้ PQ 15 มิลลิกรัม วันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน ทำให้สามารถบริหารยาได้ง่ายยิ่งขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. สำนักสื่อสารความเสี่ยงและพัฒนาพฤติกรรมสุขภาพ [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี:กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 6 ตุลาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: [https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=14793&dept-code=brc&news\\_views=3821](https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=14793&dept-code=brc&news_views=3821).
2. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคไข้มาลาเลียประเทศไทย พ.ศ. 2562. นนทบุรี. ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2563.
3. Tan KR, Hwang J. Tafenoquine receives regulatory approval in USA for prophylaxis of malaria and radical cure of *Plasmodium vivax*. *J Travel Med*. 2018;25(1):1-2.
4. DRUGDEX [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2017 [cited 2020 Dec 5]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical update tafenoquine approved for malaria prophylaxis and treatment [Internet]. 2003 [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/news-announcements/tafenoquine-malaria-prophylaxis-and-treatment>.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ตรวจสอบการอนุญาตข้อมูลผลิตภัณฑ์[อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 4 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: [http://pertento.fda.moph.go.th/FDA\\_SEARCH\\_DRUG/SEARCH\\_DRUG/pop-up\\_drug\\_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012620004511C](http://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug_ex.aspx?Newcode=U1DR1C1012620004511C).
7. Krintafel (tafenoquine succinate tablets) [package insert]. Upper Providence (PA):GlaxoSmithKline Research & Development Ltd;2018.
8. Ebstie YA, Abay SM, Tadesse WT, Ejigu DA. Tafenoquine and its potential in the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2387-99.
9. Crockett M, Kain KC. Tafenoquine: a promising new antimalarial agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(5):705-15.
10. Lima Jr JC, Pratt-Riccio LR. Major histocompatibility complex and malaria: focus on *Plasmodium vivax* Infection. *Front Immunol*. 2016;7(13):1-14.
11. Thakkar N, Green JA, Koh GCKW, Duparc S, Tenero D, Goyal N. Population pharmacokinetics of tafenoquine, a novel antimalarial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e00711-18.
12. Edstein MD, Kocisko DA, Walsh DS, Eamsila C, Charles BG, Rieckmann KH. Plasma concentrations of tafenoquine, a new long-acting antimalarial agent, in Thai soldiers receiving monthly prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1654-8.
13. Green JA, Mohamed K, Goyal N, Bouhired S, Hussaini A, Jones SW, et al. Pharmacokinetic interactions between tafenoquine and dihydroartemisinin-piperaquine or artemether-lumefantrine in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7321-32.
14. Miller AK, Harrell E, Ye L, Baptiste-Brown S, Kleim JP, Ohrt C, et al. Pharmacokinetic interactions and safety evaluations of coadministered tafenoquine and chloroquine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):858-67.

15. Walsh DS, Wilairatana P, Tang DB, Heppner DG Jr, Brewer TG, Krudsood S, et al. Randomized trial of 3-dose regimens of tafenoquine (WR238605) versus low-dose primaquine for preventing *Plasmodium vivax* malaria relapse. Clin Infect Dis. 2004;39(8):1095-103.
16. Llanos-Cuentas A, Lacerda MV, Rueangweerayut R, Krudsood S, Gupta SK, Kochar SK, et al. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. Lancet. 2014;383(9922):1049-58.
17. Beck HP, Wampfler R, Carter N, Koh G, Osorio L, Rueangweerayut R, et al. Estimation of the antirelapse efficacy of tafenoquine, using *Plasmodium vivax* genotyping. J Infect Dis. 2016;213(5):794-9.
18. Fukuda MM, Krudsood S, Mohamed K, Green JA, Warrasak S, Noedl H, et al. A randomized, double-blind, active-control trial to evaluate the efficacy and safety of a three day course of tafenoquine monotherapy for the treatment of *Plasmodium vivax* malaria. PloS One. 2017;12(11):e0187376.
19. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, Lon C, Saunders DL, Mohammed R, et al. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. N Engl J Med. 2019;380(3):215-28.
20. Llanos-Cuentas A, Lacerda MG, Hien TT, Velez ID, Namaik-Larp C, Chu CS, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. N Engl J Med. 2019;380(3):229-41.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of malaria: guidelines for clinicians (United States) [Internet]. 2003 [cited 2020 Oct 6]. Available from: [https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/Malaria\\_Treatment\\_Guidelines.pdf](https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/Malaria_Treatment_Guidelines.pdf).

## ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือด และการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ  
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2565

ทิพย์วรรณ ตุ่มประชา, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail address: tippayawan.tum@gmail.com

ชญานี อีสระไกรศีล, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมชุมชน)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: kkwan\_n@hotmail.com

### บทคัดย่อ

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเมื่อเป็นติดต่อกันระยะเวลานานจะทำให้เกิดโรคเกาต์ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือด และยังพบภาวะกรดยูริกในเลือดสูงได้บ่อยในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ยา กลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยาชนิดรับประทานที่ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 โดยออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน SGLT2 ที่ท่อไตส่วนต้น จึงมีผลยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ไต ทำให้มีกลูโคสถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น การศึกษาทางคลินิกของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors พบว่า สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดและลดความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ โดยคาดว่าเกิดจากปริมาณกลูโคสในปัสสาวะที่สูงขึ้น ไปกระตุ้นให้เกิดการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นผ่านทางตัวขนส่ง glucose transporter 9 (GLUT9) isoform 2 จึงมีผลทำให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลง ซึ่งเป็นกลไกที่แตกต่างจากยาลดกรดยูริกในปัจจุบัน ดังนั้น ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจจะมีประสิทธิภาพในการลดกรดยูริกในเลือดและลดการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

**คำสำคัญ:** SGLT2 inhibitors, ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง, โรคเกาต์

### การอ้างอิงบทความ

ทิพย์วรรณ ตุ่มประชา, ชญานี อีสระไกรศีล. ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดและการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):35-47.

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายข้อมูลเกี่ยวกับภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและยาที่ใช้ลดกรดยูริกในเลือดได้
2. อธิบายข้อมูลเบื้องต้นของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors และกลไกการลดกรดยูริกในเลือดได้
3. อธิบายผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดและการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

## บทนำ

กรดยูริก (uric acid) เป็นผลจากการสลายสารพิวรีน (purine) ในร่างกาย ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะและระบบทางเดินอาหาร<sup>1</sup> ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นปัจจัยหนึ่งที่สัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และมีระดับอินซูลินในเลือดสูง<sup>2</sup> การมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นเวลานานเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ นิ้วโนไต และโรคไตอักเสบได้<sup>3</sup> รวมถึงยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วย<sup>1</sup>

ยากลุ่ม sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยาชนิดรับประทานที่ใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเพิ่มการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง และยังช่วยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ช่วยทำให้ความดันโลหิตและน้ำหนักตัวลดลงได้ด้วย<sup>4</sup> นอกจากนี้ ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น่าสนใจคือสามารถลดระดับกรดยูริกในเลือด อันอาจมีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>5</sup>

## ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia)

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง คือ ภาวะที่ร่างกายมีความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดมากกว่า 6.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร<sup>6,7</sup> ซึ่งเป็นระดับความเข้มข้นที่จะเกิดการตกผลึกของเกลือยูเรตในเนื้อเยื่อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส โดยในเพศชายและหญิงจะมีเกณฑ์กำหนดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่แตกต่างกัน กล่าวคือ ความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมากกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในเพศชายและเพศหญิง ตามลำดับ<sup>7</sup>

## สาเหตุการเกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

1. การสร้างกรดยูริกที่มากเกินไปจากภาวะเมแทบอลิซึมที่ต๊ับ สาเหตุนี้เกิดได้จากการรับประทานอาหารที่มีปริมาณพิวรีนสูง การรับประทานน้ำตาลฟรุคโตส

ความผิดปกติที่ทำให้เกิดการหมุนเวียนการสร้างและสลายเซลล์สูงขึ้น (high cellular turnover) การดื่มแอลกอฮอล์ และยังมีสาเหตุจากพันธุกรรม แต่พบได้น้อยมาก เช่น การขาดเอนไซม์ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) และการกลายพันธุ์ของยีน X chromosome ในกระบวนการ phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) synthetase ซึ่งมีผลทำให้การสร้างกรดยูริกมากเกินไป<sup>8</sup>

2. การขับกรดยูริกออกน้อยเกินไป สาเหตุนี้เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง โดยสองในสามส่วนของกรดยูริกจะถูกขับออกผ่านทางไต ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกผ่านระบบทางเดินอาหาร

สำหรับการขับออกกรดยูริกออกทางไตนั้น ที่บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้น (proximal tubule) จะเกิดการหลั่งและการดูดกลับกรดยูริกโดยประมาณร้อยละ 10 ของกรดยูริกที่ถูกกรองจากโกลเมอรูลัส (glomerulus) จะถูกขับออกจากร่างกาย ซึ่งขบวนการนี้ถูกควบคุมที่บริเวณ apical membrane และ basolateral membrane ของบริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้นผ่านทางโปรตีนขนส่งซึ่งทำหน้าที่เป็นโปรตีนขนส่งนอกเซลล์ (secretory transporter) และโปรตีนที่ช่วยในการดูดกลับของสาร (reabsorption transporter)<sup>6,9</sup> กรดยูริกที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสเกือบทั้งหมดจะถูกดูดกลับที่บริเวณส่วนแรกของท่อหน่วยไตส่วนต้น<sup>10</sup> ผ่านทางโปรตีนขนส่งurate anion transporter 1 (URAT1), organic anion transporter 4 (OAT4) และ OAT10 บริเวณ apical membrane ด้วยการแลกเปลี่ยนกรดยูริกกับไอออนลบ (organic anion transporters) โดยกรดยูริกที่ถูกดูดกลับนั้นจะถูกส่งออกไปทาง basolateral membrane เข้าสู่ร่างกายผ่านตัวขนส่ง glucose transporter 9 (GLUT9) ซึ่งเป็นตัวขนส่งกลูโคส ฟรุคโตส และกรดยูริก<sup>9,11</sup>

ส่วนขบวนการหลังกรดยูริกจะเกิดขึ้นที่บริเวณส่วนที่สองของท่อหน่วยไตส่วนต้น<sup>10</sup> (รูปที่ 1) กรดยูริกในร่างกายจะถูกขนส่งผ่านทาง basolateral membrane โดย OAT1 และ OAT3 จากนั้นกรดยูริกจะเคลื่อนไปยังบริเวณ apical membrane และเข้าสู่ lumen ของท่อ

หน่วยไตผ่านตัวขนส่ง multidrug resistance protein 4 (MRP4), ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2), sodium-dependent phosphate cotransporter 1 (NPT1) และ NPT4 โดยตัวขนส่ง OAT1 และ OAT3 นั้นจะทำหน้าที่แลกเปลี่ยนกรดยูริกกับไอออนลบ ส่วนตัวขนส่ง MRP4 และ ABCG2 ซึ่งอยู่ในกลุ่ม multidrug resistance proteins จะทำหน้าที่เป็น efflux pump เพื่อขับกรดยูริกออก และสำหรับโปรตีนขนส่ง NPT1 และ NPT4 จะทำหน้าที่เป็น sodium/phosphate cotransporters<sup>1, 9, 11</sup>

ส่วนการขับกรดยูริกออกน้อยเกินไปนั้นอาจเกิดได้จากการใช้ยาขับปัสสาวะ โรคไต และสาเหตุจากพันธุกรรม<sup>8</sup> โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนขนส่งในขบวนการดูดกลับและขบวนการหลังกรดยูริก<sup>8, 9</sup> นอกจากนี้ โปรตีนขนส่งกรดยูริกยังเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาหลายชนิดที่มีผลต่อระดับกรดยูริกในเลือด เช่น ยา probenecid ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง URAT1 ทำให้กรดยูริกถูกดูดกลับลดลง<sup>9</sup> ยา pyrazinoate ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ (metab-

olite) ของยา pyrazinamide มีผลกระตุ้นการทำงานของ URAT1 จึงสามารถเพิ่มการดูดกลับของกรดยูริก และทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นได้<sup>1</sup> ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazides มีผลยับยั้งการทำงานของ OAT1, OAT3, NPT4, MRP4 จึงมีผลลดการขับออกของกรดยูริก รวมถึงยังสามารถกระตุ้น OAT4 จึงเพิ่มการดูดกลับของกรดยูริก ส่งผลให้มีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น<sup>12</sup>

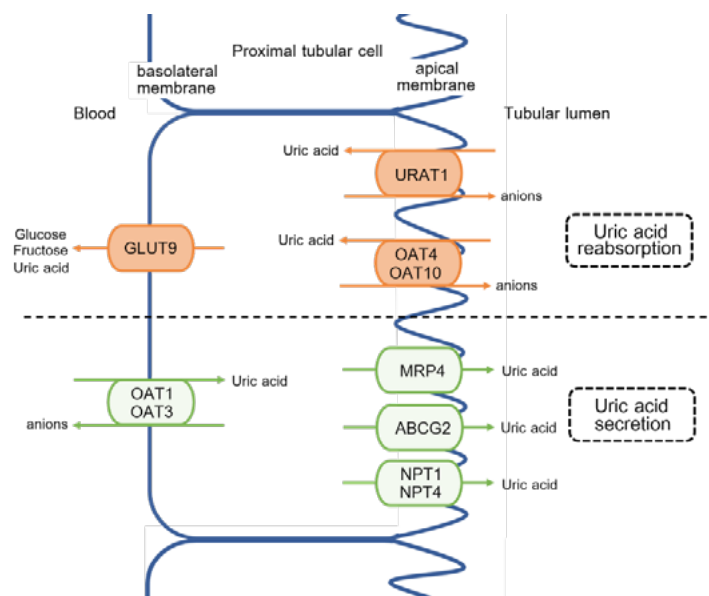
### ยาลดระดับกรดยูริกในเลือด

ยาที่ใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือดแบ่งได้ 2 ประเภท คือ ยาที่ออกฤทธิ์ลดการสร้างกรดยูริก และยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับออกของกรดยูริก<sup>11</sup> ดังสรุปในตารางที่ 1

### ความเสี่ยงเนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

การมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะเป็นปัจจัยเสี่ยงหรือสัมพันธ์กับความเจ็บป่วยต่าง ๆ ดังนี้

1. **โรคเกาต์** โดยเกิดการสะสมผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรตในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย และทำให้เกิด



รูปที่ 1 ขบวนการดูดกลับและหลังกรดยูริกที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น<sup>11</sup>

(ABCG2: ATP-binding cassette transporter G2; GLUT: glucose transporter; MRP: multidrug resistance protein; NPT: sodium-dependent phosphate cotransporter; OAT: organic anion transporter; URAT: urate anion transporter)

การอักเสบขึ้น<sup>6</sup> โดยพบว่าร้อยละ 22 ของผู้ที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricaemia) จะเกิดอาการของโรคเกาต์ขึ้นในระยะเวลา 5 ปี<sup>18</sup> ดังนั้น โรคเกาต์จึงเป็นส่วนหนึ่งของภาวะกรดยูริกในเลือดสูง<sup>9</sup> การรักษาโรคเกาต์จึงมีเป้าหมายของการรักษา

โดยมุ่งเน้นที่การควบคุมระดับกรดยูริกในเลือด กล่าวคือ ทำให้มีความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดน้อยกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่ในกรณีที่อยู่ในระยะเรื้อรังซึ่งมีก้อนโทฟัสร่วมด้วยแล้ว อาจตั้งเป้าหมายลดระดับกรดยูริกในเลือดให้เท่ากับหรือต่ำกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดย

**ตารางที่ 1** ยาที่ใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือด

ยา	กลไกการออกฤทธิ์ <sup>11</sup>	ขนาดและวิธีใช้ยา	หมายเหตุ
Allopurinol	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase มีผลลดการสร้างกรดยูริกในเลือด	เริ่มต้น 100 มิลลิกรัมต่อวัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาทุก 2-5 สัปดาห์ <sup>13</sup> ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 หรือระยะสุดท้ายควรเริ่มใช้ยาที่ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน <sup>13</sup> ขนาดยาสูงสุด 800 มิลลิกรัมต่อวัน <sup>14</sup>	ก่อนเริ่มยาให้พิจารณาตรวจ HLA-B*5801 ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยา allopurinol เช่น ผู้ป่วยเชื้อชาติเกาหลีที่เป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 จนถึงระยะสุดท้าย, ผู้ป่วยเชื้อชาติจีนฮั่นและเชื้อชาติไทย โดยไม่ต้องคำนึงถึงการทำงานของไต <sup>13</sup>
Febuxostat	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase มีผลลดการสร้างกรดยูริกในเลือด	เริ่มต้น 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง หลังจาก 2 สัปดาห์ อาจเพิ่มขึ้นเป็น 80 มิลลิกรัม วันละครั้ง <sup>14</sup>	มีรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุต่าง ๆ <sup>15</sup>
Probenecid	ยับยั้ง URAT1, OAT1, OAT 3 และ GLUT9 มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	เริ่มต้น 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ แล้วตามด้วย 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา 500 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน <sup>14</sup>	ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่มี CrCl < 50 มิลลิตรต่อนาที <sup>13</sup>
Benzbromarone	ยับยั้ง URAT1, OAT1, OAT 3 และ GLUT9 มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	เริ่มต้น 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาจนถึง 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง <sup>9</sup>	ใช้ได้กับผู้ป่วยที่มี CrCl ≥20 มิลลิตรต่อนาที รวมทั้งผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไต <sup>7</sup> มีรายงานการเกิดพิษต่อตับโดยไม่สามารถคาดการณ์ได้ (Idiosyncratic hepatotoxicity) <sup>9</sup>
Sulfinpyrazone	ยับยั้ง URAT1 และ OAT4 มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	เริ่มต้น 200–400 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาเป็น 400–800 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง <sup>14</sup>	หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย CrCl <10 มิลลิตรต่อนาที <sup>14</sup>
Losartan	ยับยั้ง URAT1 <sup>16</sup> มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	50 มิลลิกรัม วันละครั้ง <sup>16</sup>	การเพิ่มขนาดยา losartan เป็น 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีผลลดกรดยูริกในเลือดไม่แตกต่างกับ 50 มิลลิกรัม วันละครั้ง <sup>16</sup>
Fenofibrate	ยับยั้ง URAT1 <sup>17</sup> มีผลเร่งการขับกรดยูริกทางไต	200 มิลลิกรัมต่อวัน <sup>17</sup>	เมื่อใช้ร่วมกับ losartan สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ดีกว่าการให้ยา losartan เดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.04) <sup>16</sup>

ABCG2: ATP-binding cassette transporter G2; CrCl: creatinine clearance; GLUT: glucose transporter; HLA-B: human leukocyte antigen-B; OAT: organic anion transporter; URAT: urate anion transporter

การลดความเข้มข้นของกรดยูริกในเลือดมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เกิดการละลายของผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรต และป้องกันไม่ให้เกิดการตกผลึกเกลือโมโนโซเดียมยูเรตเพิ่มขึ้น<sup>6, 13</sup>

**2. ความดันโลหิตสูง** มีหลายการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างกรดยูริกในเลือดและความดันโลหิตสูงซึ่งพบว่า ระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้นจะพบผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นด้วย จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่า อุบัติการณ์การเกิดความดันโลหิตสูงจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 13 ต่อระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และจากการศึกษาที่มีการติดตามคนสุขภาพดีที่มีระดับกรดยูริกในเลือดที่มากกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นเวลานาน (longitudinal cohort study) พบว่า เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงได้ร้อยละ 25<sup>19</sup> ทั้งนี้ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงส่งผลทำให้เกิดความดันโลหิตสูง เนื่องจากระดับกรดยูริกที่สูงจะมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง nitric oxide จึงทำให้เกิดภาวะเซลล์บุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ และเพิ่มการทำงานของ renin-angiotensin system ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์ของกล้ามเนื้อหลอดเลือด (proliferation) และหลอดเลือดแดงที่โตมีขนาดใหญ่ขึ้น (hypertrophy)<sup>20</sup>

**3. โรคหัวใจและหลอดเลือด** โดยการศึกษาของ Zhao L และคณะ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไม่พบภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ผู้ป่วยที่มีระดับกรดยูริกในเลือดสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์รุนแรงจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 1.72 เท่า และมีการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 1.35 เท่า โดยกลไกที่ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงทำให้เกิดความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้น อาจเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของหลอดเลือด<sup>21</sup>

**4. โรคไตเรื้อรัง** ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงเป็นเวลานานจะมีความเสี่ยงเกิดโรคไตเรื้อรัง<sup>10, 22</sup> เนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูงมีผลกระตุ้นการทำงานของ renin-angiotensin aldosterone system และลดการ

ไหลเวียนเลือดในไต รวมทั้งเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดไต โดยเฉพาะหลอดเลือดแดงที่หน่วยไต (afferent arterioles) นอกจากนี้ ระดับกรดยูริกที่สูงยังทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) และเกิดการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดผิดปกติ รวมทั้งมีผลกระตุ้นการสร้างสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบคือ interleukin-1 (IL-1), IL-6 และ C-reactive protein (CRP) ซึ่งมีผลกระตุ้นให้เกิดการอักเสบที่หน่วยไตได้ และอาจเกิดจากการที่ผลึกเกลือยูเรตไปสร้างความเสียหายให้ท่อไตได้โดยตรงด้วย<sup>22</sup>

## ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และเบาหวานชนิดที่ 2

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงและเบาหวานชนิดที่ 2 มีความเกี่ยวข้องกัน จากการศึกษาของ Wang J และคณะ พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะอ้วนลงพุง จะพบภาวะกรดยูริกในเลือดสูงได้ถึงร้อยละ 32.6<sup>23</sup> และจากการศึกษาของ Aversa KK พบผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงถึงร้อยละ 22 เช่นกัน<sup>24</sup>

จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงนั้นจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Lv Q และคณะ พบว่า ระดับกรดยูริกในเลือดที่เพิ่มขึ้นทุก 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงของอุบัติการณ์เบาหวานชนิดที่ 2 ได้ร้อยละ 6<sup>25</sup>

## ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งกลูโคส ซึ่งพบได้บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้น โดย SGLT2 มีหน้าที่พากลูโคสที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสกลับเข้าสู่กระแสเลือดในร่างกาย ทั้งนี้ พบว่า ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการแสดงออกของ SGLT2 ที่เพิ่มขึ้น ทำให้มีการดูดซึมกลูโคสเข้าสู่ร่างกายมากขึ้นได้ ดังนั้น ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีน SGLT2 ที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น จึงมีผลยับยั้งการดูดกลับของกลูโคสที่ไต ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จึงมีผลเพิ่มการขับออกของกลูโคสที่ไตผ่านทางปัสสาวะ

และลดการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเรื้อรังในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>4, 26</sup>

ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้แก่ canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin และ ertugliflozin (ตารางที่ 2) ซึ่งนอกจากจะมีจำหน่ายในรูปแบบยาเดี่ยวแล้ว ยังมีจำหน่ายในลักษณะที่เป็นยาสูตรผสมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดชนิดอื่นด้วย เช่น dapagliflozin/metformin (Xigduo XR<sup>®</sup>), empagliflozin/linagliptin (Glyxambi<sup>®</sup>)<sup>14</sup> โดยยากลุ่ม SGLT2 inhibitors นอกจากมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดได้แล้ว ยังมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง และลดความดันโลหิตได้ด้วย ยากลุ่มนี้จึงเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะอ้วนและความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ทั้งนี้ น้ำหนักตัวที่ลดลงเกิดจากการที่กลูโคสซึ่งถูกขับออกไปทางปัสสาวะ ทำให้มีการสูญเสียพลังงานร่วมด้วย<sup>27</sup> ส่วนผลลดความดันโลหิตเกิดจากฤทธิ์ในการขับปัสสาวะและการลดลงของของเหลวนอกเซลล์ นอกจากนี้ ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังมีประโยชน์เรื่องการลด cardiovascular events ด้วย<sup>26, 27</sup>

### กลไกของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ในการลดกรดยูริกในเลือด

กลไกในการลดกรดยูริกในเลือดของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีความเป็นไปได้ว่าอาจเกิดจากการออกฤทธิ์ที่บริเวณตัวขนส่ง GLUT9 ที่ไต<sup>3, 28</sup> ปัจจุบันพบว่า ตัวขนส่ง GLUT9 มี 2 isoforms โดย GLUT9 isoform 1 พบอยู่บริเวณ basolateral membrane มีความสำคัญในการดูดกลับของกรดยูริกร่วมกับ URAT1 ส่วน GLUT9 isoform 2 พบอยู่บริเวณ apical membrane และยังไม่ทราบหน้าที่ทางสรีรวิทยาที่แน่ชัด จากการศึกษาของ Chino Y และคณะพบว่า GLUT9 isoform 2 บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้น จะถูกกระตุ้นให้มีการขับออกของกรดยูริกเพิ่มขึ้นเมื่อมีความเข้มข้นกลูโคส 10 มิลลิโมลาร์ และการดูดกลับของกรดยูริกผ่าน GLUT9 isoform 2 ที่บริเวณท่อรวมของหน่วยไต (collecting ducts) จะถูกยับยั้งเมื่อมีความเข้มข้นกลูโคส 100 มิลลิโมลาร์<sup>29</sup>

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะเพิ่มการขับออกของกลูโคสในปัสสาวะ เป็นการเพิ่มการขับกรดยูริกในปัสสาวะ ส่งผลให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลง<sup>2, 3, 29</sup> ทั้งนี้ การเพิ่มขึ้นของการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะนี้ไม่

**ตารางที่ 2** ยากลุ่ม sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors ที่ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2<sup>14</sup>

ยา	ชื่อการค้า	ขนาดและวิธีใช้ยา	การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต
Canagliflozin	Invokana <sup>®</sup>	100 หรือ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง	eGFR >60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา eGFR 30-59 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง eGFR <30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : ไม่แนะนำให้ใช้ยา
Dapagliflozin	Forxiga <sup>®</sup>	10 มิลลิกรัม วันละครั้ง	eGFR ≥45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา eGFR <45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : ไม่แนะนำให้ใช้ยา
Empagliflozin	Jardiance <sup>®</sup>	10-25 มิลลิกรัม วันละครั้ง	eGFR ≥45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา eGFR <45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : ไม่แนะนำให้ใช้ยา
Ertugliflozin	Steglatro <sup>®</sup>	5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ขนาดยาสูงสุด 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>

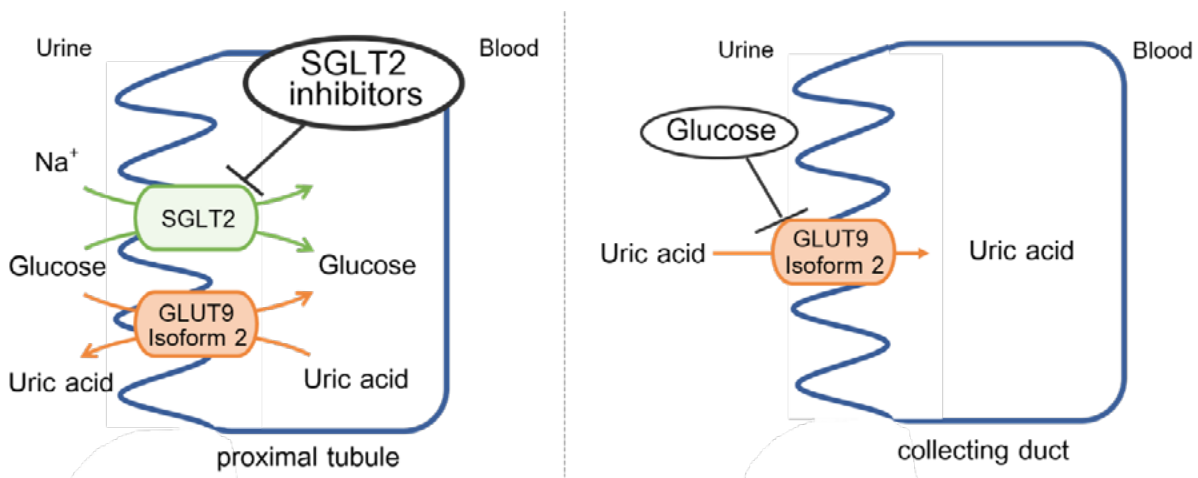
eGFR: estimated glomerular filtration rate; mL/min/m<sup>2</sup>: milliliter per minute per square meter

ได้เกิดขึ้นเนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาซึ่งมีผลต่อกรดยูริกที่หน่วยไตโดยตรง แต่เกิดจากการที่ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors มีผลให้ปัสสาวะมีปริมาณกลูโคสเพิ่มขึ้น จึงกระตุ้นให้ GLUT9 isoform 2 บริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้นเกิดการแลกเปลี่ยนกลูโคสกับกรดยูริก ส่งผลให้กรดยูริกถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น และยังเกิดจากฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกผ่านทาง GLUT9 isoform 2 ที่บริเวณท่อรวมของหน่วยไตด้วย (รูปที่ 2) ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวข้างต้นนี้ ทำให้ปริมาณกลูโคสในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นนี้ ส่งผลให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลงได้<sup>3, 28, 29</sup>

### ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือด

การศึกษาของ Ahmadieh H และคณะ<sup>3</sup> ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดพบว่า ยา canagliflozin และ dapagliflozin มีแนวโน้มลดระดับกรดยูริกในเลือดได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของ Zhao Y และคณะ<sup>2</sup> ที่ได้ทำการรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) จำนวน 62 การศึกษา เปรียบ

เทียบการเปลี่ยนแปลงของกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ทั้งแบบยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาลดน้ำตาลอื่น พบว่า ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดกรดยูริกในเลือดได้ 0.63 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95% confidence interval [CI] 0.59–0.68) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา และเมื่อพิจารณาผลการลดกรดยูริกในเลือดของยาแต่ละตัวจะพบว่า empagliflozin ลดได้ 0.77 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.65–0.89), canagliflozin ลดได้ 0.69 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.63–0.76), dapagliflozin ลดได้ 0.62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.54–0.70), luseogliflozin ลดได้ 0.47 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.36–0.58), tofogliflozin ลดได้ 0.36 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.13–0.59) และ ipragliflozin ลดได้ 0.29 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.19–0.40) ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ทั้งกลุ่มสามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ (class effect) ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) เพราะการลดลงของกรดยูริกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors และไม่ได้รับยา เนื่องจากเมื่อการ



รูปที่ 2 ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อการขับกรดยูริกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น โดยกลูโคสในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการหลังกรดยูริกที่หน่วยไตส่วนต้น และยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกที่ท่อรวมของหน่วยไต<sup>28, 29</sup> (GLUT: glucose transporter; SGLT2: sodium glucose co-transporter 2)

ทำงานของไตลดลง จะทำให้การดูดกลับของกรดยูริก บริเวณ GLUT9 ลดลง

อีกหนึ่งการศึกษาที่เป็นการศึกษาวิเคราะห์อภิมานของ Xin Y และคณะ<sup>30</sup> ได้รวบรวมการศึกษาแบบ สุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลง ระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors โดยติดตามผู้ป่วยอย่างน้อย 12 สัปดาห์ จากการศึกษาจำนวน 31 การศึกษา พบว่า ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดย canagliflozin ลดได้ 0.62 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.60-0.65), dapagliflozin ลดได้ 0.64 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.53-0.75) และ empagliflozin ลดได้ 0.70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (95%CI 0.64-0.78) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาของ Hao Z และคณะ<sup>31</sup> ซึ่งศึกษาผลของยา dapagliflozin การศึกษาของ Li J และคณะ<sup>32</sup> ซึ่งศึกษาผลของยา canagliflozin และ Tanaka M และคณะ<sup>33</sup> ซึ่งศึกษาผลของยา ipragliflozin โดยผลการศึกษาของทั้ง 3 งานวิจัยข้างต้นพบว่า ให้ผล การศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะมีระดับกรดยูริกในเลือด ลดลงเช่นเดียวกันกับการศึกษาอื่น ๆ (ตารางที่ 3)

### ผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

จากการศึกษาติดตามกลุ่มผู้ป่วย (cohort study) ของ Fralick M และคณะ<sup>5</sup> โดยเปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors และยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 (GLP1) receptor agonists และได้รับยาเป็น ครั้งแรก ด้วยการจับคู่ข้อมูลกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม แล้ววิเคราะห์คะแนนความโน้มเอียง (propensity score matching) ในจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 119,530 คน ผล การศึกษาพบว่า ในระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยเบาหวานชนิด ที่ 2 จำนวน 1,000 คน จะพบผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคเกาต์จำนวน 4.9 คนในกลุ่มที่ได้รับ SGLT2 inhibitors

(4.9 events per 1,000 person-years) และ 7.8 คนใน กลุ่มที่ได้รับ GLP1 agonists (7.8 events per 1,000 person-years) โดยพบว่า ผู้ที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors มีแนวโน้มการเกิดโรคเกาต์น้อยกว่าผู้ที่ได้รับ ยากลุ่ม GLP1 agonists ร้อยละ 36 (hazard ratio (HR) 0.64, 95%CI 0.57-0.72) และยังมี การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) การเกิดโรคเกาต์ในผู้ที่ได้รับยา กลุ่ม SGLT2 inhibitors และยากลุ่ม dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitors โดยจับคู่ข้อมูลกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุมแล้ววิเคราะห์คะแนนความโน้มเอียง เช่นกัน โดยมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 97,442 คน ผลการ วิเคราะห์พบว่า ผู้ที่ได้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors มีแนวโน้มการเกิดโรคเกาต์น้อยกว่าผู้ที่ได้ยากลุ่ม DPP4 inhibitors ร้อยละ 34 (HR 0.66, 95%CI 0.58-0.75) แต่ การศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 54 ปี และไม่มีประวัติ เป็นโรคเกาต์ ดังนั้น หากพิจารณาในผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่มีความเสี่ยงเป็นโรคเกาต์สูง อาจให้ผลที่แตกต่างไปได้

ผลการศึกษาของ Li J และคณะ<sup>32</sup> ก็มีทิศทาง เดียวกันกับการศึกษาของ Fralick M และคณะ ที่พบว่า อุบัติการณ์การเกิดโรคเกาต์เฉียบพลันหรือผู้ป่วยเริ่ม ได้รับยารักษาโรคเกาต์ในกลุ่มที่ได้รับยา canagliflozin มีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 47 (HR 0.53, 95%CI 0.40-0.71, *p*-value < 0.0001)

อย่างไรก็ตาม แม้ว่ายากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะสามารถลดความเข้มข้นกรดยูริกในเลือดได้ แต่ก็ยังมี ความแรงน้อยกว่ายากลุ่ม xanthine oxidase inhibitors เช่น allopurinol ที่เป็นยาตัวเลือกแรกในการลด กรดยูริกในเลือด แต่เนื่องจากยาทั้งสองกลุ่มมีการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ดังนั้น จึงมีความเป็นไปได้ที่จะใช้ยา กลุ่ม SGLT2 inhibitors เพื่อเสริมฤทธิ์ลดระดับกรดยูริก ในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้ ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังมีฤทธิ์เพิ่มการขับออกของกรดยูริกที่ไต ด้วยกลไกที่แตกต่างจาก uricosuric agents อื่น ๆ ที่ ไปยับยั้ง URAT1 เช่น probenecid ทำให้การใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ร่วมด้วย จึงอาจเพิ่มประสิทธิภาพการ ลดกรดยูริกได้มากขึ้น<sup>10</sup> จึงกล่าวโดยสรุปได้ว่า ยากลุ่ม

SGLT2 inhibitors อาจมีประโยชน์ในการจัดการภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และลดความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้<sup>2, 5, 30</sup>

### ข้อควรระวังการใช้ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors คือ การติดเชื้อราที่อวัยวะเพศ

ตารางที่ 3 การศึกษาวิจัยผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา	ยาและขนาดยา	ผลต่อกรดยูริก
Ahmadieh H และคณะ <sup>3</sup> (2017) รวบรวม บทความปริทัศน์ (review article)	<b>Davies และคณะ</b> [post hoc analysis of pooled data from randomized, multinational trials]	2,313 คน (มีภาวะกรด ยูริกในเลือด สูง 115 คน)	26 สัปดาห์	Canagliflozin 100 และ 300 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยา หลอก	- Canagliflozin ทั้งสองขนาดลดระดับ กรดยูริกในเลือดได้ประมาณร้อยละ 13 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก - ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ น้อยกว่า 6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วย ร้อยละ 23.5 ได้รับ canagliflozin ขนาด 100 มิลลิกรัม และร้อยละ 32.4 ได้รับ 300 มิลลิกรัม แต่ร้อยละ 3.1 ได้ รับยาหลอก
	<b>List และคณะ</b> [prospective, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study]	389 คน	12 สัปดาห์	- Dapagliflozin (ขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 50 มิลลิกรัม) - Metformin XR (ขนาด 750 มิลลิกรัม และเพิ่มขนาดจนถึง 1,500 มิลลิกรัม ใน สัปดาห์ที่ 2) - ยาหลอก	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5, 10, 20 และ 50 มิลลิกรัม มี ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงเฉลี่ย 1.03, 1.12, 0.98, 1.13 และ 1.14 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร ตามลำดับ - กลุ่ม metformin XR ระดับกรดยูริก ในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.18 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร - กลุ่มยาหลอกระดับกรดยูริกในเลือด ลดลง 0.16 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
	<b>Bailey และคณะ</b> [multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group trial]	546 คน	102 สัปดาห์	Dapagliflozin 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยา หลอก (ผู้ป่วยได้รับ metformin ร่วม ด้วย)	- ระดับกรดยูริกในเลือดลดลงอย่างมีนัย สำคัญในผู้ป่วยที่ใช้ dapagliflozin - Dapagliflozin ขนาด 2.5, 5, 10 มิลลิกรัม และยาหลอกมีระดับกรด ยูริกลดลง 0.6, 0.5, 0.6 และ 0.02 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ
	<b>Jabbour และคณะ</b> [Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study]	451 คน	24-48 สัปดาห์	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม เปรียบ เทียบกับยาหลอก (ผู้ ป่วยได้รับ sitagliptin หรือ sitagliptin/ metformin ร่วม ด้วย)	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin มีระดับ กรดยูริกในเลือดลดลง 0.75 และ 0.76 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในสัปดาห์ที่ 24 และ 48 ตามลำดับ - กลุ่มยาหลอกมีระดับกรดยูริกในเลือด เพิ่มขึ้น 0.03 และ 0.10 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร ในสัปดาห์ที่ 24 และ 48 ตาม ลำดับ

ตารางที่ 3 การศึกษาวิจัยผลของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ต่อระดับกรดยูริกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (ต่อ)

ผู้วิจัย (ปีที่ตีพิมพ์)	รูปแบบการศึกษา	จำนวน ตัวอย่าง	ระยะเวลา	ยาและขนาดยา	ผลต่อกรดยูริก
Ahmadieh H และคณะ <sup>3</sup> (2017) รวบรวม บทความปริทัศน์ (review article) (ต่อ)	<b>Strojek และคณะ</b> [randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, international, multicenter trial]	596 คน	24 สัปดาห์	Dapagliflozin 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก (ผู้ป่วยได้รับ glimepiride 4 มิลลิกรัม ต่อวัน ร่วมด้วย)	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.36, 0.44 และ 0.44 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ - กลุ่มยาหลอกมีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น 0.02 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
	<b>Wilding และคณะ</b> [randomized, double-blind, three-arm parallel-group, placebo-controlled, 26-center trial]	71 คน	12 สัปดาห์	Dapagliflozin 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก (ผู้ป่วยได้รับ insulin และยาเบาหวานชนิดรับประทานร่วมด้วย)	- ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.13, 0.14 และ 0.16 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ - กลุ่มยาหลอกมีระดับกรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น 0.04 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
Zhao Y และคณะ <sup>2</sup> (2018)	Meta-analysis	34,941 คน	4-206 สัปดาห์	Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, luseogliflozin และ tofogliflozin	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดกรดยูริกในเลือดได้ 0.29-0.77 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors
Hao Z และคณะ <sup>31</sup> (2018)	Randomized controlled trial	59 คน	3 วันหลังจากระดับน้ำตาลในเลือดถึงเป้าหมาย	Dapagliflozin 10 มิลลิกรัม	ผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 1.14 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แต่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ dapagliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง 0.44 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (p-value=0.0406)
Xin Y และคณะ <sup>30</sup> (2019)	Meta-analysis	13,650 คน	มากกว่าเท่ากับ 12 สัปดาห์	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin และ ipragliflozin	ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors สามารถลดกรดยูริกในเลือดได้ 0.32-0.71 มิลลิกรัม/เดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไม่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors
Li J และคณะ <sup>32</sup> (2019)	Post-hoc analysis จาก randomised, double-blind, placebo-controlled trials	10,142 คน	3.6 ปี	Canagliflozin (100 หรือ 300 มิลลิกรัม) เปรียบเทียบกับยาหลอก	กลุ่ม canagliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอก 0.39 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI 0.36-0.43) หรือระดับกรดยูริกในเลือดลดลงร้อยละ 6.7 (95%CI 6.1-7.3)
Tanaka M และคณะ <sup>33</sup> (2020)	Randomized, open-label, active-controlled trial	30 คน	12 สัปดาห์	Ipragliflozin 50 มิลลิกรัม	กลุ่ม ipragliflozin มีระดับกรดยูริกในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม 0.87 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI 0.32-1.44, p-value=0.003)

CI: confidence interval; SGLT2: sodium glucose cotransporter 2

รองลงมา คือการติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์นี้เป็นผลมาจากยาเพิ่มการขับกลูโคสในปัสสาวะเพิ่มขึ้น แต่เป็นการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง<sup>4, 27, 34</sup> นอกจากนี้ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้ออกประกาศเตือนการเกิด Fournier's gangrene ซึ่งเป็นการติดเชื้อที่อวัยวะเพศอย่างรุนแรงจนทำให้เกิดเนื้อตายและเน่าจากการได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ด้วย แต่ก็พบได้น้อยมาก<sup>35</sup>

ผู้ป่วยโรคเบาหวานบางรายที่ได้รับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจเกิดภาวะ diabetic ketoacidosis<sup>4, 27</sup> ซึ่งเป็นภาวะที่สัมพันธ์กับระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่า 13.9 มิลลิโมลต่อลิตร (หรือประมาณ 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และนำไปสู่อันตรายถึงชีวิตได้ โดยส่วนมากจะพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้และมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง วิงเวียน หรือหายใจลำบาก ควรได้รับการประเมินภาวะ diabetic ketoacidosis ร่วมด้วย<sup>4</sup>

นอกจากนี้ ยังพบว่า ยา canagliflozin จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการถูกตัดขา เท้า และนิ้วเท้า รวมถึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมากขึ้น<sup>4, 34</sup> กล่าวคือ จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา canagliflozin มากกว่า 104 สัปดาห์ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากับยาหลอก การได้รับยา canagliflozin ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม มีความสัมพันธ์กับการลดลงของความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density, BMD) ที่บริเวณข้อสะโพกประมาณร้อยละ 0.9 และร้อยละ 1.2 ตามลำดับ

## เอกสารอ้างอิง

1. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1791-9.
2. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):458-62.
3. Ahmadieh H, Azar S. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in

แต่ยังไม่มีข้อมูลการลดลงของค่า BMD ในตำแหน่งอื่น<sup>36</sup>

## บทสรุป

ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีผลทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดลง และลดความเสี่ยงการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้โดยยากลุ่ม SGLT2 inhibitors จะเพิ่มการขับออกของกลูโคสในปัสสาวะ มีผลทำให้เกิดการขับออกของกรดยูริกทางปัสสาวะบริเวณท่อหน่วยไตส่วนต้นเพิ่มขึ้น และยับยั้งการดูดกลับของกรดยูริกที่บริเวณท่อรวมของหน่วยไต จึงมีผลทำให้ปริมาณกรดยูริกในเลือดลดลง ซึ่งเป็นกลไกการลดระดับกรดยูริกในเลือดที่มีความแตกต่างจากยาลดกรดยูริกในปัจจุบัน ดังนั้น ยากลุ่ม SGLT2 inhibitors อาจจะมีประสิทธิภาพในการลดระดับกรดยูริกในเลือดและป้องกันการเกิดโรคเกาต์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ แต่เนื่องจากผลการลดความเสี่ยงโรคเกาต์ของยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่มีในขณะนี้เป็นการศึกษาในผู้ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเกาต์มาก่อน จึงอาจยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดถึงผลดังกล่าวในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการของโรคเกาต์สูงหรือเป็นโรคเกาต์อยู่แล้วได้

## กิตติกรรมประกาศ

บทความนี้สำเร็จได้โดยได้รับคำแนะนำและช่วยเหลือจาก เกษัชกรหญิงพลอยลาภ เลิศวิภาภัทร ผู้เขียนบทความขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(9):507-12.

4. Tat V, Forest CP. The role of SGLT2 inhibitors in managing type 2 diabetes. *JAAPA.* 2018;31(6):35-40.
5. Fralick M, Chen SK, Patomo E, Kim SC. Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;172(3):186-94.
6. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.*

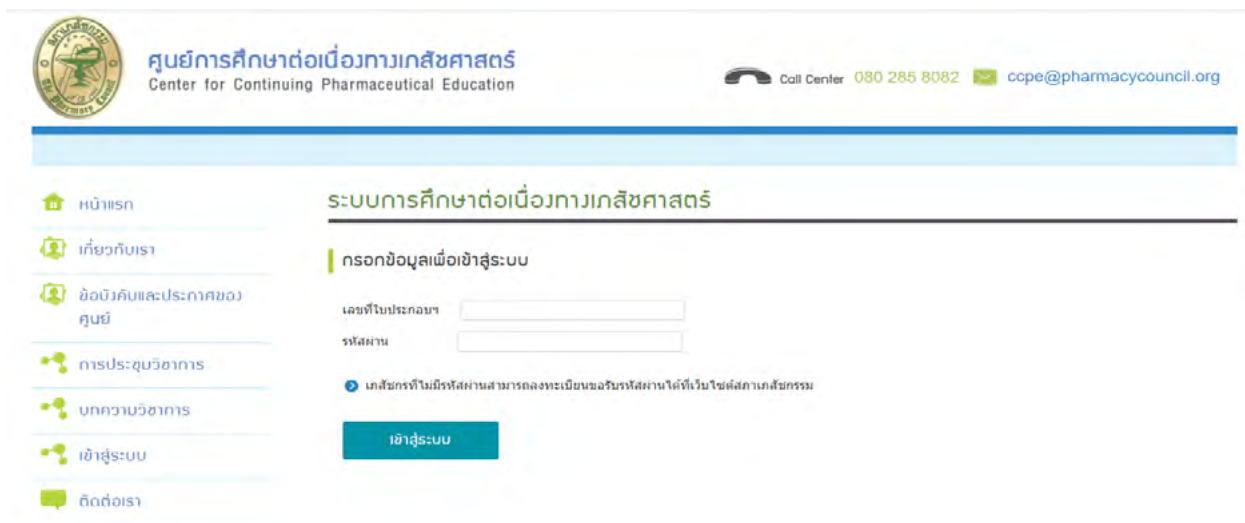
- 2016;388(10055):2039-52.
7. Thai Rheumatism Association. Guideline for management of gout [Internet]: Thai Rheumatism Association; 2012 [cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.thairheumatology.org/>.
  8. Merriman T, Dalbeth N. Genetic and environmental risk factors in hyperuricaemia and common gout. *Curr Rheumatol Rev.* 2011;7:114-22.
  9. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:160.
  10. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(6):1291-8.
  11. Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and hypertension: links and risks. *Integr Blood Press Control.* 2019;12:43-62.
  12. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(5):679-88.
  13. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1431-46.
  14. Micromedex® (2020). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2020 Mar 8]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>.
  15. U.S. Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat) [Internet]: U.S. Food and Drug Administration; 2019 [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://www.fda.gov/>.
  16. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(6):339-46.
  17. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, Jenkins AJ, McGill N, Buizen L, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):310-8.
  18. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1598-600.
  19. Mortada I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(9):69.
  20. Abeles AM. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(3):13.
  21. Zhao L, Cao L, Zhao TY, Yang X, Zhu XX, Zou HJ, et al. Cardiovascular events in hyperuricemia population and a cardiovascular benefit-risk assessment of urate-lowering therapies: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(8):982-93.
  22. Wang H, Zhang H, Sun L, Guo W. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res.* 2018;10(9):2749-63.
  23. Wang J, Chen RP, Lei L, Song QQ, Zhang RY, Li YB, et al. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients with central obesity in Guangdong Province in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(4):590-8.
  24. Arersa KK, Wondimnew T, Welde M, Husen TM. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients attending Jimma Medical Center, Southwestern Ethiopia, 2019. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2059-67.
  25. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864.
  26. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):73-9.
  27. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits.

- Diabetologia. 2018;61(10):2118-25.
28. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZI. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(2):F77-F83.
29. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J-i, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos*. 2014;35(7):391-404.
30. Xin Y, Guo Y, Li Y, Ma Y, Li L, Jiang H. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(2):421-6.
31. Hao Z, Huang X, Shao H, Tian F. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:2407-13.
32. Li J, Badve SV, Zhou Z, Rodgers A, Day R, Oh R, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS program. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):e220-e8.
33. Tanaka M, Yamakage H, Inoue T, Odori S, Kusakabe T, Shimatsu A, et al. Beneficial effects of ipragliflozin on the renal function and serum uric acid levels in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 12-week, open-label, active-controlled trial. *Intern Med*. 2020;59(5):601-9.
34. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*. 2018;130(1):72-82.
35. U.S. Food and Drug Administration. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes [Internet]: U.S. Food and Drug Administration; 2018 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://www.fda.gov/>.
36. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):44-51.

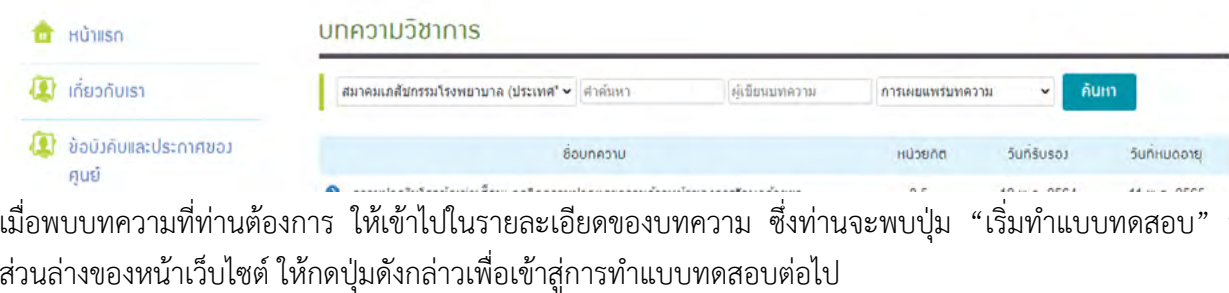
## คำชี้แจง

### การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่  
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) โดยระบุเลขที่ใบ  
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์  
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

## บทความของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ  
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-04-2564

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2565

ธีรภัทร์ มาแจ่ม, ภ.บ.

สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม

สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

e-mail: teerapat.ma@wu.ac.th

เจนนิษฐ์ มินวัฒนา, ภ.บ., Pharm.D., B.C.P.S., B.C.O.P.

สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: jennis.mea@mahidol.ac.th

### บทคัดย่อ

ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง (severe COVID-19 pneumonia) มักมีภาวะ inflammatory cytokine storm ซึ่งเกิดจากเมื่อร่างกายได้รับเชื้อ coronavirus จะเกิดการกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของ interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) และ granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม myeloid เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะ monocyte จากนั้น monocyte จะถูกเปลี่ยนเป็น inflammatory monocyte และหลั่ง interleukin-6 (IL-6) ออกมา เมื่อ IL-6 จับกับ interleukin-6 receptor (IL-6R) จึงทำให้เกิดการส่งสัญญาณผ่าน Janus kinase (JAKs) ไปกระตุ้น T cell ทำให้ naive T cells เปลี่ยนเป็น effector T cells ส่งผลให้ T cell, B cell และ macrophage ทำลาย coronavirus ที่บริเวณถุงลมปอด ทำให้เกิดการอักเสบ บวม น้ำ และเกิดหนองบริเวณดังกล่าว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 62 และหากผู้ป่วยมีการใช้เครื่องช่วยหายใจร่วมด้วย จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 81 จึงได้มีการนำยา tocilizumab ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-6R มาใช้ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรงร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การใช้ยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ช่วยลดอัตราการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical และลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.61, 95% confident interval 0.40–0.92; p=0.02) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน มีอัตราการเกิดการติดเชื้อทุติยภูมิเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 13 ซึ่งมากกว่าการได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย ดังนั้น จึงควรติดตามอาการข้างเคียงของการติดเชื้อในระหว่างได้รับยาและหลังได้รับยา tocilizumab อย่างใกล้ชิด

**คำสำคัญ:** severe COVID-19 pneumonia, coronavirus disease 2019, tocilizumab, IL-6

### การอ้างอิงบทความ

ธีรภัทร์ มาแจ่ม, เจนนิษฐ์ มินวัฒนา. บทความของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):49-59.

## วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความเสร็จแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถ ดังนี้

1. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของ tocilizumab ในการรักษา severe COVID-19 pneumonia
2. ให้คำแนะนำการใช้ยา tocilizumab ในการรักษา severe COVID-19 pneumonia อย่างเหมาะสม
3. กำหนดการติดตามผลการรักษา และอาการข้างเคียงจากการใช้ยา tocilizumab ได้อย่างเหมาะสม

## บทนำ

Tocilizumab เป็นยาในกลุ่ม disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ออกฤทธิ์จับกับ interleukin-6 receptor (IL-6R) มีข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยสำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ รักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด polyarticular และรักษาโรคข้ออักเสบเรื้อรังในเด็กชนิด systemic โดยยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมี 2 รูปแบบ คือ solutions for injections vial ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (ขึ้นทะเบียน พ.ศ. 2552) และ solutions for injections prefilled syringe ขนาด 162 มิลลิกรัมต่อ 0.9 มิลลิลิตร (ขึ้นทะเบียน พ.ศ. 2560) ซึ่งยาทั้ง 2 รูปแบบ ยังไม่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ<sup>1, 2</sup> นอกจากนี้ เมื่อวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2560 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ได้รับรองข้อบ่งใช้ของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะ cytokine release syndrome (CRS) ที่เกิดจากการรักษาด้วย chimeric antigen receptor (CAR) T cell ซึ่งผู้ป่วยมักมี inflammatory cytokines ในกระแสเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะ IL-6 จึงสามารถนำยา tocilizumab มาใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ CRS ได้<sup>3</sup>

จากข้อบ่งใช้ของยา tocilizumab ข้างต้นจะพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง อาจจะมีลักษณะบางประการคล้ายคลึงกับ CRS ที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-6 ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้งต่อนาที หรือ peripheral blood oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) น้อยกว่าร้อยละ 94 หรือ อัตราส่วนของ arterial oxygen partial pressure (PaO<sub>2</sub>)

ต่อ fractional inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>) น้อยกว่า 300 มิลลิเมตรปรอท หรือเกิด lung infiltrates มากกว่าร้อยละ 50<sup>4</sup> ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะ inflammatory cytokine storm เกิดขึ้น

ภาวะ inflammatory cytokine storm ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 เกิดจากการที่เชื้อ coronavirus สามารถกระตุ้น interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) และ granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ทำให้เพิ่มการสร้างเม็ดเลือดขาวในกลุ่ม myeloid โดยเฉพาะ monocyte จากนั้น monocyte จะถูกเปลี่ยนเป็น inflammatory monocyte และสามารถปลดปล่อย interleukin-6 (IL-6) ออกมาได้ เมื่อ IL-6 จับกับ IL-6 receptor (IL-6R) จะเกิดการส่งสัญญาณผ่าน Janus kinase (JAKs) ไปเปลี่ยน naive T cells ให้เป็น effector T cells ส่งผลให้ T cell, B cell และ macrophage ไปทำลาย coronavirus ที่บริเวณถุงลมปอด และทำให้เกิดการอักเสบ บวม น้ำ และเกิดหนองบริเวณ alveolar epithelium cell ขึ้นได้ ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง จึงมีโอกาสเสียชีวิตจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลวหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก lung tissue fibrosis ในระยะยาว ซึ่งสอดคล้องกับผล alveolar biopsy ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง ที่จะพบลักษณะ bilateral diffuse alveolar damage โดยไม่พบ intravascular thrombosis และผล immunohistochemistry ที่พบ CD3, CD4, CD8, CD20, CD79a, CD5, CD38 และ CD68 ให้ผลบวก โดยเซลล์ดังกล่าวนี้เป็น cell marker ของ monocyte, lymphocyte และ plasma cell

จากหลักการเกิดภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อ

โควิด 19 ชนิดรุนแรงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ภาวะ inflammatory cytokine storm จึงมีการนำยา tocilizumab มาใช้รักษาร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง<sup>5</sup>

### เภสัชวิทยาของยา tocilizumab

Tocilizumab ผลิตโดยใช้เทคโนโลยี recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) จัดเป็น humanized recombinant monoclonal antibody immunoglobulin G1 (IgG1) kappa (K) subclass ซึ่งโครงสร้างของ antibody ประกอบด้วย heavy chains 2 สาย และ light chains 2 สาย เชื่อมด้วย intra-chain disulfide bonds 12 พันธะ และ inter-chain disulfide bonds 4 พันธะ (รูปที่ 1) มีมวลโมเลกุล 149 กิโลดัลตัน (kDa)<sup>6</sup>

ยา tocilizumab มีความสามารถจับกับทั้ง soluble IL-6 receptor (sIL-6R) และ membrane-bound IL-6 receptor (mIL-6R) ได้เท่ากัน โดยยา tocilizumab ออกฤทธิ์จับกับ IL-6R แบบแข่งขัน (competitive inhibitor) ทั้งนี้ รัศมียาในกระแสเลือดของยา tocilizumab ที่ให้ผลยับยั้ง IL-6R ได้ร้อยละ 50 เท่ากับ 2.5 นาโนโมลต่อลิตร<sup>7</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ของยา

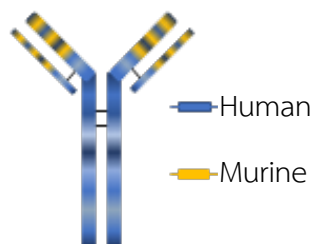
IL-6 gene อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 7 ตำแหน่งที่ 21 บนโครโมโซมด้านที่แขนสั้น (7p21) ทำหน้าที่สร้าง IL-6

ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น pro-inflammatory cytokine<sup>8</sup> โดยตัวรับที่ IL-6 ไปจับมี 2 ชนิด คือ sIL-6R และ mIL-6R ซึ่งในเซลล์ส่วนใหญ่การส่งสัญญาณผ่าน IL-6R จะส่งสัญญาณผ่านทาง sIL-6R แต่การส่งสัญญาณผ่านทาง mIL-6R นั้นจะพบได้เฉพาะใน neutrophil, monocyte, T-lymphocyte, B-lymphocyte, hepatocyte, osteoblast และ keratinocyte

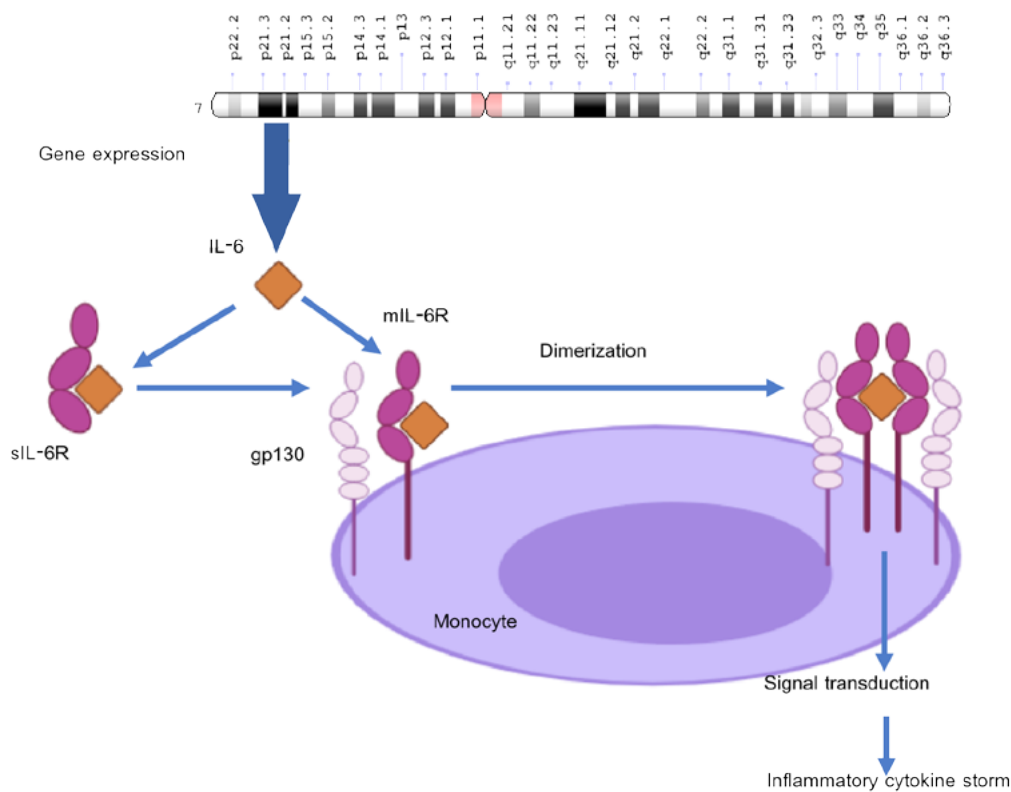
เมื่อ coronavirus เข้าสู่ร่างกาย จะมีการเพิ่มขึ้นของ pro-inflammatory cytokine ซึ่งเป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของมนุษย์ IL-6 ที่เพิ่มขึ้น จะจับกับ IL-6R ได้เป็น IL-6/IL-6R complex จากนั้นทำให้เกิดกระบวนการ dimerization ของ receptor และมี glycoprotein 130 (gp130) ช่วยส่งสัญญาณการกระตุ้นผ่านทาง JAKs และส่งผลให้เกิด inflammatory cytokine storm ในที่สุด<sup>6,8</sup> (รูปที่ 2)

Tocilizumab ออกฤทธิ์จับกับ sIL-6R และ mIL-6R ที่ตำแหน่ง cytokine-binding region แบบ dose dependent โดยมีค่า Kd เท่ากับ  $2.54 \pm 0.12$  นาโนโมลต่อลิตร เมื่อยา tocilizumab จับกับ IL-6R เกิดเป็น tocilizumab/IL-6R complex จะไม่ทำให้เกิดกระบวนการ dimerization ของ gp130 ดังนั้น จึงไม่มีการส่งสัญญาณผ่าน JAKs เกิดขึ้น

สำหรับการนำยา tocilizumab มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง เพื่อลดการเกิด inflammatory cytokine storm นั้นพบว่า เมื่อระดับยา tocilizumab ในกระแสเลือดมีค่า 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะสามารถยับยั้ง IL-6R ได้



รูปที่ 1 โครงสร้างของยา tocilizumab ประกอบด้วยส่วน monoclonal antibody ที่มีโครงสร้างเป็น IgG1 K และส่วน fragment antigen-binding (Fab) ที่สังเคราะห์จากหนู



รูปที่ 2 กลไกการเกิด inflammatory cytokine storm ที่กระตุ้นผ่าน IL-6 receptor

สมบูรณ์ (complete inhibition) และพบว่าเมื่อระดับยาของ tocilizumab ในกระแสเลือดมีค่า 1 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะพบ IL-6/IL-6R complex น้อยกว่าร้อยละ  $10^9$

### เภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาของ Zhang และคณะในปี ค.ศ. 2013<sup>10</sup> ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา tocilizumab ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การให้ยา tocilizumab ในขนาด 162 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ จะให้ระดับยาที่เข้าสู่กระแสเลือดทั้งหมด (area under the serum concentration-time curve,  $AUC_{\infty}$ ) และระดับยาในเลือดสูงสุด (maximum serum concentration,  $C_{max}$ ) สูงกว่าการให้ยา tocilizumab ในขนาด 81 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ โดย  $AUC_{\infty}$  ของการให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำสูงกว่าการให้ยา tocilizumab ขนาด 81 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือด

เลือดดำถึง 3 เท่า กล่าวคือ มี  $AUC_{\infty}$  เท่ากับ 4,340 ชั่วโมง x ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 1,360 ชั่วโมง x ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และมี  $C_{max}$  295 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ  $C_{max}$  234 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ  $AUC_{\infty}$  และ  $C_{max}$  อย่างไรก็ตาม จากข้อมูล tocilizumab dose response curve พบว่า ขนาดยาที่มากกว่า 800 มิลลิกรัม ไม่มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้น การใช้ tocilizumab ขนาดยาสูงสุดต่อครั้ง (maximum dose) จึงไม่ควรเกิน 800 มิลลิกรัม<sup>11</sup>

เมื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา พบว่า เพศ อายุ เชื้อชาติ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อย การได้รับยา methotrexate หรือยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs หรือยาในกลุ่ม corticosteroids ไม่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tocilizumab<sup>11</sup> อย่างไรก็ตาม จากการ

ทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบการศึกษาที่ใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระยะรุนแรง (child-Pugh C, total bilirubin มากกว่า 25 ไมโครโมลต่อลิตร ผู้ป่วยที่มีภาวะ ascites และค่า prothrombin time หรือ international normalized ratio [INR] มากกว่าค่าปกติ)

ปริมาตรการกระจายตัวของยา tocilizumab มีค่าประมาณ 7 ลิตร ยาจึงสามารถกระจายตัวเข้าสู่บริเวณ alveolar epithelium ได้ จากการศึกษาพบว่า อัตราการกำจัดยาเมื่อให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม และ 81 มิลลิกรัม คือ 40.2 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง และ 18.9 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ตามลำดับ โดยค่าครึ่งชีวิตของยาเมื่อให้ในขนาด 162 มิลลิกรัม และ 81 มิลลิกรัม คือ 39.9 ชั่วโมง และ 29.9 ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าขนาดยาที่สูงขึ้นส่งผลทำให้อัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายที่แม้จะสูงขึ้นแต่ก็ไม่เป็นสัดส่วนตามกัน ดังนั้นอัตราการกำจัดยา tocilizumab จึงเป็นแบบ non-linear pharmacokinetics<sup>10</sup>

สำหรับผลของยา tocilizumab ต่อระดับ IL-6 พบว่า หลังจากให้ยา tocilizumab ขนาด 81 มิลลิกรัม ทางใต้ผิวหนัง จะทำให้ระดับ IL-6 ในกระแสเลือดเพิ่มสูงสุดหลังให้ยา 4 วัน และคงอยู่ประมาณ 1 สัปดาห์ จากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติ แต่สำหรับการให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม ทางใต้ผิวหนัง ระดับ IL-6 ในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงสุดหลังให้ยา 8 วัน และคงอยู่ประมาณ 10 วัน จากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติภายในระยะเวลาประมาณ 18 วัน หลังจากได้รับยา<sup>10</sup> สำหรับผลการให้ยา tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ พบว่า การให้ยาขนาด 81 มิลลิกรัม จะให้ระดับ IL-6 เพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือดและคงอยู่ประมาณ 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติใน 8 วัน ในขณะที่การให้ยา tocilizumab ขนาด 162 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ จะให้ระดับ IL-6 เพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือดและคงอยู่ประมาณ 6 วัน หลังจากนั้นระดับ IL-6 จะกลับสู่ค่าปกติใน 18 วัน หลังจากได้รับยา ดังนั้น จะเห็นได้ว่า

การบริหารยา tocilizumab ในขนาดที่เท่ากัน ไม่ว่าจะบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำ จะส่งผลต่อระดับ IL-6 ไม่แตกต่างกัน<sup>10</sup>

## การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วย COVID-19

ข้อมูลจากการศึกษาของ Zhou F และคณะ ในปี ค.ศ. 2020<sup>12</sup> พบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย COVID-19 จึงได้มีการนำยา tocilizumab มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยการศึกษาทางคลินิกของยา tocilizumab ในการรักษา COVID 19 เริ่มมีรายงานผลการศึกษาแบบ prospective study (ตารางที่ 1) ดังนี้

1. Toniati P และคณะ (ค.ศ. 2020)<sup>13</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective case series ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีภาวะปอดอักเสบ และ acute respiratory distress syndrome (ARDS) ที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวน 100 คน โดยให้ยา tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง และอาจพิจารณาให้ยาครั้งที่ 3 ที่เวลา 24 ชั่วโมง หลังการได้รับยาครั้งที่ 2 ซึ่งขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ผลการศึกษาหลักของการศึกษานี้ คือ acute respiratory distress syndrome (ARDS) improvement ตาม Brescia COVID respiratory severity score โดยพิจารณาผลลัพธ์ของการศึกษาหลังได้รับยา 24-72 ชั่วโมง และ 10 วัน

ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยคือ 62 ปี โดยร้อยละ 88 เป็นเพศชาย มีโรคร่วมเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคอ้วน โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 46, 31, 17 และ 16 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 87 ได้รับยา tocilizumab จำนวน 2 ครั้ง และร้อยละ 13 ได้รับยา tocilizumab จำนวน 3 ครั้ง

ผลการศึกษาพบว่า หลังได้รับยา tocilizumab 24-72 ชั่วโมง ผู้ป่วย 58 คน มีภาวะ ARDS ดีขึ้น ผู้ป่วย 37 คน มีภาวะ ARDS คงที่ และผู้ป่วย 5 คน มีภาวะ

ARDS แยก ซึ่งในจำนวน 5 คนนี้ มีผู้ป่วยเสียชีวิต 4 คน เมื่อติดตามผลการรักษาหลังจากผู้ป่วยได้รับยา tocilizumab เป็นเวลา 10 วัน พบว่า ผู้ป่วย 15 ราย หายและออกจากโรงพยาบาลได้ ผู้ป่วย 23 ราย มีอาการแย่ลง และมีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 20 ราย ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse events) พบว่า ผู้ป่วยเกิด septic shock และเสียชีวิต 2 ราย และเกิดทางเดินอาหารทะลุ 1 ราย

2. Sciascia S และคณะ (ค.ศ. 2020)<sup>14</sup> ทำการศึกษาแบบ single-arm prospective study ในผู้ป่วย COVID-19 จำนวน 63 คน โดยเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา คือ 1) ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ COVID-19 จากผล polymerase chain reaction 2) มีความผิดปกติของปอด จากผล SaO<sub>2</sub> น้อยกว่าร้อยละ 93 หรือ PaO<sub>2</sub> ต่อ FiO<sub>2</sub> น้อยกว่า 300 มิลลิเมตรปรอท 3) มีผลทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ 3 ใน 4 ข้อ ดังนี้ C-reactive protein (CRP) มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ หรือ serum ferritin มากกว่า 1,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หรือ D-dimer มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ หรือ lactate dehydrogenase มากกว่า 2 เท่าของ upper limit normal โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary endpoint) คือ ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยา และการวัดผลลัพธ์รองของการศึกษา (secondary endpoints) คือ อัตราการเสียชีวิต การเพิ่มขึ้นของค่า PaO<sub>2</sub> ต่อ FiO<sub>2</sub> และการลดลงของผลทางห้องปฏิบัติการที่กล่าวข้างต้น โดยเก็บข้อมูลก่อนให้ยาและหลังให้ยาในวันที่ 1, 2, 7 และ 14

ในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยได้รับ tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 34 คน และมีผู้ป่วยได้รับ tocilizumab ขนาด 324 มิลลิกรัมทางใต้ผิวหนัง จำนวน 29 คน เมื่อติดตามผลการรักษาหลังได้รับยา 14 วัน พบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตรวม 7 คน (ร้อยละ 11) ซึ่งไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำและผู้ป่วยที่ได้รับยาทางใต้ผิวหนัง โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ทางหลอดเลือดดำ มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 12.9 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ทางใต้ผิวหนัง มีอัตรา

การเสียชีวิตร้อยละ 10.3 [odds ratio (OR) 1.16, 95% confidence interval (CI) 0.24-5.65; *p*-value = 0.858143]

เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีเพียงระดับ CRP ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 1, 2, 7 และ 14 เมื่อเทียบระดับก่อนให้ยา (*p*-value < 0.05) สำหรับค่า PaO<sub>2</sub> ต่อ FiO<sub>2</sub> พบว่า ก่อนให้ยาผู้ป่วยมีค่า PaO<sub>2</sub> ต่อ FiO<sub>2</sub> เฉลี่ย 152±53 เมื่อติดตาม ในวันที่ 7 และ 14 มีค่า PaO<sub>2</sub> ต่อ FiO<sub>2</sub> เฉลี่ย 283.73±115.9 และ 302.2±126 ตามลำดับ ซึ่งการได้รับยา tocilizumab จะทำให้ค่า PaO<sub>2</sub> ต่อ FiO<sub>2</sub> เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p*-value < 0.05)

นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาเพิ่มเติมยังพบว่า การได้รับยา tocilizumab ภายใน 6 วัน หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยา tocilizumab หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 6 วัน (hazard ratio [HR] 2.2, 95%CI 1.3-6.7; *p*-value < 0.05)

3. การศึกษาของ Morena V และคณะ (ค.ศ. 2020)<sup>15</sup> ทำการศึกษาแบบ open-label prospective study ในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง จำนวน 51 คน ซึ่งการศึกษานี้มีการวัดระดับ IL-6 ในกระแสเลือด โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีระดับ IL-6 ในกระแสเลือดมากกว่า 40 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร หากผู้ป่วยมีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม จะให้ยา tocilizumab ในขนาด 400 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง แต่หากผู้ป่วยมีน้ำหนัก 60 กิโลกรัมขึ้นไป จะให้ยา tocilizumab ในขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง จากนั้นติดตามผลการรักษาหลังจากได้รับยา tocilizumab ซึ่งมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามผลการรักษา คือ 34 วัน ผลการศึกษาหลักที่ต้องการประเมิน คือ อัตราการเสียชีวิต หรืออัตราที่อาการทางระบบทางเดินหายใจกลับมาเป็นปกติและจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้

ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 31 คน (ร้อยละ

61) มีอาการทางระบบทางเดินหายใจกลับมาเป็นปกติ และจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลได้ มีผู้ป่วยจำนวน 14 คน (ร้อยละ 27) เสียชีวิต และผู้ป่วยจำนวน 6 คน (ร้อยละ 12) ที่ยังคงนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ดังนั้น อัตราการเสียชีวิตโดยรวมที่ 30 วัน จึงเท่ากับร้อยละ 27 โดยสาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะ ARDS

การศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นเป็นการศึกษาแบบ prospective study ทั้งสิ้น ซึ่งผลการศึกษาที่พบมีความสอดคล้องกับการศึกษาแบบ retrospective study จำนวน 2 การศึกษา (ตารางที่ 1) คือ

1. การศึกษาของ Capra R และคณะ (ค.ศ. 2020)<sup>16</sup> ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19 ที่มีภาวะปอดอักเสบ และ ARDS จำนวน 85 คน ผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาตามมาตรฐาน คือ hydroxychloro-

quine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน lopinavir ขนาด 800 มิลลิกรัมต่อวัน และ ritonavir ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab ขนาด 400 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว หรือขนาด 324 มิลลิกรัม ทางใต้ผิวหนัง ครั้งเดียว ภายใน 4 วัน หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเกิน 4 วัน (HR 0.035, 95%CI 0.004-0.347; p-value = 0.004)

2. การศึกษาของ Klopfenstein T และคณะ (ค.ศ. 2020)<sup>17</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective case-control study ในผู้ป่วย 45 คน โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการ

**ตารางที่ 1** ลักษณะการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา tocilizumab ในการรักษาผู้ป่วย COVID-19

การศึกษา (ค.ศ.)	รูปแบบการศึกษา	ประชากร	การรักษา	ผลการศึกษา
Toniati P และคณะ (2020) <sup>13</sup>	Prospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Tocilizumab 8 mg/kg IV q 12 hr 2-3 dose + standard of care	ผู้ป่วยมีภาวะ ARDS ที่ขึ้น ร้อยละ 58 ของผู้ป่วยทั้งหมด
Sciascia S และคณะ (2020) <sup>14</sup>	Prospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Tocilizumab 8 mg/kg IV ให้ซ้ำ dose ที่ 2 ภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับยา dose แรก	การได้รับยา tocilizumab ภายใน 6 วัน หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยา tocilizumab หลังเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่า 6 วัน (HR 2.2, 95%CI 1.3-6.7; p<0.05)
Morena V และคณะ (2020) <sup>15</sup>	Open-label prospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Tocilizumab 400 mg fixed dose หรือ 8 mg/kg IV q 12 hr 2 dose + standard of care	หลังได้รับยา tocilizumab 7 วัน ผู้ป่วยมีระดับ CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) และหลังให้ยา tocilizumab 34 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 61 มีอาการปกติและสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้
Capra R และคณะ (2020) <sup>16</sup>	Retrospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Standard of care ± tocilizumab 8 mg/kg IV once	Tocilizumab ร่วมกับ standard of care เพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.035: p=0.004)
Klopfenstein T และคณะ (2020) <sup>17</sup>	Retrospective study	Severe COVID-19 pneumonia	Standard of care ± tocilizumab 8 mg/kg IV one or two dose	ผู้ป่วยที่ได้รับ standard of care เพียงอย่างเดียวมีอัตราการเสียชีวิตและ ICU admission มากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002)
Colaneri M และคณะ (2020) <sup>18</sup>	Retrospective study	COVID-19 pneumonia	Standard of care ± tocilizumab 8 mg/kg IV repeated after 12 hr if no side effect	การได้รับ tocilizumab ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต (OR 0.78; p=0.84) และ ICU admission (OR 0.11; p=0.22)

ARDS: acute respiratory distress syndrome; CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; hr: hour; HR: hazard ratio; ICU: intensive care unit; IV: intravenous; kg: kilogram; mg: milligram; OR: odd ratio; q: every

รักษาตามมาตรฐาน (hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, antibiotics และ corticosteroids) ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 20 คน ได้รับความยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว มีอัตราการเสียชีวิต และ ICU admission อยู่ที่ ร้อยละ 72 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่มีอัตราการเสียชีวิต และ ICU admission เพียงร้อยละ 25 ( $p$ -value = 0.002)

นอกจากนี้ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีการศึกษาเพียงชิ้นเดียวที่มีผลการศึกษาคัดแย้งกับการศึกษาอื่น ซึ่งก็คือ การศึกษาที่ชื่อว่า SMACORE<sup>18</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ retrospective study เก็บข้อมูลในผู้ป่วย 112 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 1 ครั้ง หรือ 2 ครั้ง หากไม่เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงหลังจากได้รับยาครั้งแรก ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน (hydroxychloroquine, azithromycin, low molecular-weight heparin และ methylprednisolone เป็นเวลา 10 วัน) จำนวน 21 คน และมีผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว จำนวน 91 คน ซึ่งผลการศึกษาพบว่า การได้รับยา tocilizumab มีอัตราการเสียชีวิต และ ICU admission ไม่แตกต่างจากการรักษาตามมาตรฐาน (OR 0.78, 95%CI 0.06-9.34;  $p$ -value = 0.84 และ OR 0.11, 95%CI 0.00-3.38;  $p$ -value = 0.22 ตามลำดับ) ทั้งนี้เนื่องจากประชากรของการศึกษานี้ไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่กล่าวมา

### ขนาดยาและการบริหารยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง

มีการบริหารยา 2 รูปแบบซึ่งให้ผลลัพธ์ของการรักษาไม่แตกต่างกัน<sup>19</sup> คือ

- **การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ** ให้ใช้ยา tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุด คือ 800 มิลลิกรัมต่อครั้ง) บริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 2 ครั้ง ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งจะพบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical ร้อยละ 19 และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมร้อยละ 7

- **การบริหารยาทางใต้ผิวหนัง** ให้ใช้ยา tocilizumab ขนาด 324 มิลลิกรัม บริหารยาทางใต้ผิวหนังบริเวณต้นขาทั้งสองข้าง ข้างละ 162 มิลลิกรัม ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน จะพบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical ร้อยละ 12 และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมร้อยละ 8

### ข้อควรระวังและอาการข้างเคียงของยา tocilizumab

ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง พบอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการให้ยา และเกิดขึ้นหลังได้รับยาครั้งแรก ภายในระยะเวลา 7-14 วัน ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ คิดเป็นร้อยละ 29 การเกิด secondary infection ร้อยละ 27 thrombocytopenia ร้อยละ 14 neutropenia ร้อยละ 6 และ cutaneous rash ร้อยละ 2<sup>15</sup>

Secondary infection เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา tocilizumab เนื่องจากสามารถเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยหลังได้รับยา tocilizumab ครั้งแรก จนกระทั่งเกิด secondary infection คือ 11 วัน (interquartile range 9-13 วัน) เชื้อที่เป็นเชื้อก่อโรคเรียงลำดับตามอุบัติการณ์จากมากไปน้อย ได้แก่ *Enterococcus* spp., Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-pro-

ducing *K. pneumoniae*, ESBL producing *E. coli*, coagulase-negative Staphylococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Enterobacter aerogenes* ตามลำดับ<sup>15</sup> ดังนั้น หากผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab มีไข้หรืออาการที่สงสัย secondary bacterial infection ควรได้รับการรักษาด้วย empirical antibiotic ที่ครอบคลุมเชื้อดังกล่าวข้างต้นนี้

นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิด *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, invasive aspergillosis, candidiasis, tuberculosis, hepatitis B virus reactivation และ herpes simplex virus type 1 reactivation ด้วย<sup>19</sup> ดังนั้น ก่อนให้ยา tocilizumab ควรทำการคัดกรองประวัติโรคติดเชื้อเหล่านี้ในผู้ป่วยทุกราย และอาจพิจารณาส่งตรวจคัดกรองการติดเชื้อ หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ เช่น อยู่อาศัยร่วมกับผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค หรือฐานข้อมูลของโรงพยาบาลไม่มีประวัติโรคติดเชื้อในอดีตของผู้ป่วย และควรติดตามอาการของการติดเชื้อเหล่านี้อย่างใกล้ชิด รวมทั้งส่งตรวจ viral serology, culture for fungus, serum galactomannan, PCP antigen และส่งตรวจ mycobacterium profile หากสงสัย

การใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วย severe COVID-19 พบรายงานค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ซึ่งสามารถเกิดขึ้นหลังได้รับยา 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้นค่าเอนไซม์ตับสามารถกลับสู่ค่าปกติในเวลาประมาณ 1 เดือน<sup>15</sup> ดังนั้น ควรติดตาม liver function test อย่างสม่ำเสมอหลังได้รับยา tocilizumab รวมถึงพิจารณาปรับขนาดยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ ตามการทำงานของตับที่อาจมีการเปลี่ยนแปลงด้วย

Hematologic toxicity จากยา tocilizumab ที่พบรายงาน คือ neutropenia และ thrombocytopenia แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด hematologic toxicity และอัตราการเสียชีวิตจากการใช้ยา tocilizumab ทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ

รูมาตอยด์<sup>19, 20</sup> อย่างไรก็ตาม ควรติดตาม complete blood counts (CBC) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab อย่างใกล้ชิดและต่อเนื่อง เพื่อให้การรักษาอย่างเหมาะสม หากผู้ป่วยเกิดภาวะ febrile neutropenia หรือ thrombocytopenia และให้เกล็ดเลือดเพื่อรักษาระดับเกล็ดเลือดให้มีปริมาณอย่างน้อย 20,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด spontaneous bleeding

### การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

IL-6 สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ได้ ดังนั้น หากผู้ป่วยได้รับยา tocilizumab ที่ออกฤทธิ์ลดการทำงานของ IL-6 จึงอาจส่งผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 ดังนั้น จึงต้องระวังการใช้ยา tocilizumab นี้ร่วมกับยาที่มีดัชนีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เช่น theophylline, warfarin, phenytoin โดยแนะนำให้ติดตามประสิทธิภาพในระหว่างการใช้ยาดังกล่าวร่วมกับ tocilizumab อย่างใกล้ชิด<sup>21</sup>

### บทสรุป

การพิจารณาใช้ยา tocilizumab ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด 19 ชนิดรุนแรงพบว่า ช่วยลดการใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ mechanical ช่วยลดการเข้ารับการรักษาตัวใน ICU ช่วยให้ภาวะ ARDS ดีขึ้นอย่างรวดเร็ว และลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากจะพิจารณาให้ยา tocilizumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรติดตามผลข้างเคียงในการเกิด secondary infection อย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ในขณะนี้ ยังไม่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีประวัติ severe allergic reactions ต่อ monoclonal antibodies ผู้ป่วยที่มี neutrophils น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น active diverticulitis และ inflammatory bowel disease

เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิด bowel perforation ผู้ป่วยที่มี  
การทำงานของไตบกพร่องระยะปานกลางถึงรุนแรง และ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระยะรุนแรง ดังนั้น  
จึงยังไม่ควรใช้ยา tocilizumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. ACTEMRA® (tocilizumab) injection prescribing information [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125276s114lbl.pdf).
2. ข้อมูลยา [Internet] national drug information [cited 2020 May 23]. Available from: [http://ndi.fda.moph.go.th/drug\\_info/index?name=tocilizumab&brand=&rtype=&drugno=](http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info/index?name=tocilizumab&brand=&rtype=&drugno=).
3. Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor t cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23(8):943-7.
4. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
5. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18(1):164.
6. Assessment Report for RoActemra [Internet]. 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009 [cited 2020 May 23]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roactemra-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roactemra-epar-public-assessment-report_en.pdf).
7. Ferner RE, Aronson JK. Drug vignettes: Tocilizumab. Centre for Evidence-Based Medicine, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/tocilizumab/>.
8. Peng X, Shi J, Sun W, Ruan X, Guo Y, Zhao L, Wang J, Li B. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(15):12351-64.
9. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, Nakamura A, Kawai S, Sugimoto M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(12):1731-40.
10. Zhang X, Georgy A, Rowell L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, following single-dose administration by subcutaneous and intravenous routes to healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(6):443-455.
11. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972-88.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
13. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102568.
14. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(3):529-32.
15. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med*. 2020;76:36-42.
16. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31-5.

17. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, et al; HNF Hospital Tocilizumab multi-disciplinary team. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):397-400.
18. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al, The Covid Irccs San Matteo Pavia Task Force. Tocilizumab for treatment of severe covid-19 patients: preliminary results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020;8(5):695.
19. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e474-e484.
20. Moots RJ, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson F, et al. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):541-549.
21. Kim S, Östör AJ, Nisar MK. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2601-4.

## คำชี้แจง

### การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่  
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) โดยระบุเลขที่ใบ  
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์  
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)

จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องคำค้นหา

เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป

3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ที่ หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

## สารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ  
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-04-2564

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2564

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2565

ธนิต วิริยะธารากิจ, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: tanid.wiriya@gmail.com

### บทคัดย่อ

ทารกเกิดก่อนกำหนดส่วนใหญ่มักเกิดมาพร้อมกับน้ำหนักแรกเกิดน้อยและเสี่ยงที่จะมีการเจริญเติบโตและพัฒนาการช้า มีโอกาสเกิดความผิดปกติและอัตราการตายสูงเมื่อเทียบกับทารกทั่วไป ปัจจุบันพบว่าจำนวนของทารกกลุ่มนี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นหนึ่งในการรักษาที่จะช่วยลดความเสี่ยงการเกิดภาวะทุพโภชนาการ อันเป็นการช่วยให้ทารกเจริญเติบโตและพัฒนาการที่ดี ลดความผิดปกติ และลดอัตราการตายได้ ปัจจุบันโรงพยาบาลหลายแห่งสามารถเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่มีปริมาณและส่วนประกอบที่เหมาะสมได้เอง ยิ่งหากสามารถเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำรองไว้ล่วงหน้าได้ จะช่วยให้ทารกเกิดก่อนกำหนดได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำภายในเวลาที่เหมาะสมและทันต่อความต้องการ

**คำสำคัญ:** parenteral nutrition, preterm infants

### การอ้างอิงบทความ

ธนิต วิริยะธารากิจ. สารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(1):61-71.

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากอ่านบทความแล้ว ผู้อ่านมีความสามารถดังนี้

1. อธิบายคำจำกัดความของทารกเกิดก่อนกำหนดได้
2. อธิบายความสำคัญของสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดได้
3. อธิบายส่วนประกอบของสารอาหารทางหลอดเลือดดำและปริมาณที่เหมาะสมสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดได้
4. ระบุวิธีการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำรองไว้สำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดได้

### บทนำ

ในทุกปีคาดว่ามีทารกเกิดก่อนกำหนดมากกว่า 15 ล้านคน หรือคิดเป็น 1 ใน 10 ของทารกที่เกิดทั้งหมด ข้อมูลจาก 184 ประเทศทั่วโลกพบว่า มีอัตราการเกิดก่อน

กำหนดอยู่ในช่วงร้อยละ 5-18 ทารกเหล่านี้อาจมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่รุนแรงจนเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของทารกมากกว่า 1 ล้านคน รวมถึงเป็นปัจจัยสำคัญของภาวะเจ็บป่วยในวัยเด็กและทำให้เกิดภาวะทุพพล-

ภาพ ทารกบางรายอาจมีภาวะการเรียนรู้บกพร่อง มีปัญหาด้านการมองเห็นและการได้ยิน ซึ่งสำหรับประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลาง (low and middle income countries หรือ LMIC) ต้องแบกรับภาระทางสาธารณสุขสูงมากในการดูแลรักษาโรคที่สืบเนื่องมาจากการเกิดก่อนกำหนดของทารก<sup>1,2</sup>

### คำจำกัดความของทารกเกิดก่อนกำหนด

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization หรือ WHO) ได้ให้คำจำกัดความของทารกเกิดก่อนกำหนด (preterm birth หรือ preterm infants) ไว้ว่าคือ ทารกที่เกิดก่อนอายุครรภ์มารดาครบ 37 สัปดาห์ หรือน้อยกว่า 259 วันนับตั้งแต่วันแรกของการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย (last menstrual period หรือ LMP) ทั้งนี้ สามารถใช้อายุครรภ์ (gestational age หรือ GA) มาใช้ในการแบ่งทารกแรกเกิดออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ ได้ โดยทารกเกิดครบกำหนด (term) นั้นจะมีอายุครรภ์ระหว่าง 37 สัปดาห์ แต่ไม่ถึง 42 สัปดาห์<sup>1,2</sup> ขณะที่ทารกเกิดก่อนกำหนดสามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ดังนี้<sup>1,3</sup>

1. Extremely preterm (อายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์) ทารกกกลุ่มนี้มีโอกาสเจ็บป่วยมาก ถ้ารอดชีวิตก็มักจะมีภาวะแทรกซ้อนสูง มักต้องให้การรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิด (neonatal intensive care unit หรือ NICU) ซึ่งทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 25 สัปดาห์เป็นทารกที่มีอัตราการรอดชีวิตน้อยมาก เนื่องจากอวัยวะต่าง ๆ ยังไม่สมบูรณ์

2. Very preterm (อายุครรภ์ระหว่าง 28 สัปดาห์ แต่ไม่ถึง 32 สัปดาห์) ทารกกกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ยังคงต้องการการดูแลรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิด แต่มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มแรก

3. Moderate to late preterm (อายุครรภ์ระหว่าง 32 สัปดาห์ แต่ไม่ถึง 37 สัปดาห์) ทารกกกลุ่มนี้บางส่วนแม้จะมีน้ำหนักตัวมากเกือบเท่าทารกเกิดครบกำหนด แต่ยังมีสรีรวิทยาเป็นแบบทารกเกิดก่อนกำหนด จึงยังคงมีอัตราการตายสูงกว่าทารกเกิดครบกำหนด และยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาต่าง ๆ อยู่ได้ เช่น ภาวะบิลิรูบินใน

เลือดสูง (hyperbilirubinemia) หายใจลำบาก (respiratory distress) ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis)

อัตราการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนจะแปรผกผันกับอายุครรภ์หรือน้ำหนักแรกเกิด เนื่องจากการทำงานของอวัยวะระบบต่าง ๆ จะสมบูรณ์ขึ้นตามอายุครรภ์ ถ้าอายุครรภ์น้อย ทารกต้องปรับตัวมากกับสภาวะที่อยู่นอกครรภ์มารดา จากรายงานประจำปี 2562 ของกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขของไทยพบว่า ร้อยละของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม เมื่อเทียบกับทารกที่เกิดทั้งหมด มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น<sup>4</sup> สาเหตุการเกิดก่อนกำหนดของทารกส่วนใหญ่ไม่ทราบแน่ชัด แต่มักจะมีหลายสาเหตุร่วมกัน และยังไม่มียาหรือวิธีใดวิธีหนึ่งที่จะป้องกันหรือขจัดปัญหาการเกิดก่อนกำหนดได้ ทั้งนี้ ตัวอย่างของความเสี่ยต่าง ๆ ที่ทำให้ทารกเกิดก่อนกำหนด เช่น ปัญหาความผิดปกติของมารดา มารดาอายุน้อยหรืออายุมาก (น้อยกว่า 16 ปี หรือ มากกว่า 35 ปี) มารดาเคยคลอดก่อนกำหนด เศรษฐฐานะต่ำ มารดาประกอบอาชีพที่ต้องยืนหรือออกแรงหนักเป็นเวลานาน การตั้งครรภ์แฝด ปัญหาความผิดปกติของทารก<sup>3,5</sup>

สำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด สามารถแบ่งตามน้ำหนักแรกเกิด ได้ดังนี้<sup>1</sup>

1. Low birth weight infants หรือ LBW infants มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม
2. Very low birth weight infants หรือ VLBW infants มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม
3. Extremely low birth weight infants หรือ ELBW infants มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม

### ภาวะน้ำหนักตัวน้อยในทารกเกิดก่อนกำหนด

ทารกเกิดก่อนกำหนดเกิดมาพร้อมกับสารอาหารในร่างกายที่มีอยู่อย่างจำกัด ทารกเกิดก่อนกำหนดส่วนใหญ่มีน้ำหนักน้อยและมักจะมีน้ำหนักลดลงอีกในช่วงสัปดาห์แรกหลังคลอด (postnatal weight loss) เนื่องจากร่างกายอยู่ในสภาวะการสลาย (catabolic state) มีการสูญเสียโปรตีนที่เก็บสะสมตามอวัยวะและกล้ามเนื้อเพื่อนำมาใช้เป็นพลังงาน ร่วมกับ การทำงานของระบบทางเดิน

อาหารยังเจริญเติบโตไม่สมบูรณ์ จึงต้องใช้เวลานานกว่าทารกจะสามารถรับสารอาหารทางปากได้ ส่งผลให้ทารกเกิดก่อนกำหนดได้รับพลังงานไม่เพียงพอ ซึ่งโดยทั่วไปทารกเกิดก่อนกำหนดจะใช้เวลานานกว่าทารกปกติในการกลับมาให้น้ำหนักเท่าน้ำหนักแรกเกิด รวมถึงมีอัตราการเจริญเติบโตช้ากว่าทารกปกติ<sup>6,7</sup>

### การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำแก่ทารกเกิดก่อนกำหนด

สารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition หรือ PN) เป็นสารละลายอาหารที่มีส่วนประกอบของสารอาหารต่างๆ เช่น กรดอะมิโน กลูโคส ไขมัน อิเล็กโทรไลต์ วิตามิน แร่ธาตุ เพื่อใช้สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถกินได้หรือได้รับสารอาหารไม่เพียงพอ การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำในปริมาณและเวลาที่เหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวจากอาการเจ็บป่วยได้เร็วขึ้น โดยสามารถให้ได้ทั้งทางหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous line) หรือหลอดเลือดดำส่วนปลาย (peripheral venous line)<sup>8,9</sup>

สำหรับการให้สารอาหารแก่ทารกเกิดก่อนกำหนดนั้น ในอดีตมักชะลอการเริ่มให้อาหารทั้งทางปากและทางหลอดเลือดดำแก่ทารกเกิดก่อนกำหนด เนื่องจากความกังวลบางประการ เช่น ทางเดินอาหารของทารกยังเจริญเติบโตไม่สมบูรณ์ จึงไม่สามารถย่อยและดูดซึมสารอาหารบางอย่างได้ มีภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome หรือ RDS) มีภาวะทางเดินอาหารขาดเลือดและเกิดภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย (necrotizing enterocolitis หรือ NEC) การให้กรดอะมิโนอาจส่งผลให้เกิดภาวะพิษจากยูเรียและกรดอะมิโน แต่ต่อมาในระยะหลัง มีการปรับเปลี่ยนแนวปฏิบัติเป็นการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำแก่ทารกเกิดก่อนกำหนดตั้งแต่แรกเกิด รวมถึงเพิ่มปริมาณกรดอะมิโนให้มากขึ้นจนเสมือนทารกได้รับสารอาหารเหมือนตอนอยู่ในครรภ์ เพื่อหลีกเลี่ยงและป้องกันภาวะทุพโภชนาการ โดยมีหลายการศึกษายอมรับถึงความปลอดภัยของวิธีดังกล่าวต่อทารกกลุ่มนี้<sup>6</sup>

ปัจจุบันมีคำแนะนำจาก National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ระบุถึงข้อบ่งชี้ของ

การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำแก่ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์ต่ำกว่า 31 สัปดาห์ทันทีตั้งแต่แรกเกิดหรืออย่างช้าภายในเวลาไม่เกิน 8 ชั่วโมง<sup>10</sup> เนื่องจากหากไม่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำตั้งแต่แรกเกิดทารกจะมีความเสี่ยงต่อการได้รับสารอาหารที่ไม่เพียงพอทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

อีกคำแนะนำหนึ่งจาก Australasian Neonatal Parenteral Nutrition Consensus Group ได้มีฉันทามติระบุว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์และหรือน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม มีข้อบ่งชี้ควรเริ่มให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำภายใน 12 ชั่วโมงแรก<sup>11</sup> โดยการเริ่มให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำทันทีตั้งแต่แรกเกิด เพื่อให้ทารกมีการเจริญเติบโตและมีพัฒนาการที่เหมาะสม ลด postnatal weight loss ป้องกัน postnatal growth retardation ลดอัตราการตาย ป้องกันภาวะผิดปกติต่างๆ และคาดว่าจะมีส่วนช่วยพัฒนาระบบประสาทได้<sup>12</sup>

### ส่วนประกอบของสารอาหารทางหลอดเลือดดำแก่ทารกเกิดก่อนกำหนด

สารอาหารทางหลอดเลือดดำมีส่วนประกอบหลายชนิด และมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสั่งใช้ ดังนั้น ทาง European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), European Society of Paediatric Research (ESPR) และ Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN) จึงได้ร่วมกันกำหนดแนวทางการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการสั่งสูตรอาหารทางหลอดเลือดดำขึ้น

#### พลังงาน (energy) และของเหลว (fluid)

ในวันแรกทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้รับพลังงานอย่างน้อย 45-55 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน<sup>13</sup> เพื่อให้เพียงพอต่อความต้องการพลังงานขั้นต่ำและใช้ในการสร้างเนื้อเยื่อใหม่

สำหรับปริมาณสารน้ำที่เหมาะสมจะขึ้นอยู่กับน้ำ

หนักแรกเกิดของทารก ในวันแรก ทารกเกิดก่อนกำหนดสามารถรับของเหลวได้ตั้งแต่ 60-100 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/วัน<sup>7</sup> นอกจากนี้ ยังขึ้นกับกระบวนการรักษาและปัจจัยแวดล้อมอื่น ๆ ด้วย

### คาร์โบไฮเดรต (carbohydrate)

คาร์โบไฮเดรตเป็นสารอาหารที่เป็นแหล่งพลังงานหลักของร่างกาย โดยร่างกายมนุษย์จะนำคาร์โบไฮเดรตไปใช้ในรูปของกลูโคส (glucose) โดยเฉพาะสมองที่ใช้กลูโคสเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญ สำหรับทารกในครรภ์มารดาจะใช้พลังงานจากกลูโคสเป็นหลักเช่นกัน ซึ่งในไตรมาสสุดท้ายจะมีปริมาณกลูโคสถูกส่งผ่านจากรกประมาณ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/นาที หรือ 7 กรัม/กิโลกรัม/วัน

สำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด ปริมาณกลูโคสที่เหมาะสมต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพของการนำกลูโคสไปใช้สันดาปเป็นพลังงาน ซึ่งโดยทั่วไป อัตราการออกซิเดชันของกลูโคส (rate of glucose oxidation หรือ RGO) ของทารกเกิดก่อนกำหนด คือ 6-8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/นาที หรือ 8.6-11.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน

หากได้รับกลูโคสปริมาณสูงเกินไป อาจทำให้น้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และกลูโคสบางส่วนจะถูกนำไปสร้างเป็นไขมันสะสมตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับทำให้เกิดไขมันพอกตับ (steatosis) อันอาจส่งผลให้ตับทำงานบกพร่องได้ นอกจากนี้ ยังเพิ่มการสร้างแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่มากเกินไป และทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ในทางกลับกัน หากได้รับกลูโคสปริมาณต่ำเกินไปจะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ดังนั้น อัตราการให้กลูโคสต้องไม่มากเกินไปกว่าอัตราการออกซิเดชันของกลูโคสและไม่น้อยเกินไปจนเพิ่มความเสี่ยงการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ

ในวันแรก ทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้รับอัตราการให้กลูโคส (glucose infusion rate หรือ GIR) 4-8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/นาที หรือคิดเป็นปริมาณ 5.8-11.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน จากนั้นจึงค่อย ๆ เพิ่มปริมาณขึ้นเรื่อย ๆ โดยรูปแบบของคาร์โบไฮเดรตในสารอาหารทางหลอดเลือด

ดำจะอยู่ในรูปของเดกซ์โทรส (dextrose หรือ D-glucose)<sup>14</sup>

### กรดอะมิโน (amino acid)

ทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้รับกรดอะมิโนตั้งแต่วินาทีแรกเกิดโดยเร็วที่สุดเท่าที่ทำได้ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ metabolic shock เนื่องจากไม่ได้รับสารอาหารเหมือนตอนอยู่ในครรภ์มารดา จากหลายการศึกษาพบว่า การให้กรดอะมิโนอย่างรวดเร็วทันทีหลังคลอด จะเพิ่มการสังเคราะห์และลดการสลายของโปรตีนอันจะส่งผลต่อสมดุลไนโตรเจน (nitrogen balance ซึ่งคำนวณจากปริมาณไนโตรเจนที่ได้รับ ลบด้วยค่าประมาณปริมาณไนโตรเจนที่สูญเสียไปกับปัสสาวะ) โดยพบว่า สมดุลไนโตรเจนที่เป็นบวก (positive nitrogen balance) จะแสดงถึงการสะสมของโปรตีนซึ่งเมื่อแรกเกิด ควรให้กรดอะมิโนอย่างน้อย 1.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน เพื่อป้องกันสมดุลไนโตรเจนเป็นลบ (negative nitrogen balance) และให้ทารกเกิดก่อนกำหนดอยู่ในสภาวะสร้าง (anabolic state) ถึงแม้ว่ามีข้อมูลค่อนข้างจำกัดเกี่ยวกับการให้กรดอะมิโนในปริมาณที่มากกว่า 2.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน ว่าสามารถให้ผลการรักษาที่ดีกว่าแต่ในทางปฏิบัติ สามารถให้กรดอะมิโนได้ถึง 3.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นขนาดที่ทารกสามารถทนได้ ทั้งนี้ สารละลายกรดอะมิโนที่เลือกใช้ในสารอาหารทางหลอดเลือดดำควรมีชนิดและปริมาณกรดอะมิโนที่เหมาะสมกับความต้องการของทารก<sup>15</sup>

### อิเล็กโทรไลต์ (electrolyte)

ทารกเกิดก่อนกำหนดมากอาจมีปัญหาภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hyponatremia) จึงอาจต้องจำกัดการให้โซเดียมในช่วงวันแรก ๆ นอกจากนี้ การจำกัดการให้โซเดียมในทารกเกิดก่อนกำหนดจะช่วยลดความเสี่ยงของโรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia หรือ BPD) ได้ ในทางกลับกัน การจำกัดโซเดียมที่มากเกินไปอาจเพิ่มความเสี่ยงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) และการจำกัดโซเดียม (รวมถึงโพแทสเซียม) อาจส่งผลถึงการให้ฟอสฟอรัส เนื่องจากสารละลายฟอสเฟตมักอยู่ในรูปเกลือโซเดียม (หรือโพแทสเซียม)

สำหรับโพแทสเซียมนั้น อาจชะลอการให้โพแทสเซียมแก่ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีความเสี่ยงของภาวะ

โพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ในช่วงวันแรก ๆ แต่หากตรวจพบว่าทารกเริ่มมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) สามารถเริ่มให้โพแทสเซียมแก่ทารกได้ทันที ดังนั้น จึงควรมีการติดตามระดับโซเดียมและโพแทสเซียมหรือค่าอิเล็กโทรไลต์ในเลือดของทารกเกิดก่อนกำหนดเป็นระยะ เพื่อใช้ในการพิจารณาเริ่มให้โซเดียมและโพแทสเซียมก่อนที่ค่าอิเล็กโทรไลต์ในเลือดจะต่ำกว่าเกณฑ์ที่แนะนำหรือปรับเพื่อไม่ให้ได้รับมากเกินไป

ส่วนคลอไรด์นั้น หากให้ในปริมาณมากเกินไปอาจเหนียวนำไปเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (hyperchloremic metabolic acidosis) จึงควรหลีกเลี่ยงการให้คลอไรด์มากเกินไป ทั้งนี้ ควรเลือกใช้สารละลายโซเดียมและโพแทสเซียมที่ไม่มีคลอไรด์เป็นส่วนประกอบเพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีหลายปัจจัยในการพิจารณาให้อิเล็กโทรไลต์ ดังนั้น ในวันแรก สามารถให้โซเดียม โพแทสเซียม และคลอไรด์แก่ทารกเกิดก่อนกำหนดได้ตั้งแต่ 0-3 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน<sup>7</sup>

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) พบได้ทั่วไปใน 24-48 ชั่วโมงแรกหลังเกิด เนื่องจากเมื่อทารกไม่ได้รับสารอาหารผ่านทางรกแล้ว และยังไม่สามารถควบคุมสมดุลแคลเซียมผ่านฮอร์โมนพาราไทรอยด์ให้เป็นปกติได้ด้วย ซึ่งการให้แคลเซียมเป็นส่วนประกอบในสารอาหารทางหลอดเลือดดำจะช่วยลดความเสี่ยงของภาวะดังกล่าวได้ โดยในวันแรก ทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้รับแคลเซียม 0.8-2.0 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน โดยแคลเซียมเมื่อให้ร่วมกับฟอสฟอรัสในร่างกายจะเป็นส่วนประกอบของ microcrystalline apatite ในการสร้างกระดูก โดยในวันแรก ทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้ฟอสฟอรัส 1.0-2.0 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน แต่ต้องระวังปัญหาความไม่เข้ากันของสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่มีส่วนประกอบทั้งแคลเซียมและฟอสเฟตด้วย โดยในกระบวนการเตรียมนั้น จะต้องเติมสารแต่ละชนิดให้ห่างจากกันโดยเติมฟอสเฟตก่อนแคลเซียม และอาจเลือกใช้สารละลายฟอสเฟตที่อยู่ในรูปสารประกอบอินทรีย์ เช่น glycerophosphate

สำหรับแมกนีเซียมซึ่งเป็นอิเล็กโทรไลต์ที่มีผลต่อการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์และการสร้างกระดูกนั้นพบว่า มารดาที่ได้รับแมกนีเซียมในการรักษาภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) จะส่งผลให้ทารกเกิดก่อนกำหนดมีภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูง (hypermagnesemia) ตั้งแต่แรกเกิดได้ ประกอบกับช่วงสัปดาห์แรก ทารกจะมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate หรือ GFR) ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากไตยังทำงานไม่สมบูรณ์ ดังนั้น จึงต้องจำกัดการให้แมกนีเซียมในทารกเหล่านี้ โดยทั่วไปในวันแรก ทารกแรกเกิดควรได้รับแมกนีเซียม 0.1-0.2 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน<sup>16</sup>

### ไขมัน (lipid)

การให้ไขมันแก่ทารกเกิดก่อนกำหนดมีผลต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการทางสติปัญญา สามารถเริ่มให้อิมัลชันไขมันทางหลอดเลือดดำ (intravenous lipid emulsion หรือ ILE) ได้ทันทีตั้งแต่แรกเกิด และไม่ควรล่าช้าเกิน 2 วัน ซึ่งพบว่ามีความปลอดภัยและทารกเกิดก่อนกำหนดสามารถทนได้ ในวันแรก ควรให้อิมัลชันไขมันไม่เกิน 1-2 กรัม/กิโลกรัม/วัน หากเกินกว่านี้อาจทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) จากนั้นจึงค่อย ๆ เพิ่มปริมาณ 0.5-1 กรัม/กิโลกรัม/วัน แต่สูงสุดไม่เกิน 3-4 กรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นปริมาณไขมันที่ไม่มีผลเพิ่มภาวะบิลิรูบินในเลือดสูงจนส่งผลกระทบต่อระบบประสาท (kernicterus) ทั้งนี้ การให้ไขมันควรเริ่มด้วยขนาดต่ำและเพิ่มปริมาณอย่างช้า ๆ ซึ่งจะมีส่วนช่วยลดความเสี่ยงของจอประสาทตาผิดปกติ (retinopathy of prematurity หรือ ROP) และภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) ได้<sup>10,17</sup>

ขณะนี้มิมัลชันไขมันให้เลือกใช้หลายชนิดในความเข้มข้น 10% และ 20% สำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดที่จำกัดของเหลว ควรเลือกใช้อิมัลชันไขมันความเข้มข้น 20% เนื่องจากเมื่อเทียบในปริมาณที่เท่ากัน จะใช้ปริมาตรน้อยกว่า นอกจากนี้ อิมัลชันไขมันความเข้มข้น 10% จะมีอัตราส่วนของ phospholipid สูงกว่า ซึ่งอาจส่งผลเพิ่มปริมาณไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ ความแตกต่างอีกอย่างหนึ่งของอิมัลชันไขมันในท้องตลาด คือ แหล่ง

ที่มาของไขมัน ซึ่งมีทั้งชนิดเดี่ยวและชนิดผสม

อิมัลชันไขมันจากน้ำมันถั่วเหลือง (soybean oil หรือ SO) เป็นอิมัลชันไขมันจากน้ำมันชนิดเดี่ยวที่ถูกใช้กันมาอย่างยาวนาน ประกอบด้วยกรดไขมันจำเป็น (essential fatty acids หรือ EFAs) คือ กรดไลโนเลอิก (linoleic acid) และกรดไลโนเลนิก (alpha linolenic acid) ในปริมาณสูง โดยกรดไลโนเลอิกเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (polyunsaturated fatty acids หรือ PUFAs) ที่มีผลกับกระบวนการอักเสบภายในร่างกาย แต่อิมัลชันไขมันที่ผลิตจากน้ำมันถั่วเหลืองจะมีกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนสายยาว (long chain polyunsaturated fatty acids หรือ LC-PUFAs) ในปริมาณที่ไม่เพียงพอต่อทารก ซึ่งกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนสายยาวนี้มีบทบาทสำคัญต่อพัฒนาการของทารกในระยะแรก ๆ อีกทั้งยังมีวิตามินอี (alpha-tocopherol) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในปริมาณน้อย จึงเพิ่มโอกาสในการเกิดออกซิเดชันของกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนสายยาวขึ้นไปอีก

สำหรับอิมัลชันไขมันชนิดผสม ตัวอย่างเช่น อิมัลชันไขมันจากน้ำมันมะกอก (80%) ผสมกับน้ำมันถั่วเหลือง (20%) และอิมัลชันไขมันจากน้ำมันมะพร้าวผสมน้ำมันถั่วเหลืองซึ่งประกอบด้วยไตรกลีเซอไรด์สายกลาง (medium chain triglyceride หรือ MCT) และไตรกลีเซอไรด์สายยาว (long chain triglyceride หรือ LCT) ในปริมาณที่เท่ากัน อิมัลชันไขมันชนิดผสมทั้ง 2 ชนิดนี้ก็ยังมีปริมาณกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนสายยาวที่ไม่เพียงพอเช่นกัน แต่ก็จะมีปริมาณกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนที่เป็นสาเหตุของกระบวนการอักเสบลดลงด้วย ส่วนอิมัลชันไขมันที่มีส่วนผสมของน้ำมันปลาจะมีส่วนประกอบของกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนสายยาวในปริมาณมากกว่า จึงมีส่วนช่วยด้านกระบวนการอักเสบได้ นอกจากนี้ อิมัลชันไขมันแบบผสมจะมีสัดส่วนของวิตามินอีสูงกว่าเมื่อเทียบกับอิมัลชันไขมันที่ผลิตจากน้ำมันถั่วเหลือง

การเลือกชนิดของไขมันในสารอาหารทางหลอดเลือดดำในช่วงวันแรก ๆ นั้นสามารถเลือกใช้อิมัลชันไขมันจากน้ำมันถั่วเหลืองได้ แม้จะมีสัดส่วนสารอาหารที่สมดุลน้อยกว่าอิมัลชันไขมันชนิดผสมแต่ในระยะยาวอิมัลชันไขมัน

แบบผสม (ไม่ว่าจะมีหรือไม่มีส่วนผสมของน้ำมันปลา) เป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่าเมื่อเทียบกับอิมัลชันไขมันจากน้ำมันถั่วเหลือง อีกประเด็นหนึ่งในด้านความคงตัวนั้นพบว่า อิมัลชันไขมันที่มีส่วนประกอบของกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อนมีแนวโน้มเกิดออกซิเดชันได้เป็นอนุมูลอิสระซึ่งเป็นอันตรายต่อทารกเกิดก่อนกำหนดได้ นำไปสู่ความเสียหายของเซลล์เยื่อบุจอตาชั้นนอก (retinal pigment epithelial cell) และเซลล์รับแสง (photoreceptors) โดยพบว่าแสงเป็นตัวเพิ่มการเกิดออกซิเดชันของไขมัน ดังนั้น ในขณะที่ให้อิมัลชันไขมันในสารอาหารทางหลอดเลือดดำจึงควรมีการป้องกันแสงด้วย<sup>17</sup>

### วิตามิน (vitamin) และแร่ธาตุ (mineral)

ผลิตภัณฑ์วิตามินที่เติมลงในสารอาหารทางหลอดเลือดดำส่วนใหญ่เป็นส่วนผสมของวิตามินหลากหลายชนิด ทั้งวิตามินละลายในไขมัน (fat soluble vitamins) ได้แก่ วิตามินเอ วิตามินดี วิตามินอี วิตามินเค และวิตามินละลายในน้ำ (water soluble vitamins) ได้แก่ วิตามินบี วิตามินซี โดยทารกเกิดก่อนกำหนดอาจเกิดภาวะขาดวิตามินละลายในไขมันได้ เนื่องจากสารที่ละลายในไขมันจะถูกส่งผ่านรกมาได้ในปริมาณจำกัด และทารกเกิดก่อนกำหนดมีมวลไขมันปริมาณน้อยไม่เพียงพอต่อการจัดเก็บวิตามินละลายในไขมัน การขาดวิตามินบางรายการอาจส่งผลถึงความผิดปกติของทารก เช่น การขาดวิตามินเอมีส่วนสัมพันธ์กับการติดเชื้อทางเดินหายใจนำไปสู่โรคปอดเรื้อรัง การได้รับปริมาณวิตามินเออย่างเพียงพอจะช่วยลดโอกาสเกิดจอประสาทตาผิดปกติ<sup>18</sup> ดังนั้น จึงแนะนำให้วิตามินละลายในไขมันทางหลอดเลือดดำตั้งแต่วันแรกเกิด

วิตามินเอ และวิตามินอี สามารถเสื่อมสลายได้ภายใต้แสงเหนือม่วง (ultraviolet) เช่น แสงจากแสงอาทิตย์ แต่สำหรับแสงไฟภายในหอผู้ป่วย จะปลดปล่อยแสงเหนือม่วงในปริมาณน้อยกว่า จึงมีผลต่อการเสื่อมสลายของวิตามินดังกล่าวน้อยกว่าแสงอาทิตย์ ดังนั้น การใช้ถุงสีขาป้องกันแสงจึงสามารถช่วยบดบังแสงในความยาวคลื่นของแสงเหนือม่วง ช่วยลดการเสื่อมสลายของวิตามินได้ นอกจากนี้ วิตามินเอ และวิตามินอี ยังถูกดูดซับในหลอดเลือด

หรือสายให้สารอาหารได้ด้วย อาจส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับวิตามินไม่เพียงพอตามปริมาณที่ต้องการ ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการเลือกใช้วิตามินในรูปแบบที่มีความคงตัวดี ใช้หลอดหรือสายให้สารอาหารขนาดสั้นลงและให้ในระยะเวลายาวนาน

การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับปริมาณวิตามินที่ให้ทางหลอดเลือดดำจะเป็นการศึกษาโดยใช้ผลิตภัณฑ์วิตามินรูปแบบผสมที่มีอยู่ในท้องตลาด ดังนั้น ปริมาณวิตามินที่แนะนำโดย ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN<sup>18</sup> เมื่อนำมาคำนวณกับน้ำหนักผู้ป่วย จึงมีความสอดคล้องกับปริมาณของวิตามินในผลิตภัณฑ์ตามท้องตลาด

สำหรับผลิตภัณฑ์แร่ธาตุที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ส่วนใหญ่เป็นส่วนผสมของแร่ธาตุหลากหลายชนิดเช่นกัน ควรเลือกผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณและส่วนประกอบของเกลือแร่ให้เหมาะสมใกล้เคียงกับคำแนะนำ แต่ปริมาณของแร่ธาตุบางชนิดในผลิตภัณฑ์แร่ธาตุแบบรวมอาจมีไม่เพียงพอ เช่น สังกะสี ซึ่งทารกเกิดก่อนกำหนดมีความต้องการในปริมาณมากกว่าทารกทั่วไป เพราะมีบทบาทช่วยในการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว จึงอาจจำเป็นต้องให้สังกะสีเพิ่มเติมจากที่มีในผลิตภัณฑ์ด้วย<sup>19</sup>

### การบริหารสารอาหารทางหลอดเลือดดำ

เนื่องด้วยสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำหรับทารกมักประกอบด้วยเดกซ์โทรสและกรดอะมิโนในปริมาณมาก จึงทำให้สารละลายมี osmolarity ค่อนข้างสูง ซึ่งการให้สารอาหารเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนปลายอาจส่งผลให้เกิดหลอดเลือดอักเสบ (phlebitis) ได้ การใช้สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter หรือ CVC) สามารถช่วยรักษาหลอดเลือดดำไว้ใช้งานได้ยาวนานกว่า ซึ่งการเข้าถึงหลอดเลือดดำส่วนกลางทำได้โดยการใช้สายสวน (catheter) เข้าสู่หลอดเลือดดำส่วนกลางโดยตรง (ผ่านทาง subclavian vein หรือ internal jugular vein หรือ femoral vein) หรือผ่านทางหลอดเลือดดำส่วนปลาย (subcutaneous vein) หรือผ่านทาง umbilical vein

การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำในทารกแรกเกิด แนะนำให้ใส่สายสวนหลอดเลือดดำผ่านทาง umbili-

cal vein โดยปลายสายอยู่บริเวณหลอดเลือดดำส่วนกลาง ซึ่งเหมาะสำหรับการใช้ในระยะสั้น แต่สำหรับในระยะยาว แนะนำให้ใช้ subclavian vein และเพื่อเป็นการลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อ ควรใช้สายสวนหลอดเลือดดำดังกล่าวเฉพาะกับสารอาหารทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ไม่ควรใช้ร่วมกับยา สารน้ำ หรือใช้กับเลือด หากมีการใช้สายสวนหลอดเลือดดำชนิดหลายรู (multi-lumen) ควรสำรอง 1 รูไว้สำหรับสารอาหารทางหลอดเลือดดำโดยเฉพาะ อย่างไรก็ตาม การใช้สายสวนหลอดเลือดดำชนิดหลายรูมีโอกาสทำให้ติดเชื้อได้มากกว่าสายสวนหลอดเลือดดำชนิดรูเดียว (single lumen)<sup>20</sup>

สำหรับการให้ heparin นั้น โดยทฤษฎีพบว่ามีข้อดี ได้แก่ มีฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ป้องกันการติดเชื้อ และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) ได้ แต่ก็พบข้อเสียด้วย ได้แก่ ทำให้เลือดออก (bleeding) และลดความคงตัวของอิมัลชันไขมัน<sup>19</sup> ปัจจุบันยังมีประเด็นโต้แย้งถึงประโยชน์ในการใช้ heparin อยู่ ดังนั้น จึงขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ในการสั่งใช้ โดยปริมาณ heparin ที่แนะนำ คือ 10-15 หน่วย (international unit, IU)/กิโลกรัม/วัน<sup>21</sup> ผสมกับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ เพื่อให้ง่าย อาจสั่งใช้ heparin ในขนาด 0.5 หน่วย (international unit, IU)/มิลลิลิตร แทนก็ได้<sup>21</sup>

### รูปแบบของสารอาหารทางหลอดเลือดดำ

สารอาหารทางหลอดเลือดดำในปัจจุบันมีทั้งแบบเฉพาะราย (individualized parenteral nutrition) ซึ่งสามารถปรับสูตรตำรับให้เหมาะสมกับความต้องการสารอาหารของผู้ป่วยแต่ละรายได้ ส่วนอีกแบบหนึ่งคือรูปแบบมาตรฐาน (standard parenteral nutrition) ส่วนใหญ่เป็นชนิดสำเร็จรูปจากบริษัทผู้ผลิต (commercial) ที่จะตั้งสูตรตำรับให้เหมาะสมกับความต้องการสารอาหารของผู้ป่วยส่วนใหญ่ในแต่ละช่วงอายุ ตั้งแต่ทารกเกิดก่อนกำหนดไปจนถึงผู้ใหญ่ ซึ่งสารอาหารทางหลอดเลือดดำทั้ง 2 รูปแบบมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป กล่าวคือ สารอาหารทางหลอดเลือดดำเฉพาะราย มีข้อดีหลัก คือ

การที่ผู้ป่วยได้รับปริมาณสารอาหารที่เหมาะสมและตรงกับความต้องการ สามารถปรับสูตรได้ในแต่ละวันเพื่อสะท้อนกับสภาวะจริงของผู้ป่วย ขณะที่สารอาหารทางหลอดเลือดดำมาตรฐานจะไม่สามารถปรับได้ละเอียดเท่า จึงไม่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีความเปราะบาง หรือมีความต้องการสารอาหารบางรายการในปริมาณสูง หรือมีความผิดปกติทางระบบเมแทบอลิซึม (metabolic disturbance) แต่มีข้อดี คือ ช่วยเพิ่มความปลอดภัยของผู้ป่วยได้ เนื่องจากลดโอกาสการเกิดความผิดปกติจากการสั่งใช้และการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาล ผลิตภัณฑ์มีความคงตัวและความเข้ากันได้สูง ลดการปนเปื้อนจากเชื้อโรค รวมถึงลดโอกาสการติดเชื้อ ลดต้นทุนการผลิตจากการบริหารทรัพยากรอย่างคุ้มค่า และความพร้อมใช้ที่ไม่ขึ้นกับเวลาการให้บริการของเภสัชกร<sup>22,23</sup>

### สารอาหารทางหลอดเลือดดำสูตรมาตรฐานสำรอง

เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่มีสารอาหารทางหลอดเลือดดำมาตรฐานสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด ชนิดสำเร็จรูปจากบริษัทผู้ผลิต ดังนั้น เภสัชกรโรงพยาบาลจึงยังคงมีบทบาทสำคัญในการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำให้แก่ผู้ป่วยเด็กทารกเกิดก่อนกำหนด รูปแบบเฉพาะรายแต่เนื่องด้วยข้อจำกัดในด้านบุคลากรรวมถึงช่วงเวลากการสั่งและการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำเฉพาะรายที่ไม่สามารถถึงพร้อมได้ตลอดเวลา ดังนั้น ในหน่วยวิกฤตทารกแรกเกิดหลายแห่งจึงได้จัดทำมีสารอาหารทางหลอดเลือดดำสูตรมาตรฐานสำรอง (parenteral nutrition stock for preterm infants) หรืออาจเรียกว่าเป็น “starter TPN” ไว้ โดยเป็นสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่มีสูตรหรือองค์ประกอบคงที่ คือ ประกอบด้วย กลูโคส แคลเซียม และกรดอะมิโนเป็นหลัก เพื่อให้ทารกแรกเกิดเข้าถึงสารอาหารได้เร็วที่สุด ลดช่วงเวลาที่ทารกแรกเกิดจะมีภาวะขาดสารอาหาร<sup>24</sup> และรวมถึงการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำรูปแบบมาตรฐานเพื่อสำรองไว้ให้แก่ทารกที่เกิดนอกเวลาทำการ จะช่วยเพิ่มโอกาสการเข้าถึงสารอาหารที่เหมาะสมตั้งแต่แรกเกิดได้ ทั้งนี้ ค่าใช้จ่ายในการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือด

ดำสำรองไว้คิดเป็นมูลค่าที่ต่ำกว่าหากเทียบกับค่าใช้จ่ายจากการปฏิบัติงานนอกเวลาทำการของบุคลากร โดยในบางประเทศ จะมีกลุ่มตัวแทนจากหน่วยวิกฤตทารกแรกเกิด (neonatal consensus group) ทำหน้าที่ทบทวนแนวทางการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ เพื่อนำมาใช้ประกอบการพิจารณากำหนดสูตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำมาตรฐานให้เหมาะกับทารกในสภาวะต่าง ๆ รวมถึงทารกเกิดก่อนกำหนด ซึ่งอาจเป็นความร่วมมือกับบริษัทผู้ผลิตในการผลิต การทดสอบความเข้ากันได้ และความคงตัวของสารอาหารทางหลอดเลือดดำ เพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติ ลดความแตกต่างในการเลือกใช้ให้เหมาะกับทารกส่วนใหญ่ที่ไม่ได้มีความผิดปกติทางชีวเคมีอย่างมีนัยสำคัญ<sup>11</sup>

ตัวอย่างหนึ่งของสารอาหารทางหลอดเลือดดำสูตรมาตรฐานสำรองในประเทศไทย คือ สูตรอาหารทางหลอดเลือดดำมาตรฐานสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดที่กำหนดโดยสาขาวิชาทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล โดยอาศัยแนวทางของ ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN ดังที่กล่าวมาข้างต้น ซึ่งเลือกเฉพาะส่วนประกอบของสารอาหารที่จำเป็น ไม่มีปัญหาความคงตัวสามารถใช้ได้กับทารกเกิดก่อนกำหนดได้ทั่วไป และแม้ว่าทารกแต่ละรายจะมีความต้องการสารอาหารที่แตกต่างกัน แต่ส่วนใหญ่จะสามารถทนต่อความผันแปรของสารอาหารที่อยู่ในสูตรได้

สารอาหารทางหลอดเลือดดำสูตรมาตรฐานสำรองดังกล่าว ในปริมาตร 100 มิลลิลิตร ประกอบด้วย

- Dextrose 50% in water 20 มิลลิลิตร
- Amino acid 10% 50 มิลลิลิตร
- Sterile water for injection 23.5 มิลลิลิตร
- Heparin 100 units/mL 0.5 มิลลิลิตร
- Calcium gluconate 10% 6 มิลลิลิตร

(เตรียมโดยเจ็องจาง heparin 5,000 units/mL ปริมาตร 1 มิลลิลิตร ด้วยสารละลายที่เข้ากันได้ จนได้ปริมาตรรวม 50 มิลลิลิตร)

หรือเมื่อคำนวณเป็นปริมาณสารสำคัญต่อสาร

อาหารทางหลอดเลือดดำสูตรมาตรฐานสำรองปริมาณ 100 มิลลิลิตร จะได้เป็นดังนี้ คือ

1. Dextrose 10 กรัม
2. Amino acid 5 กรัม
3. Calcium 1.4 มิลลิโมล
4. Heparin 50 หน่วย (IU)

โดยงานผลิตยา ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ได้กำหนดขั้นตอนการเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำสูตรมาตรฐานสำรองดังกล่าว ดังนี้

1. ผู้เตรียมนำขวด sterile water for injection 100 มิลลิลิตร มาดูตสารละลายออกจนหมด เพื่อใช้เป็นขวดเปล่าสำหรับบรรจุ parenteral nutrition stock for preterm infants (เนื่องจากโดยทั่วไปสารละลายสำหรับฉีดมักบรรจุปริมาณเกินจากที่ระบุไว้เล็กน้อย การดูตปริมาณสารละลายออกจนหมดก่อนค่อยเริ่มเตรียมจึงเป็นการลดความคลาดเคลื่อนของปริมาณผลิตภัณฑ์สุดท้ายได้)

2. ผู้เตรียมใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ (aseptic technique) ภายใต้ laminar air flow ภายใน cleanroom เติมสารตามลำดับการผสม (order of mixing) เริ่มจาก

- dextrose 50% in water ปริมาตร 20 มิลลิลิตร
- amino acid 10% ปริมาตร 50 มิลลิลิตร
- sterile water for injection ปริมาตร 23.5 มิลลิลิตร
- heparin 100 units/mL ปริมาตร 0.5 มิลลิลิตร
- calcium gluconate 10% ปริมาตร 6 มิลลิลิตร

โดยภายหลังเติมสารแต่ละรายการให้เขย่าให้เข้ากันก่อน เติมสารรายการถัดไป

3. ตัดฉลากระบุปริมาณสารสำคัญ วิธีการเก็บรักษา วันที่ผลิต และวันที่ควรใช้ก่อน (เนื่องจากสารอาหารทางหลอดเลือดดำจัดเป็นผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่มี

ความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนเชื้อจุลชีพในระดับปานกลาง ดังนั้น สามารถเก็บรักษาไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และกำหนดวันที่ควรใช้ก่อนไม่เกิน 9 วันหลังเตรียม)<sup>25</sup>

เมื่องานผลิตยาเตรียม parenteral nutrition stock for preterm infants เรียบร้อยแล้ว หอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิดจะเบิกไปเก็บรักษาไว้ในตู้เย็นภายในหอผู้ป่วยกรณีที่มีทารกเกิดนอกเวลาทำการและมีข้อบ่งชี้ แพทย์สามารถพิจารณาสั่งใช้ parenteral nutrition stock for preterm infants ได้ทันที

สำหรับการบริหารสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่สำรองไว้ไปบริหารให้แก่ทารกนั้น พยาบาลวิชาชีพประจำหอผู้ป่วยจะคำนวณปริมาณสารน้ำในอัตรา 60 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/วัน เพื่อให้ได้ปริมาณสารอาหารโดยประมาณ คือ กลูโคส 5.9 กรัม/กิโลกรัม/วัน (อัตราการให้กลูโคส 4.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/นาที่) กรดอะมิโน 3 กรัม/กิโลกรัม/วัน และแคลเซียม 0.9 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน โดยอาจมีการให้ร่วมกับวิตามินซีและวิตามินอี และเติมวิตามินและแร่ธาตุตามคำสั่งแพทย์ร่วมด้วย จากนั้นในวันถัดไป แพทย์สามารถสั่งเตรียมสารอาหารทางหลอดเลือดดำเฉพาะรายเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารตรงกับความต้องการต่อไป

### บทสรุป

ทารกเกิดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยเป็นปัญหาในระบบสาธารณสุขทั้งของประเทศไทยและทั่วโลก การที่โรงพยาบาลมีสูตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำสำรองไว้สำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดจะเป็นเครื่องมือที่สามารถช่วยให้ทารกกลุ่มนี้สามารถเจริญเติบโตและมีพัฒนาการใกล้เคียงกับทารกทั่วไป ลดปัญหาสุขภาพในระยะยาวได้

### เอกสารอ้างอิง

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C,

Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. Vaccine. 2016;34(49):6047-56.

3. พิมพ์รัตน์ ไทยธรรมยานนท์. การดูแลทารกแรกเกิดก่อน

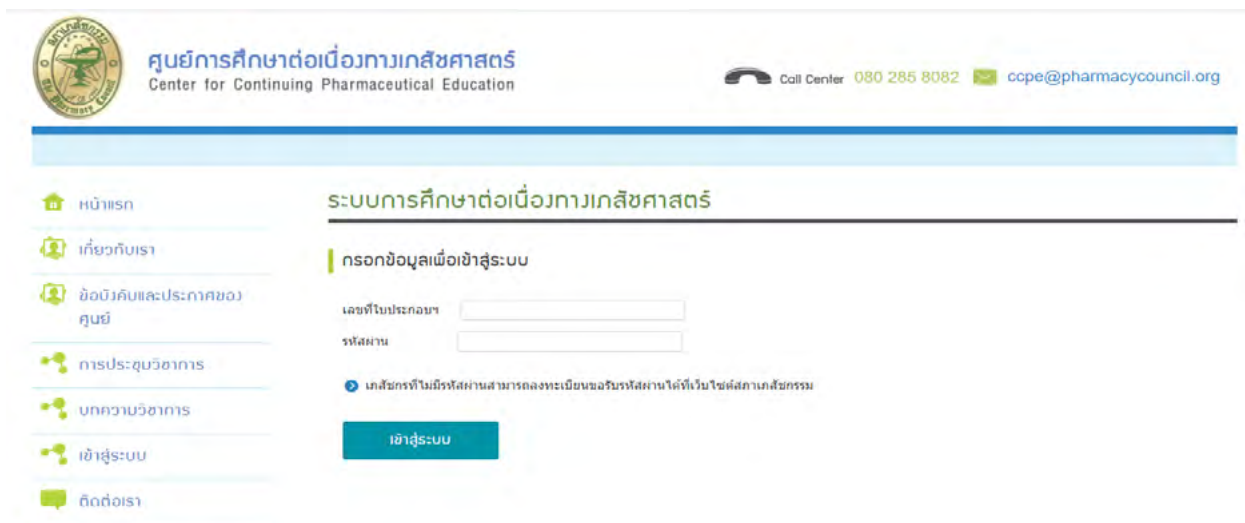
- กำหนดและทารกน้ำหนักตัวน้อย [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 5 พฤษภาคม 2563]. สืบค้นจาก: <http://www.thaipediatrics.org/pages/Doctor/Detail/44/185>.
4. กรมอนามัย. รายงานประจำปี กรมอนามัย 2562. นนทบุรี: กลุ่มประเมินผลและนิเทศติดตาม กองแผนงาน กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข; ธันวาคม 2562.
  5. เกรียงศักดิ์ จีระแพทย์. ทารกน้ำหนักตัวน้อย [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 5 พฤษภาคม 2563]. สืบค้นจาก: <https://www.si.mahidol.ac.th>.
  6. Ho MY, Yen YH. Trend of nutritional support in preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(5):365-70.
  7. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, Nomayo A, Goulet O, Iacobelli S, et al.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2344-53.
  8. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
  9. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) definition of terms, style, and conventions used in ASPEN board of directors-approved documents [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: [http://www.nutritioncare.org/about\\_clinical\\_nutrition/what\\_is\\_parenteral\\_nutrition/](http://www.nutritioncare.org/about_clinical_nutrition/what_is_parenteral_nutrition/).
  10. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal parenteral nutrition [Internet]: NICE; 2020 Feb 26 [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154/resources/neonatal-parenteral-nutrition-pdf-66141840283333>.
  11. Bolisetty S, Osborn D, Schindler T, Sinn J, Deshpande G, Wong CS, et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations - Australasian neonatal parenteral nutrition consensus update 2017. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):59.
  12. Türkyılmaz C, Bilgen H, Kültürsay N. Turkish Neonatal Society guideline on parenteral nutrition in preterm infants. *Turk Pediatr Ars.* 2018;53(Suppl 1):S119-S127.
  13. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2309-14.
  14. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2337-43.
  15. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2315-23.
  16. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, Molgaard C, Picaud JC, Senterre T; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2360-5.
  17. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-36.
  18. Bronsky J, Campoy C, Braegger C; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2366-78.
  19. Domellöf M, Szitanyi P, Simchowicz V, Franz A, Mimouni F; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clin Nutr.*

- 2018;37(6 Pt B):2354-9.
20. Kolaček S, Puntis JW, Hojsak I; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2379-91.
21. Pereira-da-Silva L, Pissarra S, Alexandrino AM, Malheiro L, Macedo I, Cardoso M, et al. Guidelines for neonatal parenteral nutrition: 2019 update by the Portuguese Neonatal Society. part I. general aspects, energy, and macronutrients. *Port J Pediatr.* 2019;50:209-19.
22. Riskin A, Picaud JC, Shamir R; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2409-17.
23. Pereira-da-Silva L, Pissarra S, Alexandrino AM, Malheiro L, Macedo I, Cardoso M, et al. Guidelines for neonatal parenteral nutrition: 2019 update by the Portuguese Neonatal Society. part II. micronutrients, ready-to-use solutions and particular conditions. *Port J Pediatr.* 2019;50:220-31.
24. UCSF Children's Hospital. Intensive care nursery house staff manual: neonatal parenteral nutrition [Internet]. San Francisco: UCSF Benioff Children's Hospital; 2006 [cited 2020 May 5]. Available from: [https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/47\\_TPN.pdf](https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/47_TPN.pdf).
25. The United States Pharmacopeial Convention. USP general chapter <797> pharmaceutical compounding—sterile preparations [Internet]. Rockville: USP42-NF37; 2019 May 1 [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.usp.org/compounding/general-chapter-797>.

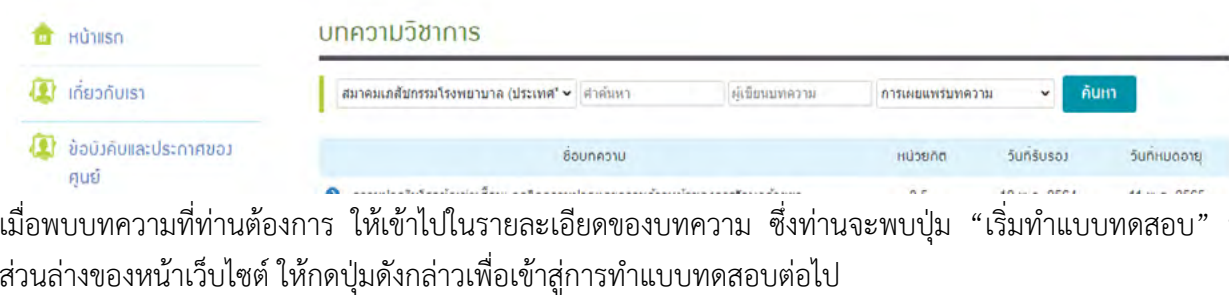
## คำชี้แจง

### การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

1. ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)  
สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>
2. ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่  
เว็บไซต์ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม [www.ccpe.pharmacycouncil.org](http://www.ccpe.pharmacycouncil.org) โดยระบุเลขที่ใบ  
ประกอบวิชาชีพ และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์  
การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



3. ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์



