

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซทระยะยาว ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

Risk of Advanced Liver Fibrosis Associated with Long-term Methotrexate Therapy in Psoriatic Patients at Sawanpracharak hospital.

รัตติกกร ถึงสุข, พ.บ.

Rattikorn Thungsuk, M.D.,M.Sc

Abstract

Background: Methotrexate-associated liver fibrosis is a well-established concern. Nonetheless, several studies stated that methotrexate is not the main culprit of liver fibrosis, but other risk factors including comorbid diseases such as diabetes, hypertension, and hyperlipidemia were identified as potential contributors. Nowadays transient elastography (TE) is becoming widely used since it is non-invasive, repeatable, and affordable. This study aimed to provide the association between advanced liver fibrosis evaluated by TE and previously mentioned risk factors in psoriatic patients with long-term methotrexate therapy for more than 6 months.

Methods: A single-center cross-sectional study was conducted between January 2020 to December 2022 at Sawanpracharak Hospital, Thailand. There were 272 psoriatic patients receiving methotrexate during this period. The patient characteristics and risk factors were analyzed. Advance-stage liver fibrosis was defined by TE \geq 7.9 kPa.

Results: A total of 272 patients were included, out of which 59 patients exhibited advanced liver fibrosis. Within this group, there was a significant of having a Body Mass Index (BMI) \geq 30 (44.1% vs. 14.6%, p -value

<0.01), hypertension (59.3% vs. 23.9%, p -value <0.01), hyperlipidemia (40.7% vs. 23.5%, p -value <0.01), diabetes mellitus (32.2% vs. 9.4%, p -value <0.01). However, factors such as the cumulative dose and duration of methotrexate use, gender, viral hepatitis infection, and alcohol consumption did not show a significant association with advanced liver fibrosis. According to multivariable analysis, BMI \geq 30, hypertension, and diabetes mellitus were significant risk factors (Adjusted OR = 5.51, 3.32, and 3.02 respectively, p -value <0.01)

Conclusion: In this study, the cumulative dose and duration of methotrexate use were not significantly associated with advanced liver fibrosis in psoriasis patients. However other risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, and morbid obesity played a major role in causing advanced liver fibrosis in this group. Transient elastography is recommended before methotrexate therapy, especially among patients with hypertension, diabetes mellitus, and BMI \geq 30. However, larger participant studies may required to confirm our results.

Keywords: advanced liver fibrosis, methotrexate, psoriasis, transient elastography

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: เป็นที่ทราบกันดีว่ายาเมโธเทรกเซท (Methotrexate) มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาพบว่ายาเมโธเทรกเซท อาจไม่ใช่ปัจจัยหลักของการเกิดพังผืดตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ โดยเฉพาะโรคประจำตัวของผู้ป่วย ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ที่ส่งผลให้เกิดภาวะพังผืดในตับ ในปัจจุบันเราสามารถตรวจพังผืดตับ ด้วยวิธี Transient Elastography (TE) ซึ่งเป็นการตรวจแบบใหม่ สะดวกปลอดภัย ทำซ้ำได้ ในราคาที่เหมาะสม และมีความแม่นยำสูง การศึกษา

วันที่รับ (received) 1 มกราคม 2567

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 13 มีนาคม 2567

วันที่ตอบรับ (accepted) 19 มีนาคม 2567

Published online ahead of print 25 มีนาคม 2567

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Department of Medicine, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: รัตติกกร ถึงสุข

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: rchanatri@hotmail.com

doi:

จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของพังผืดในตับ ระยะเวลาของโรคที่เกิดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซท

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบตัดขวางดำเนินการ ระหว่างเดือนมกราคม 2563 ถึงเดือนธันวาคม 2565 ที่โรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์ ขณะทำการศึกษามีผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซทระยะยาวมากกว่า 6 เดือนทั้งสิ้น 272 ราย โดยวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะผู้ป่วยและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง และกำหนดค่า TE ≥ 7.9 kPa. เป็นภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง

ผลการศึกษา: จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 272 ราย โดยผู้ป่วย 59 ราย มีภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง พบว่าปัจจัยดังต่อไปนี้ ได้แก่ ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป (ร้อยละ 44.1 เทียบกับ ร้อยละ 14.6, p -value $<$ 0.01) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 59.3 เทียบกับ ร้อยละ 23.9, p -value $<$ 0.01) ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 40.7 เทียบกับ ร้อยละ 23.5, p -value $<$ 0.01) และโรคเบาหวาน (ร้อยละ 32.2 เทียบกับ ร้อยละ 9.4, p -value $<$ 0.01) สัมพันธ์กับ กลุ่มที่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่ ขนาดยาสะสม และระยะเวลาของการใช้ยาเมโธเทรกเซท เพศ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรวมถึงการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ กลับไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง และจากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร พบว่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป ความดันโลหิตสูง และเบาหวาน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญ (Adjusted OR = 5.51, 3.32 และ 3.02 ตามลำดับ, p -value $<$ 0.01)

สรุป: ในการศึกษาครั้งนี้ ขนาดยาสะสม และระยะเวลาของการใช้ยาเมโธเทรกเซท ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน อย่างไรก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคอ้วน มีบทบาทสำคัญในการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยแนะนำให้ตรวจพังผืดในตับด้วยวิธี Transient Elastography ก่อนการรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซท (Methotrexate) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และโรคอ้วนที่มีค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป อย่างไรก็ตามอาจต้องการศึกษาที่มีประชากรมากกว่าเพื่อยืนยันผลการศึกษา

คำสำคัญ: พังผืดในตับ, ยาเมโธเทรกเซท, โรคสะเก็ดเงิน, วัดความยืดหยุ่นของตับ

บทนำ

โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของผิวหนังที่มีผลกระทบโดยตรงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ปัจจุบัน

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุการเกิดโรค ทราบเพียงว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน และปัจจัยภายนอก กระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังเร็วผิดปกติ¹ ความชุกของโรคสะเก็ดเงินพบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากร² เกิดได้ทุกวัยทั้งเพศชายและหญิง อาจพบมีความผิดปกติของข้อร่วมด้วย ทั้งข้อขนาดเล็กและข้อขนาดใหญ่ แบบข้อเดียวหรือหลายข้อก็ได้ ซึ่งหากปล่อยทิ้งไว้เรื้อรังจะส่งผลให้เกิดข้อผิดรูป การรักษาหลายอย่างขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรค ตั้งแต่ยาทาภายนอก ยาชนิดรับประทาน จนถึงการใช้ยาฉีดชีวโมเลกุล^{3, 4}

เมโธเทรกเซท (Methotrexate) เป็นยาต้านรูมาติกชนิดปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease modifying anti-rheumatic drug ;DMARDs) ที่ปัจจุบันมีการนำมาใช้ในการรักษาหลายโรค ทั้งโรคมะเร็ง และโรคทางออโตอิมมูน (Autoimmune) เช่น โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^{5, 6} และโรคสะเก็ดเงิน เป็นต้น ซึ่ง American College of Rheumatology (ACR) และ European League against Rheumatism (EULAR)⁷ มีคำแนะนำเรื่องการใช้ยาเมโธเทรกเซทเพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วย แม้ที่ผ่านมามีการใช้ยาเมโธเทรกเซทมานานมากกว่า 50 ปี ข้อกังวลเรื่องผลข้างเคียงของยา เช่น ภาวะปอดอักเสบ ภาวะไขมันในตับ รวมถึงภาวะพังผืดในตับ⁸ ยังคงเป็นปัญหาในเวชปฏิบัติ พบรายงานว่าการใช้ยาเมโธเทรกเซท ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน และมีปริมาณสะสมสูง โดยเฉพาะปริมาณยาสะสมตั้งแต่ 1,300-5,300 มิลลิกรัม สัมพันธ์กับอาการของโรคตับที่แย่งลง (Progressive disease) ร้อยละ 33 อีกทั้งผลข้างเคียงระยะยาว (Long-term side effects) ทำให้เกิดภาวะพังผืดในตับ ร้อยละ 5⁹ ซึ่งการเกิดพังผืดในตับไม่มีความสัมพันธ์กับค่าเอนไซม์ตับที่ผิดปกติ (Liver enzyme levels) หรือผลการตรวจอัลตราซาวด์ (Ultrasound) อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าปัจจัยเรื่องการใช้ยาเมโธเทรกเซทเพียงอย่างเดียว ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ¹⁰

ปัจจุบันมีคำแนะนำให้ตรวจติดตามการเกิดพังผืดในตับภายหลังการใช้ยาเมโธเทรกเซทเป็นระยะๆ ซึ่งการตรวจภาวะพังผืดในตับมีหลายวิธี ได้แก่ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan® จนถึงการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ (Liver biopsy) โดยวิธีที่เป็นมาตรฐานคือ การตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan® และการตรวจชิ้นเนื้อตับ อย่างไรก็ตาม การตรวจชิ้นเนื้อตับเป็นวิธีการตรวจชนิดรุกราน (Invasive procedure) และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการทำหัตถการได้ในขณะที่การตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan® เป็นวิธีการตรวจที่มีความปลอดภัย มีความแม่นยำสูง จึงเป็นที่ยอมรับในวงกว้าง¹¹ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เป็นโรงพยาบาลศูนย์แห่งเดียวในเขตสุขภาพที่ 3 ที่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วย

โรคสะเก็ดเงิน ทำให้มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเป็นจำนวนมาก และมีการใช้ยาเมโทเทรกเซทเพิ่มมากขึ้น อีกทั้งยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพังผืดในเนื้อตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทในระยะยาว จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทในระยะยาว
2. เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทในระยะยาว

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (Cross-sectional study) ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในคลินิกโรคข้อ และคลินิกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซทระยะยาว ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป และได้รับการตรวจพังผืดในตับ ระหว่างเดือน มกราคม 2563-ธันวาคม 2565 โดย การศึกษานี้ได้ ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในคนของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์เลขที่ COA. 1/2566

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา (Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมโทเทรกเซท ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป และได้รับการตรวจพังผืดในตับด้วยเครื่อง Fibroscan®

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) คือ 1. ผู้ป่วยมีโรคตับแข็งอยู่เดิม 2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตรวจพังผืดในเนื้อตับได้ 3. ผู้ป่วยมีภาวะท้องมาน (Ascites) 4. ผู้ป่วย ตั้งครรภ์ 5. ผู้ป่วยที่ได้รับยา Amiodarone, Tamoxifen

ตัวแปรที่ศึกษาได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท (Methotrexate) รวมทั้ง ปริมาณยาสะสม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ (Liver function test) และ เกร็ดเลือดรวมถึง การวัดความยืดหยุ่นของตับ (Transient Elastography: TE มีหน่วยเป็น กิโลปาสคาล: kPa) ด้วยเครื่อง Fibroscan® (Echosens, Paris, France) โดยพยาบาลที่ผ่านการรับรอง ซึ่ง จะทำการตรวจวัดทั้งหมด 10 ครั้ง และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Interquartile range) น้อยกว่า 30

นิยามค่าความยืดหยุ่นของตับ Transient Elastography (TE) ≥ 7 kPa คือ เริ่มมีพังผืดในตับ และ TE ≥ 7.9 kPa มีพังผืดในตับระยะรุนแรง (Advanced liver fibrosis) และ TE ≥ 14 kPa ถือว่ามีตับแข็ง (Liver cirrhosis) โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ

Atallah จากการตรวจชิ้นเนื้อพังผืดตับในคนไข้โรคตับคั่งไขมัน¹⁰

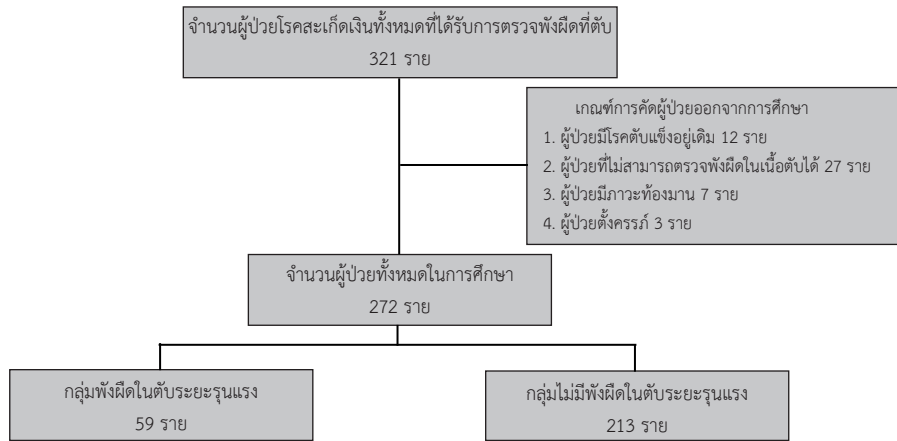
ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (Primary outcome): ความสัมพันธ์ของการใช้ยาเมโทเทรกเซทระยะยาวกับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

ผลลัพธ์รองของการศึกษาวิจัย (Secondary outcome) : ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ส่งผลต่อภาวะพังผืดในตับ ได้แก่ ค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index) ตั้งแต่ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนา ในการอธิบายลักษณะประชากร โดยนำเสนอเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าต่ำสุด-สูงสุด และใช้สถิติเชิงอนุมาน ในการศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิก ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงจากการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกน โดยใช้ Chi-square test, t-test และ Mann-Whitney U test รวมทั้งใช้ Logistic regression analysis ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง โดยเฉพาะปัจจัยที่สนใจศึกษา คือ ขนาดสะสมของยาเมโทเทรกเซท และระยะเวลาที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท ค่า p -value <0.05 นับว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ โดยใช้โปรแกรม SPSS Version 21

ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษาระหว่าง เดือน มกราคม 2563-ธันวาคม 2565 มีจำนวนผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษา และได้รับการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน (Fibroscan®) ทั้งหมด 321 ราย ภายหลัง จากผ่านเกณฑ์คัดออกแล้ว มีผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งสิ้น 272 ราย (ภาพที่ 1) พบผู้ป่วยที่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง ค่า TE ≥ 7.9 kPa จำนวน 59 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.6 และผู้ป่วยตับแข็ง ค่า TE ≥ 14 kPa จำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.4 โดยในกลุ่มที่มีภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง มีอายุเฉลี่ย 56.4 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 13.7 และส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 52.5 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับกลุ่มที่ไม่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยด้านโรคประจำตัว กลุ่มที่มีพังผืดในตับระยะรุนแรง (Advanced liver fibrosis) พบในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และเบาหวาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีพังผืดในตับไม่รุนแรง (Non-advanced liver fibrosis) (p -value <0.01) และยังพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไปกับการตรวจพบพังผืดในตับระยะรุนแรง 26 ราย ร้อยละ 44.1 (p -value <0.01) ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีชนิดเรื้อรัง ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)



ภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา

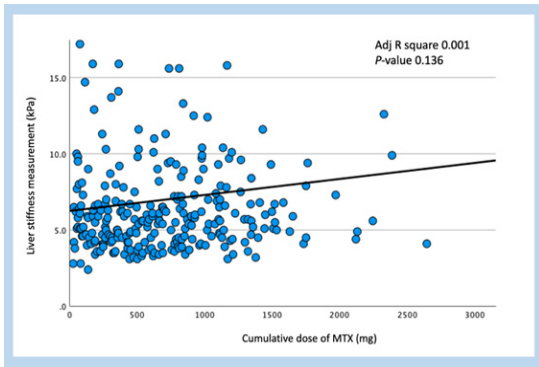
ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีฟังผิตในตบระยะรุนแรงกับกลุ่มที่ไม่มีฟังผิตในตบระยะรุนแรง

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย	ฟังผิตในตบระยะรุนแรง (59 ราย)	ไม่มีฟังผิตในตบระยะรุนแรง (213 ราย)	p-value
อายุ, ปี, ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	56.4 (13.7)	50.7 (15.1)	0.01
เพศชาย, ราย (ร้อยละ)	31 (52.5)	110 (51.6)	1.00
ดัชนีมวลกาย ≥ 30 , ราย (ร้อยละ)	26 (44.1)	31 (14.6)	<0.01
โรคประจำตัว, ราย (ร้อยละ)			
ความดันโลหิตสูง	35 (59.3)	51 (23.9)	<0.01
ไขมันในเลือดสูง	24 (40.7)	50 (23.5)	<0.01
เบาหวาน	19 (32.2)	20 (9.4)	<0.01
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง, ราย (ร้อยละ)	2 (4.5)	8(5.6)	1.00
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง, ราย (ร้อยละ)	2 (4.9)	3(2.6)	0.61
ดื่มสุรา, ราย (ร้อยละ)	19 (32.3)	77 (36.2)	0.65
Controlled Attenuation Parameter (CAP), ร้อยละ (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	265.7 (49.5)	231.9 (51.7)	<0.01
Aspartate Transaminase (AST),IU/L ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	39.7 (19.2)	31 (12.6)	0.09
Alanine Transaminase (ALT),IU/L ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	37.3 (19.9)	33.2 (17.6)	0.19
ขนาดของยามะโรเทรกเซต, มิลลิกรัม, ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	736.6 (543.3)	698.1 (495.3)	0.60
ระยะเวลาในการใช้ยามะโรเทรกเซต, สัปดาห์ ค่าเฉลี่ย, (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	82 (53.1)	86 (54.8)	0.62

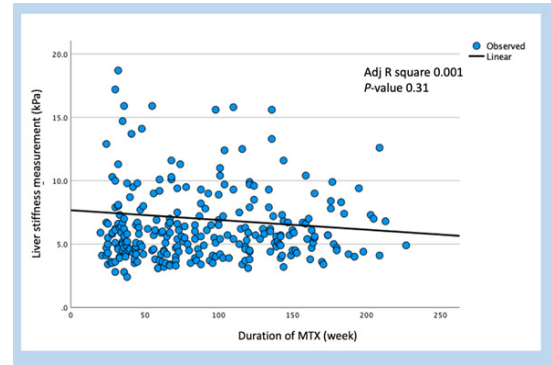
เมื่อเปรียบเทียบขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ของ ยามะโรเทรกเซต พบว่ากลุ่มที่มีฟังผิตในตบระยะรุนแรง มีขนาด ยาเฉลี่ยสะสม อยู่ที่ 736.6 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ไม่มีฟังผิตในตบ ระยะรุนแรง มีขนาดยาเฉลี่ยสะสม 698.1 มิลลิกรัม (p -value =0.60) ส่วนระยะเวลาในการใช้ยามะโรเทรกเซต กลุ่มที่มีฟังผิต ในตบรุนแรงมีระยะเวลาเฉลี่ยสะสม 82 สัปดาห์ และกลุ่มที่ไม่มี ฟังผิตในตบระยะรุนแรง มีระยะเวลาเฉลี่ยสะสม 86 สัปดาห์ (p -value=0.62) ซึ่งทั้งขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ของ ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบ ค่า Controlled Attenuation Parameter (CAP) พบว่า กลุ่มที่มีฟังผิตในตบระยะรุนแรง มีค่า CAP สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (265.7 เปรียบเทียบกับ 231.9, p -value<0.01) ส่วน

ค่า Aspartate Transaminase และ Alanine Transaminase มีค่าสูงในกลุ่มที่มีฟังผิตในตบระยะรุนแรง แต่ไม่พบความ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาสะสมและระยะ ระยะเวลาการใช้ยามะโรเทรกเซต กับค่าความยืดหยุ่นของตบ ด้วย การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้น (Linear regression analysis) พบว่า ขนาดยาสะสม ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติกับค่าความยืดหยุ่นของตบ (Adj. R2 = 0.001, p -value= 0.136) ดังแสดงในภาพ ที่ 2 และระยะเวลาการใช้ยามะโร เทรกเซต ก็ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่า ความยืดหยุ่นของตบเช่นเดียวกัน (Adj. R2 = 0.001, p -value= 0.31) ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 2 การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับกับขนาดยาเมโธเทรกเซตสะสม



ภาพที่ 3 การวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับกับระยะเวลาการใช้ยาเมโธเทรกเซต

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการเกิดภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรงผ่านการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร

ตัวแปร	การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว		การวิเคราะห์พหุตัวแปร	
	OR (95% CI)	p-value	Adj.OR (95% CI)	p-value
เพศ	1.48 (0.75-2.95)	0.26		
ความดันโลหิตสูง	4.63 (2.52-8.50)	<0.01	3.32 (1.53-7.20)	<0.01
ไขมันในเลือดสูง	1.64 (0.73-3.69)	0.23		
เบาหวาน	4.58 (2.24-9.36)	0.02	3.02 (1.22-7.46)	0.02
ดัชนีมวลกาย ≥ 30	4.62 (2.44-8.77)	<0.01	5.51 (2.62-11.58)	<0.01
ขนาดของยาเมโธเทรกเซตสะสม	0.99 (0.99-1.00)	0.40		
ระยะเวลาในการใช้ยาเมโธเทรกเซตสะสม	1.02 (1.00-1.03)	0.11		

จากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (Multivariable analysis) พบว่า ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพังผืดในตับระยะรุนแรง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ด้วยค่า Adj.OR 3.32 (95%CI 1.53-7.20, p -value<0.01) , Adj.OR 3.02 (95%CI 1.22-7.46, p -value=0.02) และ Adj.OR 5.51 (95%CI 2.62-11.58, p -value<0.01) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ขนาดของยาเมโธเทรกเซตสะสมและระยะเวลาการใช้ยาเมโธเทรกเซต ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

ข้อมูลของยาเมโธเทรกเซตที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดในตับส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในประเทศฝั่งตะวันตก มีเพียงส่วนน้อยที่ได้จากการศึกษาในฝั่งเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย จากผลการศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเมโธเทรกเซตระยะยาวในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ พบความชุกของการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงร้อยละ 21.6 และ ตับแข็งร้อยละ 4.4 เมื่อเปรียบเทียบกับการ

ศึกษาก่อนหน้านี้ พบความชุกของพังผืดในตับเพียงร้อยละ 16.0 และ ตับแข็งร้อยละ 2.0¹² โดยไม่นานมานี้มีการศึกษาในประเทศไทยพบความชุกของการเกิดพังผืดในตับร้อยละ 21.0 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ใช้ยาเมโธเทรกเซต¹³ ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ และเมื่อเปรียบเทียบความชุกของการเกิดพังผืดในตับในประชากรทั่วไปที่มีการตรวจคัดกรองโดยใช้ Fibroscan® พบความชุกของการเกิดตับแข็ง ร้อยละ 0.8¹⁴ และความชุกของพังผืดในตับระยะรุนแรง ร้อยละ 14.4¹⁵ ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเมโธเทรกเซต เกิดพังผืดในตับมากกว่าประชากรทั่วไป

การศึกษาพบว่า มีหลายปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโธเทรกเซต โดยเฉพาะโรคประจำตัวของผู้ป่วย ได้แก่ เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิดเรื้อรัง รวมทั้งการดื่มสุรา^{16,17} ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรง ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป โดยเมื่อนำมาวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับระยะรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมี

3 ปัจจัย คือ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป ซึ่งปัจจัยดังกล่าวเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ Metabolic Syndrome ในขณะที่เดียวกันไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดพังพืดในตับระยะรุนแรง ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีชนิดเรื้อรัง ซึ่งอาจจะเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนเริ่มการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ได้มีการตรวจคัดกรอง และรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกราย ซึ่งเป็นการตรวจพบ และให้รักษาอย่างรวดเร็ว เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่ได้มีการตรวจคัดกรอง

ภาวะไขมันในเลือดสูง เบาหวาน และดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป สัมพันธ์กับโรคตับคั่งไขมัน (Nonalcoholic steatohepatitis) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดพังพืดในตับได้¹⁸ โดยมีการศึกษาของ Langman G และ คณะ¹⁹ สอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่าปัจจัยดังกล่าวสัมพันธ์กับการเกิดพังพืดในตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยามะโรเทรกเซท ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกับค่า CAP พบว่ากลุ่มที่มีพังพืดในตับรุนแรงมีค่า CAP สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีพังพืดในตับระยะรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปัจจุบันมีคำแนะนำให้ตรวจพังพืดในตับ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีภาวะตับคั่งไขมัน และได้รับยามะโรเทรกเซทเป็นระยะๆ เพื่อตรวจดูว่ามีพังพืดที่ตับหรือไม่ และถ้าตรวจพบว่าค่า TE มากกว่า 9.5 kPa ให้พิจารณาตรวจชิ้นเนื้อตับเป็นลำดับต่อไป²⁰ ส่วนค่าเอนไซม์ตับ Aspartate Transaminase และ Alanine Transaminase ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีและไม่มีพังพืดตับระยะรุนแรง

Zachariae H. และคณะ¹² ศึกษาภาวะพังพืดตับโดยการตัดชิ้นเนื้อตับมาตรวจ พบว่าขนาดยาสะสม และ ระยะเวลาในการใช้ยามะโรเทรกเซท ไม่สัมพันธ์กับการเกิดพังพืดในตับ ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษานี้ที่พบว่า ทั้งขนาดและระยะเวลาสะสมในการใช้ยามะโรเทรกเซท ไม่สัมพันธ์กับการเกิดพังพืดในตับระยะรุนแรง อย่างไรก็ตามเนื่องจากขนาดยาสะสมเฉลี่ยในการศึกษานี้คือ 736.6 มิลลิกรัม ในกลุ่มที่เกิดพังพืดในตับระยะรุนแรง และ 698.1 มิลลิกรัม ในกลุ่มที่ไม่เกิดพังพืดในตับระยะรุนแรง ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าขนาดของยามะโรเทรกเซทสะสมที่มากกว่า 4 กรัมมีผลต่อการเกิดพังพืดในตับ²¹ แต่เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของขนาดยามะโรเทรกเซทสะสมกับการเกิดพังพืดในตับระยะรุนแรง โดยใช้ Linear Regression Analysis ก็ยังไม่พบความสัมพันธ์แบบมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษานี้สนับสนุนว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ใช้ยามะโรเทรกเซท ควรได้รับการตรวจคัดกรองพังพืดในตับก่อน โดยเฉพาะกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคอ้วนที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 ขึ้นไป เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงในการเกิดพังพืดในตับระยะรุนแรง

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดบางอย่าง ได้แก่ ประการที่หนึ่ง การศึกษาไม่ได้เป็นการศึกษาที่ศึกษาไปข้างหน้า (Prospective study) จึงทำให้มีข้อมูลจำกัด อาจได้ตัวแปรที่ต้องการไม่ครบถ้วน ประการที่สอง ระยะเวลาการใช้ยา รวมถึงปริมาณยามะโรเทรกเซทสะสมในการศึกษานี้ น้อยกว่าการศึกษาที่มีมาก่อนหน้า ทำให้ต้องระมัดระวังในการแปลผล ประการที่สาม มีผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันรวมอยู่ในการศึกษาด้วยซึ่งอาจทำให้ความชุกของพังพืดในตับระยะรุนแรงเพิ่มขึ้น และประการสุดท้าย คือ การวัดผลค่าพังพืดในตับเป็นเพียงการวัดเพียงครั้งเดียว ซึ่งหากมีการตรวจติดตามอาจทำให้ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

สรุป

ผลของการศึกษานี้พบว่า ขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ยามะโรเทรกเซท ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังพืดในตับระยะรุนแรงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคอ้วน มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดพังพืดในตับระยะรุนแรง โดยแนะนำให้ตรวจพังพืดในตับโดยใช้ Transient Elastography ก่อนการรักษาโรคสะเก็ดเงินด้วยยามะโรเทรกเซท ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงดังกล่าว อย่างไรก็ตามอาจต้องการศึกษาที่มีประชากรมากกว่าเพื่อยืนยันผลการศึกษา การศึกษานี้ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest) และไม่ได้รับทุนสนับสนุนวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
2. Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314-20.
3. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trueb RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1435-44.
4. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1031-9.
5. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.*

- 2016;43(2):356-61.
6. Jo SJ, Baek YS, Kim TG, Jeong KH, Kim JE, Choi YS, et al. Basic Therapeutic Approach for Patients with Plaque Psoriasis: Korean Expert Consensus Using the Modified Delphi Method. *Ann Dermatol*. 2023;35(3):173-82.
 7. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-12.
 8. Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, Hamal C, Velugoti L, Tabowei G, et al. Risk of Liver Fibrosis in Methotrexate-Treated Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30910.
 9. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(3):478-85.
 10. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol*. 2023;78(5):989-97.
 11. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1445-86.
 12. Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology*. 2005;211(4):307-8.
 13. Pinyok Srisansanee TW. Liver Stiffness by Transient Elastography (FibroScan®) in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate. *Medical journal of Sisaket Surin Buriram hospital*. 2020;35(1):197-209.
 14. Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol*. 2008;49(5):732-8.
 15. Baba M, Furuya K, Bandou H, Kasai K, Sadaoka K. Discrimination of individuals in a general population at high-risk for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease based on liver stiffness: a cross section study. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:70.
 16. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, Hultcrantz R. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111-8.
 17. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Oijen MG, van Krieken JH, Drenth JP. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(5):805-11.
 18. Farrell GC, Wong VW, Chitturi S. NAFLD in Asia--as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(5):307-18.
 19. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(12):1395-401.
 20. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:21-9.
 21. Arena U, Stasi C, Mannoni A, Benucci M, Maddali-Bongi S, Cammelli D, et al. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. *Dig Liver Dis*. 2012;44(2):149-53.