นิพนธ์ต้นฉบับ | Original Article

การวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Methotrexate

Liver Stiffness by Transient Elastography (FibroScan®) in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate

*ปิ่นหยก ศรีศันสนีย์, พ.บ.**
*ฐิติวลัญช์ หวังสุดดี, พย.บ.***
*Pinyok Srisansanee, M.D.**
*Tithivalan Wangsuddee, B.N.S.***
**กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000*
***ศูนย์ส่องกล้อง โรงพยาบาลสุรินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000*
**Department of Medicine, Surin Hospitol, Surin, Thailand, 32000*
*** Endoscope Center, Surin Hospitol, Surin, Thailand, 32000*
Corresponding author. E-mail address: p_pinyok@hotmail.com

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพังผืดในตับกับการใช้ยา methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ยังไม่ชัดเจน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการเกิดพังผืดในตับโดยการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกนและหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate

วิธีการศึกษา : ทำการศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา methotrexate มากกว่า 3 ปี โดยตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน หากมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 7 kPa ถือว่าเริ่มเกิดพังผืดในตับ และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ

ผลการศึกษา : ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา 264 คน มีผู้ป่วยเกิดพังผืดในตับ 57 คน (ร้อยละ 21.6) ผู้ป่วยทั้งหมดมีค่าความยืดหยุ่นขอบตับเฉลี่ย 5.9±2.2 kPa ได้รับยา methotrexate ในขนาดสะสมเฉลี่ย 3,640.7±1,452.0 มิลลิกรัม และได้รับยา methotrexate เป็นระยะเวลานานเฉลี่ย 6.4±2.8 ปี โดยพบว่าทั้งขนาดสะสมของยา methotrexate และระยะเวลาที่ได้รับยานี้ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดพังผืดในตับ

สรุปผล : การเกิดพังผืดในตับจาก methotrexate ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบได้ไม่บ่อย โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่มีโรคหรือปัจจัยเสี่ยงของโรคตับอยู่ก่อน ขนาดยาสะสมและระยะเวลาที่ได้รับยา methotrexate ไม่น่าจะมีผลต่อการเกิดพังผืดในตับ

คำสำคัญ : ความยืดหยุ่นของตับ พังผืดในตับ ไฟโบรสแกน ข้ออักเสบรูมาตอยด์ methotrexate

วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2563;35(1): 197-208

ABSTRACT

Background : The association between liver fibrosis, assessed by transient elastography (TE), and methotrexate (MTX) treatment in patient with rheumatoid arthritis (RA) is not clear. Aims of this study were to assess the degree of liver stiffness with TE and to determine factors associated with liver fibrosis in patients receiving MTX.

Methods : We conducted a cross-sectional study in adult RA patients who were administrated MTX for more than 3 years. Transient elastography was performed. Significant liver fibrosis was defined as liver stiffness measurement (LSM) value ≥ 7 kPa. Associated factors were tested by logistic regression analysis.

Results : Among 264 rheumatoid arthritis included patients, 57 patients (21.6%) had significant liver fibrosis. The mean LSM value was 5.9±2.2 kPa. The mean cumulative dose of MTX was 3,640.7±1,452.0 mg. The mean duration of MTX usage was 6.4±2.8 years. Neither cumulative MTX doses nor MTX duration usage was correlated with liver stiffness measurement.

Conclusion : MTX induced liver fibrosis is uncommon in RA patients who had no underlying liver disease or predisposing factors for liver damage. Cumulative dose and duration of MTX requiring are probably unrelated to liver fibrosis.

Keywords : liver stiffness, liver fibrosis, transient elastgraphy, rheumatoid arthritis, methotrexate

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2020;35(1): 197-208

หลักการและเหตุผล

Methotrexate เป็นยาต้านโรครูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) ชนิดแรกที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์[1,2] และยังใช้กันอย่างแพร่หลายในโรคสะเก็ดเงินและโรคอักเสบเรื้อรังต่างๆ ด้วย อย่างไรก็ตาม การใช้ยานี้อย่างต่อเนื่องและยาวนาน อาจเกิดผลข้างเคียงต่อตับ โดยเฉพาะการเกิดพังผืดในตับและตับแข็งได้[3]

รายงานการเกิดพังผืดในตับและตับแข็งจากยา methotrexate ในอดีต ส่วนใหญ่มาจาก

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเป็นหลัก วินิจฉัยโดยวิธีมาตรฐานคือ การตัดชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) โดยมีรายงานการเกิดตับแข็งสูงถึงร้อยละ 26 และมีความสัมพันธ์กับขนาดสะสมของยา methotrexate ที่ได้รับ[4,5] จึงมีคำแนะนำให้ตัดชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาในขนาดสะสมเกิน 1,500 มิลลิกรัม และตรวจซ้ำเป็นระยะๆ[6,7] ส่วนคำแนะนำการตัดชิ้นเนื้อตับเพื่อตรวจหาพังผืดในตับและตับแข็งในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้น ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน[8-10] อย่างไรก็ตาม จากหลายการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การเกิดพังผืดในตับและตับแข็งจาก methotrexate ไม่น่าสูงเหมือนในอดีต[11-13] อีกทั้งการตัดชิ้นเนื้อตับเพื่อวินิจฉัยภาวะตับแข็งนั้นเป็นวิธีที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเจ็บตัวมีความเสี่ยงสูงและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ ความผิดพลาดในการสุ่มตรวจเนื้อตับ (sampling error) ความชำนาญในการทำหัตถการของแพทย์โรคตับ และการอ่านผลชิ้นเนื้อของพยาธิแพทย์เป็นต้น[14-15] จึงไม่สามารถตรวจหาภาวะตับแข็งจาก methotrexate ด้วยวิธีนี้ได้ในเวชปฏิบัติจริง ส่วนการใช้ ultrasound ในการวินิจฉัยภาวะตับแข็งหรือพังผืดในตับนั้น พบว่ามีความไวตั้งแต่ร้อยละ 43.0-86.3 และความจำเพาะตั้งแต่ร้อยละ 35.0-77.0 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับเทคนิควิธีการตรวจและความชำนาญของรังสีแพทย์แต่ละคน[16]

การตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ (Liver stiffness Measurement) ด้วยเครื่อง transient elastography หรือ Fibroscan® เป็นวิธีที่ใช้ประเมินการเกิดพังผืดในเนื้อตับที่นิยมใช้ในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่เจ็บตัว ปลอดภัย ทำได้ง่าย สะดวก รวดเร็ว และเชื่อถือได้ในการวินิจฉัยการเกิดพังผืดในเนื้อตับจากสาเหตุต่างๆ[17] ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบเรื้อรังชนิดบีและซี ไขมันสะสมคั่งในตับ (nonalcoholic steatohepatitis (NASH)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)) ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV และโรคสะเก็ดเงิน เป็นต้น[18-21] โดยมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยกลุ่ม NAFLD อยู่ที่ร้อยละ 87 และ 79 ตามลำดับ[22]

ส่วนการศึกษาถึงการเกิดพังผืดในตับหรือตับแข็งจากยา methotrexate โดยการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่ามีอยู่ 3 การศึกษา[23-25] แต่ผลการศึกษาไม่สอดคล้องกัน กล่าวคือ มี 1 การศึกษา[23] พบว่า การเกิดพังผืดในตับสัมพันธ์กับขนาดสะสมของยา methotrexate โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสะสมมากกว่า 4,000 มิลลิกรัม ส่วนอีก 2 การศึกษา[24-25] กลับพบว่า การเกิดพังผืดในตับไม่สัมพันธ์กับขนาดสะสมของยา methotrexate แต่พบความสัมพันธ์ของการเกิดพังผืดในตับกับดัชนีมวลกายที่มากขึ้น[25] ซึ่งถือเป็นตัวกวนสำคัญที่มีผลและไม่ได้ถูกตัดออกไปตั้งแต่ตอนคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา นอกจากนี้ทั้ง 3 การศึกษามีข้อจำกัดคือไม่ได้แสดงถึงยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยซึ่งอาจมีผลต่อตับโดยตรงหรือทำให้ methotrexate เป็นพิษต่อตับมากขึ้น หรือไม่ได้ตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไปตั้งแต่แรก ทำให้ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า การเกิดพังผืดในตับสัมพันธ์กับขนาดสะสมของ methotrexate หรือไม่ และขนาดยาเท่าใดที่จะเริ่มเกิดพังผืดในตับจากการตรวจวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับด้วย

เครื่องไฟโบรสแกน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดพังผืดในตับจากยา methotrexate โดยการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับจากการตรวจด้วยไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเฉพาะขนาดสะสมของยา methotrexate และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross sectional study) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในคลินิกโรคข้อโรงพยาบาลสุรินทร์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate และได้รับการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน ช่วงระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา คือ อายุมากกว่า 18 ปี ได้รับยา methotrexate ต่อเนื่องมานานเกิน 3 ปี และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา คือ มีโรคตับอยู่เดิม ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีและซีแบบเรื้อรัง ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 10 กรัมต่อวัน และมีข้อห้ามในการตรวจความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI) มากกว่า 28 กิโลกรัม/ตารางเมตร กำลังตั้งครรภ์ มีน้ำในท้องหรือมีท้องมาน (ascites) มี pace marker และมีบาดแผลที่ผนังหน้าท้อง เป็นต้น ซึ่งจะรบกวนการแปลผลค่าความยืดหยุ่นของตับ

ตัวแปรที่ศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาเป็นโรค โรคร่วมอื่นๆ ดัชนีมวลกาย ขนาดสะสมและระยะเวลาที่ได้รับยา methotrexate และยาอื่นๆที่มีผลต่อตับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ เกล็ดเลือด ค่าการทำงานของตับและไต ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด รวมทั้งผลการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน โดยเอาค่า cut off ที่ ≥ 7 kPa ถือว่าเริ่มมีพังผืดในตับ (significant fibrosis), ≥ 9.5 kPa ถือว่ามีพังผืดในตับมาก (severe fibrosis) และ ≥ 12.5 kPa ถือว่า เข้าได้กับตับแข็ง (cirrhosis) [17] โดยเป็นค่า cut off สำหรับโรคตับเรื้อรังทั่วไปที่ไม่ใช่จากไวรัสตับอักเสบบีและซี

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายลักษณะประชากร นำเสนอเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและค่าต่ำสุด-สูงสุด (พิสัย) ใช้สถิติเชิงอนุมานในการศึกษาความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดพังผืดในตับจากการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกน โดยใช้ Chi-square test, t-test และ Mann-Whitney U test รวมทั้งใช้ logistic regression analysis ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับ โดยเฉพาะปัจจัยที่สนใจศึกษา คือ ขนาดสะสมของยา methotrexate และระยะเวลาที่ได้รับยา methotrexate หากค่า $p < 0.05$ ถือว่า มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษาและได้รับการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกนทั้งหมด 264 คน ลักษณะพื้นฐาน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ประวัติการได้รับยา methotrexate และผลการตรวจความยืดหยุ่นของตับเป็นดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่เข้าศึกษามีอายุเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)(ต่ำสุด-สูงสุด) 59.3 (10.2) (24.2-87.2) ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีระยะเวลาเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นานเฉลี่ย 9.0 (4.9) (3.1-25.4) ปี มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.0(3.1) (15.8-28.0) กิโลกรัม/ตารางเมตร

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา methotrexate ในขนาดสะสมเฉลี่ย 3,640.7 (1,452.0)(1,260.0-9,925.0) มิลลิกรัม ขนาดยาต่อสัปดาห์เฉลี่ย 15.2(4.6)(5.0-25.0) มิลลิกรัม และมีระยะเวลาได้รับยา methotrexate เฉลี่ยนาน 6.4(2.8) (3.1-17.6) ปี ผู้ป่วยทุกคนได้รับ folic acid ร่วมด้วย

จากการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีค่าความยืดหยุ่นของตับเฉลี่ย 5.9(2.2) (2.7-19.4) kPa โดยมีผู้ป่วยเริ่มเกิดพังผืดในตับจากการตรวจด้วยเครื่องไฟโปรสแกน (ค่าความยืดหยุ่นของตับ ≥ 7 kPa, significant fibrosis) จำนวน 57 คน คิดเป็นความชุกร้อยละ 21.6 ในจำนวนนี้ พบผู้ป่วยมีพังผืดในตับระดับรุนแรง (ค่าความยืดหยุ่นของตับ ≥ 9.5 kPa, severe fibrosis) จำนวน 9 คน และผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง (ค่าความยืดหยุ่นของตับ ≥ 12.5 kPa, cirrhosis) จำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 3.4 และ 1.9 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา methotrexate (MTX)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (n=264)
อายุ (ปี)	59.3(10.2)
เพศหญิง	235(89.0%)
ระยะเวลาเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ปี)	9.0(4.9)
มีโรคร่วม	136(51.5%)
ดัชนีมวลกาย (BMI;kg/m^2)	22.0(3.1)
เคยได้หรือกำลังได้รับยาอื่นที่มีผลต่อตับ	
- NSAIDs	211(79.9%)
- Prednisolone	177(67.0%)
- Sulfazalazine	185(70.1%)
- Leflunomide	60(22.7%)
- Gold salt	20(7.6%)
- Azathioprine	4(1.5%)

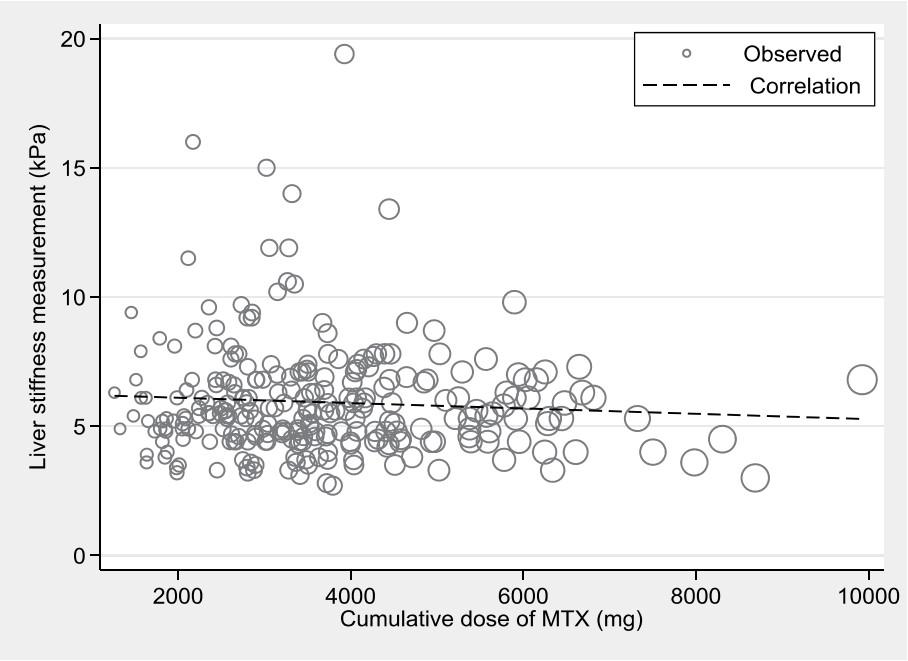
ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา methotrexate (MTX)(ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (n=264)
Platelet count (10^3/uL)	263.3(74.5)
Albumin (g/L)	3.9(0.3)
Total bilirubin (mg/dL)	0.58(0.45)
AST (U/L)	30.7(12.7)
ALT (U/L)	19.7(14.0)
ALP (U/L)	84.2(27.0)
AST/ALT ratio	2.0(1.5)
AST/platelet ratio index(APRI)	0.4(0.2)
Creatinine (mg/dL)	0.8(0.3)
FBS (mg/dL)(n=203)	95.7(22.8)
Total cholesterol (mg/dL)(n=200)	186.0(40.0)
Triglyceride (mg/dL)(n=200)	115.3(59.7)
ขนาดยา MTX ต่อสัปดาห์ (mg)	15.2(4.6)
ขนาดสะสมของยา MTX (mg)	3640.7(1452.0)
ระยะเวลาที่ได้รับยา MTX (ปี)	6.4(2.8)
ค่าความยืดหยุ่นของตับ (kPa)	5.9(2.2)

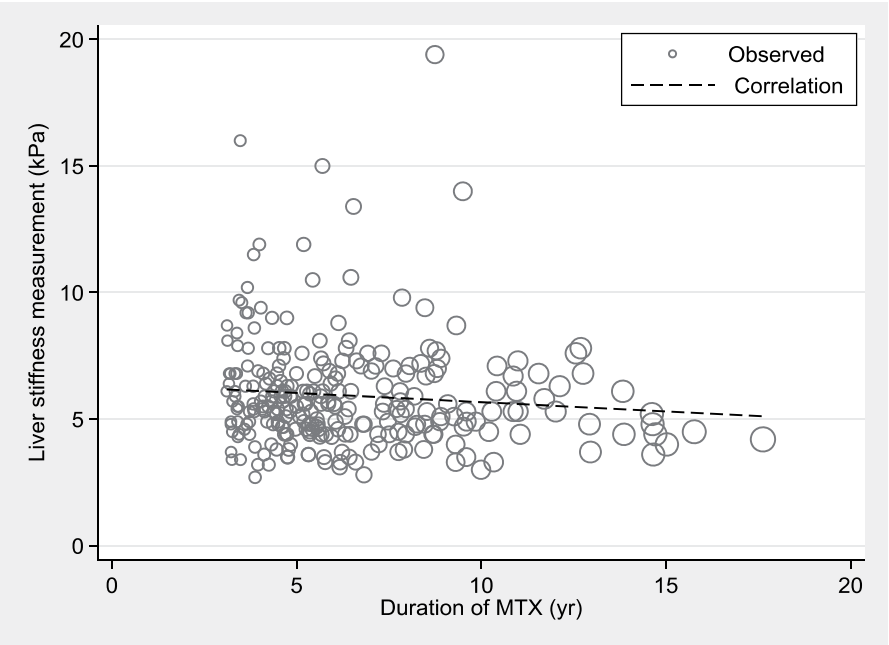
แสดงผลเป็น จำนวน (%) หรือ mean (SD)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับกับขนาดสะสมของยา methotrexate และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate ด้วย linear regression analysis พบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับขนาดสะสมของยา methotrexate (R^2 = 0.0048, p=0.262) และระยะเวลาที่ได้รับยา methotrexate (R^2 = 0.0090, p=0.124) ดังแสดงใน ภาพที่ 1 และ 2

ภาพที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับกับขนาดสะสมของยา MTX



ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความยืดหยุ่นของตับกับระยะเวลาที่ได้รับยา MTX



ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา methotrexate (MTX) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดกับไม่เกิดพังผืดในตับจากการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกน

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย	เกิดพังผืดในตับ (≥ 7 kPa) N=57 (21.6%)	ไม่เกิดพังผืดในตับ (< 7 kPa) N=207 (78.4%)	p-value
อายุ (ปี)	58.1(8.6)	59.7(10.6)	0.299
เพศหญิง	52(91.2%)	183(88.4%)	0.640
ระยะเวลาเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ปี)	9.6(5.6)	8.9(4.7)	0.329
มีโรคร่วม	28(49.1%)	108(52.2%)	0.765
ดัชนีมวลกาย (BMI;kg/m^2)	22.1(3.2)	21.9(3.0)	0.652
กำลังได้รับหรือเคยได้รับยาอื่นที่มีผลต่อตับ			
- Prednisolone (n=177)	38(66.7%)	139(67.1%)	0.273
- NSAIDs (n=211)	52(91.2%)	159(76.8%)	0.053
- Sulfazalazine (n=185)	43(75.4%)	142(68.6%)	0.531
- Leflunomide (n=60)	10(17.5%)	50(24.2%)	0.393
- Gold salt (n=20)	7(12.3%)	13(6.2%)	0.138
- Azathioprine (n=4)	0(0.0%)	4(1.9%)	0.289
Platelet count, 10^3/mL	251.7(75.3)	266.5(74.1)	0.185
Albumin, g/L (n=262, 71/191)	3.9(0.3)	4.0(0.3)	0.074
Total bilirubin, mg/dL (n=260, 71/189)	0.58(0.25)	0.59(0.49)	0.637
AST(U/L)	34.3(17.3)	29.7(10.9)	0.016*
ALT(U/L)	22.1(14.7)	19.1(13.8)	0.047*
ALP(U/L)	90.0(30.3)	82.7(25.8)	0.071
AST/ALT ratio	2.0(1.6)	2.0(1.5)	0.615
AST/platelet ratio index(APRI)	0.49(0.28)	0.40(0.20)	0.007*
ขนาดยา MTX ต่อสัปดาห์ (mg)	15.1(4.3)	14.9(4.7)	0.767
ขนาดสะสมของยา MTX (mg)	3554.8(1172.3)	3664.4(1521.7)	0.615
ระยะเวลาที่ได้รับยา MTX (ปี)	6.1(2.4)	6.4(2.9)	0.459

แสดงผลเป็น จำนวน (%) หรือ mean(SD), *; p< 0.05

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกระหว่างกลุ่มที่เกิดกับไม่เกิดพังผืดในตับจากการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกน พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทั้งเรื่องอายุ เพศ ระยะเวลาเป็นโรค การมีโรคร่วม ดัชนีมวลกาย การได้รับยาอื่นๆ ร่วมด้วย ขนาดยา methotrexate ที่ได้รับทั้งต่อสัปดาห์และขนาดยาสะสม รวมไปถึงระยะเวลาที่ได้รับยา methotrexate ด้วย ส่วนผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่า กลุ่มที่เกิดพังผืดในตับมีค่า AST ALT และ APRI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

และเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มที่เกิดพังผืดในตับเพิ่มเติม โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เริ่มเกิดพังผืดในตับ กลุ่มที่เกิดพังผืดในตับระดับรุนแรง และกลุ่มที่เกิดภาวะตับแข็ง พบว่าลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ข้างต้นของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

ผลการศึกษาเรื่องการวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate ใน รพ.สุรินทร์นี้ พบความชุกของการเกิดพังผืดในตับจากการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกนอยู่ที่ร้อยละ 21.6 (โดยใช้ค่า cut off ความยืดหยุ่นตับ ≥ 7 kPa) ซึ่งพบมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้[23-25] ทั้งนี้ เพราะแต่ละการศึกษาใช้ค่า cut off ที่แตกต่างกัน กล่าวคือ การศึกษาแรก[23] ใช้ค่าความยืดหยุ่นตับ >7 kPa พบความชุกร้อยละ 11 ส่วนอีก 2 การศึกษา[24,25] ใช้ค่าความยืดหยุ่นตับ ≥ 7.8 kPa และ ≥ 8.6 kPa พบความชุกอยู่ที่ร้อยละ 3.4 และ 4.9 ตามลำดับ

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบค่าความยืดหยุ่นตับเฉลี่ย 5.9 kPa ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ และใกล้เคียงกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้[23-25] นอกจากนี้ ยังพบว่า ค่าความยืดหยุ่นของตับนั้นไม่สัมพันธ์กับขนาดสะสมของยา methotrexate และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate อีกด้วย เป็นการช่วยสนับสนุนว่า ขนาดและระยะเวลาของ methotrexate ที่ผู้ป่วยได้รับไม่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้[24-25] อาจเป็นเพราะการศึกษาในอดีตทำในผู้ป่วยที่มีโรคตับหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคตับอยู่เดิม เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ เป็นไวรัสตับอักเสบเรื้อรังร่วมด้วย มีภาวะอ้วนหรือน้ำหนักเกิน หรือมีไขมันสะสมคั่งในตับ ซึ่งเป็นภาวะร่วมที่พบบ่อยในกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ทำให้มีโอกาสตรวจพบภาวะตับแข็งได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้ทุกรายได้รับยา folic acid ร่วมด้วย ตามคำแนะนำในการใช้ยา methotrexate ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบัน[1,26] ซึ่งช่วยลดผลข้างเคียงของ methotrexate ต่อตับลงได้

การศึกษานี้พบว่า กลุ่มที่เกิดพังผืดในตับมีค่า AST ALT และ APRI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นการสนับสนุนว่าสามารถใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ช่วยในการวินิจฉัยหรือเฝ้าระวังการเกิดพังผืดในตับได้[22] ซึ่งในทางเวชปฏิบัติจริง ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจค่าการทำงานของตับทุกครั้งที่มาตรวจติดตามอยู่แล้ว

จุดแข็งของการศึกษา ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ และมีเพียงพอ ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate ในขนาดสะสมที่มากพอควร (เฉลี่ย 3640.7 มิลลิกรัม) และระยะเวลานานพอควร (เฉลี่ย 6.4 ปี) ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ และได้ตัดเอาผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคตับหรือมีโรคตับอยู่เดิมออก รวมทั้งผู้ป่วยที่มีข้อห้ามหรือมีลักษณะที่จะมีผลรบกวนการวัดความยืดหยุ่นตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกนออกไปด้วย โดยเฉพาะดัชนีมวลกายที่มากกว่า 28 กิโลกรัม/ตารางเมตร ซึ่งมีผลโดยตรงทำให้ค่าที่วัดได้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น นอกจากนี้ การตรวจวัดความยืดหยุ่นตับยังทำโดยคนๆเดียวกันทุกครั้งเพื่อลดความแปรปรวนระหว่างบุคคล ส่วนยาอื่นที่อาจมีผลต่อตับร่วมด้วย เช่น sulfasalazine, leflunomide, gold, azathioprine, NSAIDs (ทำให้เกิด hepatitis ได้) prednisolone (ทำให้เกิด NASH ได้) หรือมีปฏิกิริยาช่วยเสริมฤทธิ์ของ methotrexate ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อตับมากขึ้น เช่น NSAIDs ล้วนเป็นยาที่จำเป็นในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องได้รับร่วมด้วยในเวชปฏิบัติจริงเพื่อควบคุมโรคให้เข้าสู่ระยะสงบ ทำให้ไม่สามารถหยุดยาดังกล่าวหรือตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไปได้ แต่ได้แสดงให้เห็นถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้หรือเคยได้รับยาเหล่านี้ และจะเห็นได้ว่าทั้งกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพังผืดในตับมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาหรือเคยได้รับยาที่อาจเป็น confounding factor ไม่แตกต่างกัน

การศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ รูปแบบของการศึกษาเป็น cross-sectional เพราะไม่สามารถหากลุ่มควบคุม (control) มาเทียบได้ เนื่องจากผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทุกคนควรได้รับ methotrexate เป็นยาหลักในการรักษาถ้าไม่มีข้อห้าม[1] อีกทั้งไม่สามารถทำเทียบกับคนปกติที่ไม่มีโรคตับหรือความเสี่ยงที่จะเกิดโรคตับเพราะไม่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกนในเวชปฏิบัติจริง นอกจากนี้ การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจวัดความยืดหยุ่นตับของผู้ป่วยตั้งแต่ก่อนเข้าการศึกษาเพื่อเป็นพื้นฐาน (baseline) ไว้ก่อน (เพราะโรงพยาบาลสุรินทร์เพิ่งมีเครื่องไฟโบรสแกนใช้) อาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่มีค่าความยืดหยุ่นของตับผิดปกติอยู่เดิมเข้ามาปน ทำให้บดบังผลของยา methotrexate ต่อการเกิดพังผืดในตับที่แท้จริงได้ จึงควรมีการตรวจวัดความยืดหยุ่นตับในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา methotrexate ต่อไปเป็นระยะๆ เช่นทุก 1-2 ปีและเปรียบเทียบกับค่าเดิม เพื่อจะได้เห็นผลของยา methotrexate ที่ชัดเจนมากขึ้น

สรุป

ความชุกของการเกิดพังผืดในตับจากยา methotrexate โดยการตรวจด้วยเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใน รพ.สุรินทร์ อยู่ที่ร้อยละ 21.6 โดยพบผู้ป่วยที่มีพังผืดในตับระดับรุนแรงร้อยละ 3.4 พบผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งร้อยละ 1.9 จัดว่าพบได้ไม่บ่อย และยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพังผืดในตับกับขนาดสะสมของยา methotrexate และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.
2. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2016;68:1-25.
3. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. Nat Rev Rheumatol 2011;7:139-50.
4. Nyfors A. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. Findings in post-methotrexate liver biopsies from 160 psoriatics. Acta Pathol Microbiol Scand [A] 1977;85: 511-8.
5. Zachariae H, Kragballe K, Sogaard H. Methotrexate induced liver cirrhosis. Studies including serial liver biopsies during continued treatment. Br J Dermatol 1980;102:407-12.
6. Roenigk Jr HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. J Am Acad Dermatol 1988;19:145-56.
7. Roenigk HH JR, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998; 38:478-85.
8. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1994;37:316-28.
9. Hassan W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. Ann Rheum Dis 1996;55:273-5.
10. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez J, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a board panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis. 2009;68: 1086-93.
11. Aithal G, Haugk B, Das S, Card T, Burt A, Record C. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial biopsies justified? Aliment Pharmacol Ther 2004;19:391-9.
12. 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;27:1017-25.
13. Laharie D, Seneschal J, Schaeverbeke T, Doutre MS, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography

and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory disease: A case-control study. J Hepatol 2010;53:1035-40.
14. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001;344: 495-500.
15. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38:1449-57.
16. Allan R, Thoirs K, Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. World J Gastroenterol 2010; 16:2510-20.
17. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008; 48:835-47.
18. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. liver Int 2009;29:242-7.
19. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:48-54.
20. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by Fibroscan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;65:570-8.
21. Jung KS, Kim SU, Clinical applications of transient elastography. Clin Mol hepatol 2012;18:163-73.
22. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A metaanalysis. Hepatology 2017;66:1486-501.
23. Arena U, Stasi C, Mannoni A, Benucci M, Bongi SM, Cammelli D, et al. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. Dig Liver Dis 2012; 44:149-153.
24. Park SH, Choe JY, Kim SK. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Joint Bone Spine 2010;77:588-592.
25. Kim TY, Kim JY, Sohn JH, Lee HS, Bang SY, Kim Y, et al. Assessment of substantial liver fibrosis by real-time shear wave elastography in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. J Ultrasound Med 2015;34:1621-1630.
26. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatol 2004;43:267-71.