

ความชุกและภาวะเสี่ยงในการเกิดภาวะ methotrexate-induced liver injury
ของคนไข้สะเก็ดเงินในโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี
Prevalence and Risk Factors of Methotrexate-Induced Liver Injury in
Psoriasis Patients at Phaholpolpayuhasena Hospital, Kanchanaburi Province

ศรัณยา ศรีวาราสาน์ พ.บ.^{1*}
Saranya Srivarasat, MD.^{1*}

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี 71000

¹Department of internal medicine, Phaholpolpayuhasena Hospital, Kanchanaburi Province 71000

*ผู้ให้การติดต่อ (corresponding author): bellsaranya1992@gmail.com

Received: 8 December 2025

Revised: 6 April 2026

Accepted: 10 April 2026

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของภาวะตับเป็นพิษจากยาเมโธเทรกเซท (methotrexate-induced liver injury, MTX-DILI) และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาเมโธเทรกเซทที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง โดยทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาเมโธเทรกเซท ระหว่างเดือนตุลาคม 2566 ถึงกันยายน 2567 จำนวน 115 ราย เลือกตัวอย่างโดยการสุ่มแบบง่าย เก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิก พฤติกรรมสุขภาพ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา และการวิเคราะห์ถดถอยแบบลอจิสติกพหุคูณ

ผลการวิจัย: พบความชุกของ MTX-DILI เท่ากับ ร้อยละ 5.22 (6 ราย) ปริมาณสะสมของยาเมโธเทรกเซทมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MTX-DILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสะสมในระดับต่ำ (≤ 1.5 กรัม) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในระดับสูง (≥ 3.5 กรัม) มีความเสี่ยงเป็น 6.21 เท่า (95% CI: 1.01–38.2; $p=0.048$) การดื่มแอลกอฮอล์และการได้รับยาโพลีคไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.107$ และ $p=0.460$) แต่สั่งจ่ายยาโพลีคกลับมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างคลินิกที่ดูแล ($p<0.001$)

สรุปผล: ภาวะ MTX-DILI ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่โรงพยาบาลนี้ใกล้เคียงกับที่รายงานในวรรณกรรม และมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับระดับยาสะสม ซึ่งชี้ให้เห็นถึงความจำเป็นของการประเมินความเสี่ยงและเฝ้าระวังการทำงานตับในผู้ป่วยทุกรายตั้งแต่ออนเริ่มยาและติดตามต่อเนื่องโดยแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง

คำสำคัญ: ความชุก, ปัจจัยเสี่ยง, ภาวะตับเป็นพิษ, เมโธเทรกเซท, สะเก็ดเงิน

induced liver injury, MTX-DILI) ซึ่งอาจแสดงออกตั้งแต่การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ จนถึงขั้นตับอักเสบเรื้อรังพังผืดในตับและตับแข็ง จากการทบทวนวรรณกรรมพบได้ถึงร้อยละ 2–8 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทระยะยาวในโรคผิวหนังและข้ออักเสบ^(2,7-9)

ความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาเมโทเทรกเซทอาจเพิ่มขึ้นหากผู้ป่วยมีปัจจัยร่วม^(3,4) เช่น โรคอ้วน⁽⁵⁾ เบาหวาน การดื่มแอลกอฮอล์ หรือไขมันพอกตับ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)⁽⁶⁾ โดยเฉพาะในประชากรเอเชียที่มีแนวโน้มเกิดภาวะไขมันพอกตับได้แม้ในคนไม่อ้วน แม้จะมีการศึกษาภาวะนี้ในระดับสากล แต่ยังคงขาดข้อมูลเชิงระบบในบริบทของโรงพยาบาลระดับจังหวัดหรือโรงพยาบาลทั่วไป ซึ่งมีความแตกต่างทั้งด้านทรัพยากรและความหลากหลายของประชากรกลุ่มเป้าหมายโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี เป็นโรงพยาบาลประจำจังหวัดที่ให้บริการผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน โดยใช้ยาเมโทเทรกเซทเป็นยาหลักในการรักษา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาเฉพาะเจาะจงเกี่ยวกับความชุกของภาวะ MTX-DILI และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องในประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์

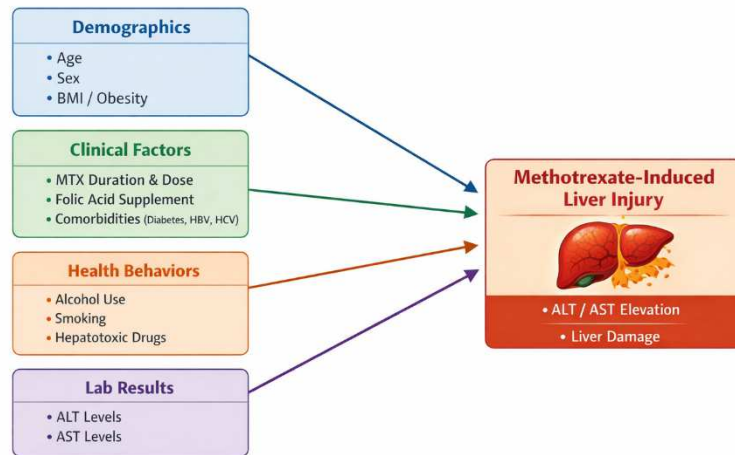
1. เพื่อศึกษาความชุกของภาวะ MTX-DILI และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ MTX-DILI ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี
2. เพื่อเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทระหว่างที่คลินิกผิวหนังและคลินิกอื่นในโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา

นิยามศัพท์

ภาวะ MTX-DILI ตามแนวทางของสมาคมโรคตับแห่งยุโรป (european association for the study of the liver, EASL)⁽¹⁰⁾ กำหนดเกณฑ์วินิจฉัยภาวะตับเป็นพิษจากยา (drug-induced liver injury, DILI) คือ ค่าเอนไซม์อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (alanine aminotransferase, ALT) มากกว่าหรือเท่ากับ 5 เท่าของค่าบนของช่วงปกติ หรือค่าเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase, ALP) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าบนของช่วงปกติ หรือค่า ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าบนของช่วงปกติ ร่วมกับค่าบิลิรูบิน (bilirubin) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าบนของช่วงปกติ อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนข้อมูลย้อนหลังพบว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาส่วนใหญ่จะตรวจเฉพาะค่า ALT โดยไม่มีการตรวจค่าบิลิรูบินและค่า ALP ร่วมด้วย ดังนั้นเพื่อให้สามารถวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ MTX-DILI ได้ครบถ้วน ผู้วิจัยจึงกำหนดเกณฑ์วินิจฉัยเพิ่มเติมสำหรับการศึกษานี้ โดยจัดผู้ป่วยที่มีค่า ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าบนของช่วงปกติ และไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายภาวะตับอักเสบได้เป็นผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MTX-DILI

กรอบแนวคิดการวิจัย

ตัวแปรต้นแบ่งเป็น 4 ด้าน ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลทางคลินิก พฤติกรรมสุขภาพ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ส่วนตัวแปรตามคือภาวะ MTX-DILI (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง (retrospective analytical study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี ระหว่างเดือนตุลาคม 2566 ถึงเดือนกันยายน 2567 และได้รับยาเมโทเทรกเซต จำนวน 165 ราย

เลือกตัวอย่างจำนวน 115 ราย โดยการสุ่มแบบง่าย (simple random sampling) จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ เกณฑ์คัดเข้าคือ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยสะเก็ดเงินที่กำลังรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซต และเกณฑ์คัดออกคือ 1) ผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่กำลังตั้งครรภ์หรือมีโรคตับก่อนที่จะได้รับยาเมโทเทรกเซต 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามต่อเนื่องพบว่าเป็นโรคอื่น เช่น โรคผื่นผิวหนังอักเสบที่คล้ายผื่นสะเก็ดเงิน (psoriasiform dermatitis) โรคกลากที่ลำตัว (tinea corporis) และผื่นผิวหนังอักเสบอื่นที่ไม่ได้ระบุ (dermatitis, unspecified)

กำหนดขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรการประมาณค่าสัดส่วนของประชากรที่มีขนาดจำกัด (finite population proportion) แทนค่าสัดส่วนที่คาดการณ์ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมเท่ากับ $0.2377^{(7)}$ กำหนดระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($Z=1.96$) และค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้เท่ากับ 0.05 ได้ขนาดตัวอย่าง 104 ราย เมื่อกรณีข้อมูลไม่สมบูรณ์ เช่น ข้อมูลขาดหายบางส่วน จึงเพิ่มขนาดตัวอย่างอีกร้อยละ 10 เป็น 115 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลสำหรับการทบทวนเวชระเบียน ซึ่งผู้วิจัยพัฒนาขึ้น ประกอบด้วย 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย 2) ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ การรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซท (ขนาดยาต่อสัปดาห์ ระยะเวลาการใช้ยา ปริมาณยาสะสม) การได้รับยาโฟลิกแอซิดเสริม โรคร่วม (โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี) 3) พฤติกรรมสุขภาพ ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ การใช้ยาาร่วมที่มีผลต่อดับ 4) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยสืบค้นรายชื่อผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยโรคสะกัดเงิน จากระบบสารสนเทศโรงพยาบาล โดยใช้รหัส ICD-10 ได้แก่ L40.0, L40.1, L40.2, L40.3, L40.4, L40.5, L40.8 และ L40.9 ระหว่างเดือน ตุลาคม 2566 ถึงเดือนกันยายน 2567 สุ่มตัวอย่างตามวิธีที่กำหนดแล้วจึงทบทวนเวชระเบียนของกลุ่มตัวอย่าง

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา รายงานเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และพิสัยควอไทล์

วิเคราะห์ความชุกของภาวะ MTX-DILI โดยคำนวณสัดส่วนระหว่างจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MTX-DILI กับจำนวนผู้ป่วยโรคสะกัดเงินทั้งหมดที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทในช่วงเวลาที่กำหนด รายงานเป็นร้อยละ

วิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ MTX-DILI ในการวิเคราะห์สองตัวแปรใช้การทดสอบแมนน์-วิตนีย์ยู (Mann-Whitney test) และการทดสอบของฟิชเชอร์ (Fisher's exact test) ในวิเคราะห์หลายตัวแปรใช้ การวิเคราะห์ถดถอยแบบลอจิสติกพหุคูณ (multiple logistic regression analysis) รายงานเป็น adjusted odds ratio (adjOR) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (p-value) <0.05

จริยธรรมวิจัย

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาล พหลพลพยุหเสนา จังหวัดกาญจนบุรี เอกสารรับรองเลขที่ 2025-21 (วันที่รับรอง 9 มิถุนายน 2568)

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง จากการศึกษาผู้ป่วยโรคสะกัดเงินที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทจำนวน 115 ราย มีอายุเฉลี่ย 52.92 ปี (SD=17.39) เป็นเพศชาย 62 ราย (ร้อยละ 53.9) และเพศหญิง 53 ราย (ร้อยละ 46.1) ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.32 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (SD=4.78) ส่วนใหญ่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ 82 ราย (ร้อยละ 71.3) และไม่สูบบุหรี่ 81 ราย (ร้อยละ 70.4) (ตารางที่ 1)

ความชุกของภาวะ MTX-DILI พบผู้ป่วยที่มีภาวะ MTX-DILI 6 ราย (ร้อยละ 5.22)

ตารางที่ 1 ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและการเกิดภาวะตับเป็นพิษจากยาเมโธเทรกเซท (n=115)

Table 1. Characteristics of Sample and Methotrexate-induced Liver Injury (MTX-DILI)

Characteristics	Total (n=115)		MTX-DILI (n=6)		No MTX-DILI (n=109)		p-value
	No.	%	No.	%	No.	%	
Total	115	100	6	5.2			-
Age (yr),	52.0		58.0		52.0		0.525 ^a
Median (Q1–Q3)	(39.5–63.5)		(53.8–63.8)		(39.0–63.0)		
Sex							
Male	62	53.9	3	50	59	54.1	1.000 ^b
Female	53	46.1	3	50	50	45.9	
BMI (kg/m²),	23.5		24.7		23.4		0.576 ^a
Median (Q1–Q3)	(21.2–26.9)		(23.5–25.9)		(20.7–27.2)		
Comorbidities							
Diabetes mellitus (DM)	9	7.8	0	0	9	8.3	1.000 ^b
Hypertension (HT)	18	15.7	1	16.7	17	15.6	1.000 ^b
Dyslipidemia (DLP)	14	12.2	1	16.7	13	11.9	0.550 ^b
Obesity (BMI ≥25 kg/m ²)	44	38.3	2	33.3	42	38.5	1.000 ^b
Hepatitis B/C	0	0	0	0	0	0	-
Alcohol drinking							
Yes	16	13.9	2	33.3	14	12.8	0.124 ^b
No	82	71.3	2	33.3	80	73.4	
NA	17	14.8	2	33.3	15	13.8	
Smoking							
Yes	17	14.8	0	0	17	15.6	1.000 ^b
No	81	70.4	4	66.7	77	70.6	
NA	17	14.8	2	33.3	15	13.8	
Cumulative MTX dose (g),	27.5		195.0		2.8		0.442 ^a
Median (Q1–Q3)	(0.0–862.5)		(105.0–255.0)		(0.0–902.5)		
Low (≤1.5 g)	51	44.3	1	16.7	50	45.9	
Moderate (1.5–3.5 g)	5	4.3	0	0	5	4.6	
High (>3.5 g)	58	50.4	5	83.3	53	48.6	
Folic acid supplementation							
Yes	49	42.6	2	33.3	47	43.1	0.698 ^b
No	65	56.5	4	66.7	61	56	

ตารางที่ 1 ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างและการเกิดภาวะตับเป็นพิษจากยาเมโธเทรกเซท (n=115) (ต่อ)

Table 1. Characteristics of Sample and Methotrexate-induced Liver Injury (MTX-DILI) (continue)

Characteristics	Total (n=115)		MTX-DILI (n=6)		No MTX-DILI (n=109)		p-value
	No.	%	No.	%	No.	%	
Clinic type							
Dermatology clinic	48	41.7	2	33.3	46	42.2	1.000 ^b
Other clinics	67	58.3	4	66.7	63	57.8	

Abbreviation: BMI, Body Mass Index; MTX, Methotrexate; NA, not applicable.

^aAnalyzed with Mann-Whitney U test ^bAnalyzed with Fisher's Exact Test

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ MTX-DILI จากการวิเคราะห์หลายตัวแปร พบว่า ปริมาณยาสะสมของยาเมโธเทรกเซทมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MTX-DILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสะสมในระดับต่ำ (≤ 1.5 กรัม) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในระดับสูง (≥ 3.51 กรัม) มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (aOR=6.21, 95% CI: 1.01–38.2, p=0.048) (ตารางที่ 1) ส่วนการดื่มแอลกอฮอล์ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเกิด MTX-DILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.09) แม้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์และกลุ่มที่ไม่มีข้อมูลประวัติการดื่มจะมีแนวโน้มการเกิด DILI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ดื่ม (ร้อยละ 12 เทียบกับ ร้อยละ 2) แต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) สำหรับการไม่ได้รับยาโฟลิก พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงเช่นกัน (aOR=1.89) แต่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.46)

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาโฟลิก พบคนไข้กลุ่มนี้จากการดูแลจากคลินิกอื่นถึง 48 ราย ขณะที่เพียง 5 ราย ที่ได้รับการดูแลจากคลินิกผิวหนัง ความแตกต่างของสัดส่วนการได้รับยาโฟลิกระหว่างคลินิกทั้งสองประเภทยังมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างมาก ซึ่งบ่งชี้ว่าการได้รับยาโฟลิกมีความสัมพันธ์กับประเภทคลินิกที่ให้การรักษาอย่างมีนัยสำคัญ (p<0.001)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะตับเป็นพิษจากยาเมโธเทรกเซทในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (n=115)

Table 2. Factors associated with methotrexate-induced hepatotoxicity in patients with psoriasis (n=115)

Factors	Adjusted Odds Ratio	95% CI	p-value
Alcohol drinking	4.72	0.60–36.94	0.140
Cumulative MTX dose			
Low (≤ 1.5 g)	1.00	reference	-
Moderate (1.5–3.5 g)	2.85	0.42–19.40	0.280
High (> 3.5 g)	6.21	1.01–38.20	0.048
Folic acid supplementation	1.89	0.35–10.20	0.460

Abbreviation: MTX, Methotrexate.

อภิปราย

การศึกษานี้พบความชุกของภาวะ MTX-DILI ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินสอดคล้องกับอุบัติการณ์ที่รายงานในวรรณกรรมทางการแพทย์ ซึ่งอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 2–8 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทระยะยาวในโรคผิวหนังและข้ออักเสบ⁽⁷⁻⁹⁾ การศึกษาของผู้วิจัยพบอัตราการเกิดภาวะ MTX-DILI ที่ร้อยละ 5.22 อย่างไรก็ตามเมื่อเก็บข้อมูลจริง ผู้วิจัยพบการระบุรหัส ICD-10 ผิดถึงร้อยละ 10.43 ซึ่งสาเหตุเกิดจากการวินิจฉัยผิดโดยแพทย์ทั่วไปและแพทย์อายุรกรรมรหัส ICD-10 ที่ถูกต้องของผู้ป่วยดังกล่าวคือ ผื่นแพ้สัมผัส (contact dermatitis) โรคไฟโทริเอซิส รูบรา พิลาลิส (pityriasis rubra pilaris) โรคกลากที่ลำตัว (tinea corporis) และ ผื่นผิวหนังอักเสบอื่นที่ไม่ได้ระบุ (dermatitis, unspecified)

ระดับยาสะสมของยาเมโทเทรกเซทจากการทบทวนวรรณกรรมค้นพบว่า ระดับยาสะสมที่เคยถูกใช้เป็นตัวชี้วัดความเสี่ยงของตับอักเสบจากยาเมโทเทรกเซทในอดีต ไม่ใช่ปัจจัยเดียวในการเกิดพังผืดที่ตับ โดยความเสี่ยงสูงมักเกิดร่วมกับภาวะอ้วน NAFLD และการใช้แอลกอฮอล์ ในอดีตมีงานวิจัยที่รายงานความสัมพันธ์ของระดับยาสะสมที่มากกว่า 1.5–4 กรัม จะเพิ่มความเสี่ยงพังผืดตับโดยเฉพาะในผู้ป่วยอ้วน^(8,19) อย่างไรก็ตามงานวิจัยล่าสุดชี้ว่า ระดับยาสะสมไม่ได้ทำนายความเสี่ยงได้ดีเท่าปัจจัยด้านเมตาบอลิกและภาวะ NAFLD และเสนอว่าการใช้คะแนนพิจารณาพังผืดตับ (non-invasive liver fibrosis scores) อาจเหมาะสมกว่า^(9,11) ผลการศึกษาของผู้วิจัยพบว่า ปริมาณยาสะสมของยาเมโทเทรกเซทที่ระดับสูง (≥ 3.5 กรัม) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MTX-DILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสะสมในระดับต่ำ (≤ 1.5 กรัม) แต่อย่างไรก็ดี ผู้วิจัยพบว่าปริมาณยาสะสมน้อยที่สุด คือ 80 มิลลิกรัม ก็สามารถทำให้เกิดตับอักเสบได้ อย่างไรก็ตามในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ค่อนข้างกว้าง แสดงให้เห็นว่าขนาดกลุ่มตัวอย่างน้อยจึงอาจส่งผลต่อการแปลผล ซึ่งควรมีการเก็บข้อมูลในระยะยาวจากข้อมูลที่เก็บทั้งหมดจะเห็นว่าการประเมินผู้ป่วยก่อนรักษาทั้งในแง่เมตาบอลิกและประเมินคะแนนที่ควรเฝ้าระวังภาวะพังผืดตับ เช่น คะแนน Fibrosis-4 (FIB-4) ในผู้ป่วยทุกรายรวมถึงการติดตามอย่างเป็นระบบจึงยังเป็นสิ่งสำคัญเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนนี้

การตีเมแอลกอฮอล์ในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน ยาเมโทเทรกเซทเป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดต้านโฟเลต (antifolate) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) ทำให้ยับยั้งการสร้างเบสพิวรีน (purine) และไพริมิดีน (pyrimidine) และชะลอการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ผื่นสะเก็ดเงินสงบ⁽¹¹⁻¹²⁾ ส่วนภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์เกิดจากการที่เอทานอลถูกเมแทบอลิซึมเกิดอะเซทัลดีไฮด์ (acetaldehyde) และอนุมูลอิสระออกซิเจนที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา (reactive oxygen species, ROS) ให้เซลล์ตับเกิดการบาดเจ็บและตายเพิ่มขึ้น^(13,14) ขณะที่อะเซทัลดีไฮด์และ ROS ยังกระตุ้นเซลล์ตับให้เกิดพังผืด⁽¹⁵⁾ ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากกลไกการเป็นพิษของตับ ทั้งแอลกอฮอล์และยาเมโทเทรกเซทต่างมีกลไกทำให้เกิดพังผืดในตับคาบเกี่ยวกัน แม้การวิจัยนี้จะไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างการตีเมแอลกอฮอล์กับการเกิดภาวะตับเป็นพิษจากยาแต่มีแนวโน้มว่าผู้ที่ตีเมหรือไม่มีข้อมูลการตีเมจะมีอุบัติการณ์สูงกว่าสอดคล้องกับงานก่อนหน้าที่ชี้ว่าแอลกอฮอล์อาจเพิ่มความเสี่ยงแต่ไม่ใช่ปัจจัยทำนายหลักเมื่อปรับปัจจัยอื่นร่วมด้วย⁽¹¹⁾

แต่อย่างไรก็ดีงานวิจัยนี้มีข้อจำกัดทั้งขนาดตัวอย่างที่น้อย รวมถึงไม่ได้คำนวณจำนวนตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องจึงทำให้ผลการเก็บข้อมูลออกมามีลักษณะดังนี้

การให้ยาโพลีเอสเตอร์ การให้ยาโพลีเอสเตอร์เป็นมาตรฐานร่วมกับยาเมโทเทรกเซทเพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากการได้รับยาเมโทเทรกเซทเนื่องจากยาเมโทเทรกเซทด้านการใช้โพลีเอสเตอร์ภายในเซลล์ การให้ยาโพลีเอสเตอร์จึงช่วยเสริมวงจรโพลีเอสเตอร์และยับยั้งการสะสมของ MTX polyglutamate ที่ตับ งานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า ยาโพลีเอสเตอร์สามารถลดอุบัติการณ์เป็นพิษของตับได้ราวร้อยละ 50 โดยไม่ลดประสิทธิภาพทางคลินิกของยาเมโทเทรกเซท^(16,17) แนวทางเวชปฏิบัติจึงแนะนำให้ใช้ยาโพลีเอสเตอร์ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท เพื่อป้องกันภาวะตับเป็นพิษจากยาและลดอาการคลื่นไส้จากยาเมโทเทรกเซท⁽¹⁷⁾ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้พบว่ามีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงเช่นกัน (aOR=1.89) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.46$) อย่างไรก็ตามข้อมูลเพิ่มเติมที่ได้จากการเก็บวิจัยในครั้งนี้คือแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นหรือแม้แต่กระทั่งแพทย์อายุรกรรมเอง มีแนวโน้มสั่งยาโพลีเอสเตอร์ในคนไข้ที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทตั้งนั้นผู้ป่วยสะกดเงินที่ได้รับยาเมโทเทรกเซททุกคนควรได้พบแพทย์เฉพาะทางผิวหนัง เพื่อให้การรักษาที่มีประสิทธิภาพและลดผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาเมโทเทรกเซทและควรใช้ระบบสั่งการรักษาด้วยคอมพิวเตอร์ (computerized provider order entry, CPOE) เพื่อเตือนการสั่งยาโพลีเอสเตอร์กับยาเมโทเทรกเซทเสมอเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

ข้อจำกัดการวิจัย

1. รูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้ข้อมูลบางรายการไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะผลการตรวจการทำงานของตับในบางช่วงเวลา ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติการสูบบุหรี่ในผู้ป่วยบางราย ซึ่งอาจส่งผลให้การประเมินปัจจัยเสี่ยงมีความคลาดเคลื่อน
2. ผู้ป่วยทุกรายไม่ได้รับการประเมินภาวะพังผืดของตับ (hepatic fibrosis) ทั้งก่อนเริ่มการรักษาและระหว่างการติดตาม จึงทำให้ไม่สามารถประเมินระดับความเสียหายของตับในระยะยาวได้อย่างครบถ้วน
3. ผู้ป่วยบางรายที่อาศัยในอำเภอนอกเขตอำเภอเมืองกาญจนบุรี อาจได้รับยาอื่นที่มีผลต่อตับจากสถานพยาบาลอื่น โดยไม่ปรากฏในเวชระเบียน ทำให้ไม่สามารถควบคุมตัวแปรครั้งนี้ได้อย่างสมบูรณ์
4. ผู้ป่วยบางรายที่เคยได้รับการรักษาต่อเนืองที่โรงพยาบาลอื่นก่อนส่งต่อมายังคลินิกผิวหนังโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา ทำให้ข้อมูลปริมาณยาเมโทเทรกเซทสะสมที่บันทึกในเวชระเบียนอาจต่ำกว่าความเป็นจริง ซึ่งอาจส่งผลต่อการจัดกลุ่มระดับยาสะสมและการตีความความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับเป็นพิษได้

สรุปผล

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคสะกดเงินของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา จำนวน 115 ราย พบว่าอัตราความชุกของภาวะพิษต่อตับอยู่ที่ร้อยละ 5.22 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องพบว่าปริมาณสะสมของยาเมโทเทรกเซท มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MTX-DILI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยาสะสมเพียง 80 มก. ก็สามารถเกิดตับอักเสบได้ การดื่มแอลกอฮอล์ไม่มีความสัมพันธ์

อย่างมีนัยสำคัญกับการเกิดภาวะ MTX-DILI แม้กลุ่มที่ดื่มจะมีแนวโน้มการเกิด DILI สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ดื่ม นอกจากนี้พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในสัดส่วนการได้รับยาโพลีคเสริมขึ้นอยู่กับประเภทคลินิกที่ดูแล ปัจจัยที่เกี่ยวข้องอื่น ๆ คือการได้รับยาโพลีคและการดูแลโดยคลินิกเฉพาะทางน่าจะมึบทบาทสำคัญต่อการลดอัตราการเกิดภาวะ MTX-DILI

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

1. กลุ่มงานอายุรกรรมควรจัดตั้งคลินิกเฉพาะโรคสะกัดเงินโดยแพทย์ผิวหนังที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา โดยมีการประเมินปัจจัยด้านเมตาบอลิก (metabolic) ภาวะ NAFLD และคะแนน FIB-4 ในผู้ป่วยทุกราย ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา
2. แพทย์ผิวหนังและแพทย์อายุรกรรมควรจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ (clinical practice guideline, CPG) สำหรับการใช้อยาเมโทเทรกเซทเพื่อความปลอดภัยของคนไข้และนำ CPG นี้ไปใช้ในโรงพยาบาลชุมชนที่มีแพทย์อายุรกรรมด้วย
3. ผู้พัฒนาระบบปฏิบัติการของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาควรจัดทำระบบสั่งการรักษาด้วยคอมพิวเตอร์ เพื่อเตือนการสั่งยาโพลีคคู่กับยาเมโทเทรกเซทเสมอเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย
4. แพทย์ผิวหนังควรประสานเครือข่ายระบบการส่งต่อกลับในโรงพยาบาลชุมชนอื่นที่มีแพทย์อายุรกรรม เพื่อลดการแออัดของผู้ป่วยสะกัดเงินที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาและลดการเดินทางของผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลจังหวัด

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อเก็บข้อมูลการทำงานของตับ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การประเมินภาวะไขมันพอกตับ และปริมาณยาสะสมอย่างครบถ้วนและเป็นระบบ
2. ควรคำนวณขนาดตัวอย่างให้เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องเช่น การดื่มแอลกอฮอล์
3. ควรมีการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวมากกว่า 1 ปี และเพิ่มข้อมูลการประเมินตับอักเสบด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์หรือไฟโบรสแกน (fibroscan) เพื่อติดตามภาวะพังผืดในตับจากยาเมโทเทรกเซท

เอกสารอ้างอิง

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and management of Psoriasis and associated comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377–85. doi: 10.1038/jid.2012.339
2. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1017–25.

