

พิษวิทยาของเมโธเทรกเซต

Toxicity of Methotrexate

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

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: thanakorn.sir@mahidol.edu

Thanakorn Sirisamut, B.Pharm, M.Sc. (Pharmacol)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: thanakorn.sir@mahidol.edu

บทคัดย่อ

เมโธเทรกเซต เป็นยาในกลุ่ม anti-metabolites ที่มีข้อบ่งใช้ทั้งในการรักษาโรคมะเร็ง และโรคอื่น ๆ นอกเหนือจากมะเร็ง เนื่องจากยามีหลายข้อบ่งใช้ทำให้วิธีการบริหารยามีความหลากหลายตามไปด้วย เช่นรูปแบบการให้ทางปากซึ่งส่วนใหญ่เป็นการรับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง แตกต่างจากยาทั่วไปที่รับประทานทุกวัน หรือรูปแบบการฉีดที่มีทั้งการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้าได้ผิวหนัง และฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นจุดเสี่ยงที่จะทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนทางยาจนนำไปสู่ความเป็นพิษจากยาได้ เมโธเทรกเซตมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ซับซ้อนและอาการแสดงความเป็นพิษไม่มีความจำเพาะ ดังนั้นหากไม่ได้ซักประวัติ และตรวจร่างกายอย่างรอบด้านอาจนำมาซึ่งความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยและให้การรักษาได้ อย่างไรก็ตาม มีวิธีการที่หลากหลายในการช่วยเหลือผู้ที่เกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต เช่น การให้ leucovorin การทำ high-flux hemodialysis หรือการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว วิธีการดังกล่าวนี้ทำให้ผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น

คำสำคัญ: เมโธเทรกเซต; ยาเคมีบำบัด; ความคลาดเคลื่อนทางยา; ลิวโควอริน; การกดไขกระดูก

การอ้างอิงบทความ:

ธนกร ศิริสมุทร. พิษวิทยาของเมโธเทรกเซต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):126-32.

Abstract

Methotrexate is an antimetabolite agent with various indications either cancer or non-cancer. It is administered by many routes such as oral, mostly intake once a week while other drugs are generally taken every day, and parenteral, including intravenous, subcutaneous, and intramuscular. These various routes of administration increase risk of medication error and may lead to drug toxicity. Methotrexate possesses complex pharmacological property and its intoxication signs and symptoms are not specific. Misdiagnosis may occur in case of improper or non-comprehensive patient interview and investigation. However, there are various practice to solve the intoxication of methotrexate such as leucovorin administration, high-flux hemodialysis, or leukocyte stimulating agent administration. These practices increase survival of intoxicated patients.

Keyword: methotrexate; antineoplastic agents; medication error; leucovorin; bone marrow suppression

Citation:

Sirisamut T. Toxicity of methotrexate. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):126-32.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายกลไกการเกิดพิษจากยาเมโธเทรกเซต
2. ระบุยาที่จำเป็นต้องใช้ในการรักษาความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต ได้

บทนำ

เมโธเทรกเซตเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม antineoplastic ที่มีทั้งรูปแบบรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือด โดยที่เมโธเทรกเซตมีข้อบ่งใช้อื่น ๆ ที่นอกเหนือไปจากการใช้รักษาโรคมะเร็ง เช่น สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากการที่มีหลายข้อบ่งใช้ นำไปสู่แนวทางการบริหารยา (dosage regimen) ของเมโธเทรกเซตที่หลากหลาย ซึ่งเป็นความเสี่ยงที่จะเกิดความเป็นพิษจากยาเมโธเทรกเซต

เภสัชวิทยาของเมโธเทรกเซต

เภสัชพลศาสตร์ของเมโธเทรกเซต

เมโธเทรกเซต มีฤทธิ์เป็นยารักษามะเร็งในกลุ่ม antineoplastic โดยยามีโครงสร้างคล้ายกับกรดโฟลิก ยาจะออกฤทธิ์รบกวนการสังเคราะห์และการซ่อมแซม DNA รวมถึงรบกวนการแบ่งตัวของเซลล์ โดยเมโธเทรกเซตจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน กรดโฟลิก ให้อยู่ในรูปของ tetrahydrofolic (รูปที่ออกฤทธิ์ของ กรดโฟลิก) โดยที่ tetrahydrofolic เป็นตัวกลางในการพา “one-carbon group” ในกระบวนการสังเคราะห์พิวรีน และ ไธมิดีน นอกจากฤทธิ์ในการรักษามะเร็งแล้ว ยามีฤทธิ์รักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านการอักเสบและมีผลในการกดระบบภูมิคุ้มกัน โดยระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ ใช้เวลา 3-6 สัปดาห์ (โดยการรับประทาน) ในกรณีที่ เป็นข้ออักเสบหลายข้อ หรือ juvenile rheumatoid arthritis ผลการรักษาจะเริ่มเห็นใน 3-6 สัปดาห์ และดีขึ้นเต็มที่ภายใน 12 สัปดาห์ ยาใช้ในการรักษาสะเก็ดเงินได้ด้วยโดยออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการควบคุมอัตราการแบ่งตัวของ epithelial cell ของผิวหนัง¹

เภสัชจลนศาสตร์ของเมโธเทรกเซต¹

การดูดซึม: เมโธเทรกเซตถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยความสามารถในการดูดซึมขึ้นกับขนาดยา ยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) อยู่ระหว่างร้อยละ 23-95 อาหารมีผลลดความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (maximum concentration, C_{max}) ลงร้อยละ 50 และดูดซึมช้าลงเมื่อเทียบกับสภาวะอดอาหาร แต่ไม่ลดปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (area under the curve; AUC) ยาใช้เวลาในการดูดซึมเพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุด (time to maximum concentration, T_{max}) นาน 0.7-4 ชั่วโมง

การกระจายยา: ยาจับกับพลาสมาโปรตีนร้อยละ 50 มีปริมาตรการกระจาย 0.4-0.8 ลิตร/กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงยา: เมโธเทรกเซตถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับและในเซลล์ได้เป็น เมโธเทรกเซต โพลีกลูตาเมต เมแทบอลิต์ที่ได้นี้จะไปยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase และ thymidylate synthetase โดยที่เมโธเทรกเซต โพลีกลูตาเมตนี้สามารถถูกเปลี่ยนกลับมาเป็น เมโธเทรกเซตได้อีกโดยใช้เอนไซม์ hydrolase นอกจากนี้ เมโธเทรกเซตยังถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 7-ไฮดรอกซีเมโธเทรกเซตซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่พบได้น้อยกว่า

การขจัดยา: เมโธเทรกเซตถูกขจัดออกทางไตเป็นหลัก ซึ่งขึ้นกับขนาดยาและวิธีการบริหารยา โดยที่ร้อยละ 80-90 ของยาที่ได้รับทางหลอดเลือดดำจะถูกขจัดออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงภายใน 24 ชั่วโมง ยามีค่าครึ่งชีวิต 3-10 ชั่วโมงในผู้ใหญ่และยาวขึ้นเป็น 8-15 ชั่วโมงหากได้รับยาในขนาดสูง อย่างไรก็ตามพบว่า การขจัดยาเมโธเทรกเซตจะแบ่งเป็น 3 ระยะ (triphasic clearance) โดยเฟสแรกมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดอยู่ที่ประมาณ 0.75 ชั่วโมง เฟสที่สองมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 ชั่วโมง และเฟสสุดท้ายมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8-10 ชั่วโมง แสดงให้เห็น

ถึงว่ามีการกระจายออกจากเนื้อเยื่อ (tissue redistribution) หลายครั้ง ยาจะมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นถ้าการทำงานของไตบกพร่อง เมโธเทรกเซตถูกขจัดออกด้วยการทำ hemodialysis โดยใช้ high-flux dialyzer

ข้อมูลความเป็นพิษ¹

เมโธเทรกเซตเป็น folate antimetabolites ที่มีความเป็นพิษสูง โดยกลไกความเป็นพิษต่อเซลล์เกิดจากการรบกวนกระบวนการสังเคราะห์และซ่อมแซม DNA รวมไปถึงการแบ่งเซลล์ ดังนั้นเซลล์ที่จะได้รับผลกระทบเป็นลำดับแรกคือเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร เซลล์เม็ดเลือด อาการแสดงของความเป็นพิษของเมโธเทรกเซตจะเริ่มต้นด้วยความผิดปกติของเยื่อบุทางเดินอาหาร เช่น มีแผลในปาก กลืนเจ็บหรือความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือด เช่น มีอาการซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ บางรายมาด้วยอาการติดเชื้อ มีไข้

ความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตขึ้นกับขนาดยา พบความเป็นพิษเฉียบพลันของเมโธเทรกเซตจากรายงานในลักษณะของความคลาดเคลื่อนจากการให้ทางหลอดเลือดดำหรือเข้าไขสันหลัง แต่ในกรณีที่เกิดจากความคลาดเคลื่อนจากการให้ทางปากนั้นพบในลักษณะของการได้รับยาทุกวันแทนที่จะเป็นสัปดาห์ละครั้ง ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต คือ ปฏิกริยาระหว่างยากับยา ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ความเป็นพิษในระดับน้อยถึงปานกลาง โดยทั่วไปจะปรากฏอาการที่มีความคล้ายคลึงกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการได้รับยาขนาดปกติที่พบบ่อยคือ อ่อนเพลีย มีแผลในปาก คลื่นไส้ สำหรับความเป็นพิษระดับรุนแรง จะพบไตวายเฉียบพลัน เม็ดเลือดทุกชนิดต่ำ (pancytopenia) ติดเชื้ออย่างรุนแรง แผลในปากอย่างรุนแรง หรือเสียชีวิต

ความเป็นพิษของเมโธเทรกเซตสามารถเกิดได้แม้กระทั่งเป็นขนาดที่ใช้ในการรักษา แม้ว่าจะมีการใช้ leucovorin ป้องกันแล้วก็ตาม มีรายงานว่า ขนาดยาที่มากกว่า 100 มิลลิกรัม สามารถทำให้เกิดอาการพิษที่รุนแรงได้ ขณะที่ขนาดยาที่ให้ทางไขสันหลังที่มากกว่า 500

มิลลิกรัม ก็สามารถทำให้เกิดอันตรายรุนแรงถึงชีวิตได้¹

การรักษาความเป็นพิษ^{1,3}

ให้ leucovorin ทางหลอดเลือดดำเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ พร้อมทั้งให้สารน้ำ รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนตามอาการที่มีโดยยาแก้คลื่นไส้อาเจียนทั่วไป เริ่มกระบวนการทำปัสสาวะให้เป็นด่างเพื่อป้องกันการตกตะกอนของเมโธเทรกเซตที่ไต เพราะเมโธเทรกเซตและเมแทบอลิต์ของมันจะละลายน้ำได้น้อยในปัสสาวะที่มีความเป็นกรด ในผู้ที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก (แสดงด้วยค่า absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 1500/ไมโครลิตร ถ้าในกรณีรุนแรงคือ ANC น้อยกว่า 500/ไมโครลิตร) อาจให้ยากลุ่ม colony stimulating factor เช่น filgrastim หรือ sargramostim

การให้ leucovorin โดยทั่วไปแล้วจะแนะนำให้ leucovorin ในทุกรายที่เกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต โดย leucovorin เป็น folic acid ในรูป active form ที่ทำหน้าที่เป็นตัวปกป้องเซลล์ที่ยังปกติให้สามารถทำหน้าที่ต่อไปได้แม้จะมีเมโธเทรกเซตอยู่ โดยขนาดการให้จะเท่ากับหรือมากกว่าขนาดเมโธเทรกเซตที่ได้รับ โดยทางทฤษฎีแล้วควรให้ leucovorin ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับเมโธเทรกเซตเกินขนาดหรือเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้โดยไม่ต้องรอผลระดับเมโธเทรกเซตในเลือด โดยทั่วไปแล้วจะให้ leucovorin ทางหลอดเลือดดำในขนาด 100 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร หยดนาน 15-30 นาที ทุก 3-6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลาหนึ่งจนกระทั่งระดับเมโธเทรกเซตในเลือดต่ำกว่า 0.01 ไมโครโมล/ลิตร ในผู้ที่ไม่จำเป็นต้องได้เมโธเทรกเซต หรือให้ระดับต่ำกว่า 0.05-0.1 ไมโครโมล/ลิตร ในผู้ที่ได้เมโธเทรกเซต เป็นยาประจำอยู่แล้ว

การทำปัสสาวะให้เป็นด่าง สามารถทำได้โดยใช้ โซเดียมไบคาร์บอเนต 44 mEq กับ D5W ปริมาตร 1 ลิตร โดยให้ในขนาด 3 ลิตรต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตรต่อวัน โดยติดตามค่าความเป็นกรดต่างของปัสสาวะให้ได้ประมาณ 7 (บางกรณีอาจจูนโลมให้ได้ถึง pH 7.5) ระหว่างการให้โซเดียมไบคาร์บอเนตทางหลอดเลือดดำ ต้องติดตามค่าโปแตสเซียมในเลือดด้วย

การเร่งการขับออกเนื่องจากเมโธเทรกเซตจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ร้อยละ 50 แต่มีปริมาณการกระจายต่ำ การทำ high flux hemodialysis หรือ charcoal hemoperfusion อาจช่วยเร่งการขับออกได้โดยเฉพาะในผู้ที่มีการทำงานของไตลดลง และเนื่องจากมีการจัดเมโธเทรกเซตออกจากร่างกายเป็น 3 ระยะ อาจทำให้ต้องใช้เวลาในการสังเกตและตรวจติดตามความเป็นพิษนานพอสมควร

การกดไขกระดูก สามารถให้ยาในกลุ่ม colony stimulating factors ในกลุ่มเสี่ยงที่จะมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง (severe neutropenia) โดยให้ยา filgrastim 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำ บางรายอาจจำเป็นต้องได้รับเลือด (blood transfusion) หรือเกล็ดเลือด นอกจากนั้นผู้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอาจจำเป็นต้องแยกอยู่ในห้องปลอดเชื้อเพื่อป้องกันการติดเชื้อซ้ำซ้อน

อาการคลื่นไส้อาเจียนสามารถใช้ยาได้หลายกลุ่มในการระงับอาการคลื่นไส้อาเจียน เช่น metoclopramide, ondansetron, dexamethasone

แผลในช่องปาก ปัญหานี้มักจะเริ่มเกิดหลังจากใช้เมโธเทรกเซตไปแล้วประมาณ 5 วัน และมักหายไปภายในวันที่ 10 ในกรณีที่แผลในปากเป็นน้อยสามารถใช้สารผสมของ normal saline, sodium bicarbonate และน้ำ อมบ้วนปากได้ กรณีที่เป็นมากอาจเพิ่มยาเฉพาะที่ เช่น lidocaine และอาจใช้ยาบรรเทาปวดแบบทั่วร่างกาย (systemic analgesics) ในกรณีที่เป็นอย่างรุนแรง ผู้ที่มีแผลในช่องปากร่วมกับอาการปากแห้ง (xerostomia) อาจจำเป็นต้องได้สารกระตุ้นน้ำลาย (sialogogues) เช่น เม็ดอมปราศจากน้ำตาล pilocarpine นอกจากนั้นฟลูออไรด์เจลยังมีคุณสมบัติกระตุ้นต่อมน้ำลายอาจช่วยบรรเทาอาการปากแห้งได้

การตรวจติดตาม

ให้ตรวจติดตาม ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ อาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นภายใน 6-9 วันหลังได้รับยา (ในขนาดการรักษา) และอาการอาจคงที่ไปนาน 14 วัน และนานกว่านั้นได้ถ้าเป็นผลจากการได้รับยาเกิน

ขนาด อาจต้องตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ต่อเนื่องจนกว่าผลการตรวจจะชี้ว่าไขกระดูกกลับมาทำงานตามปกติแล้ว

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 61 ปี ไม่มีโรคประจำตัวอื่น ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ เมื่อไม่นานมานี้ได้รับเมโธเทรกเซต 2.5 มิลลิกรัม/เม็ด รับประทาน 3 เม็ดต่อสัปดาห์ทุกวันพุธ ผู้ป่วยเข้าใจผิดรับประทานวันละ 3 เม็ดมา 8 วัน รวม 24 เม็ด วันที่ 4 หลังจากเริ่มรับประทานยาผู้ป่วยเริ่มมีอาการเจ็บคอ เจ็บปาก ไปโรงพยาบาลได้ยาทา ยาป้ายแผลในปากมา วันที่ 5 หลังจากเริ่มรับประทานยา มีแผลในปากทั้งปาก ผื่นขึ้นทั่วตัวยกเว้นแขนขา ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร วันที่ 9 หลังจากเริ่มรับประทานยา ผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลอีกแห่งหนึ่งด้วยอาการมีผื่น maculopapular rash ขึ้นทั้งตัว มีแผลในปาก กลืนเจ็บ การตรวจร่างกายโดยทั่วไป ปัสสาวะออกดี มีสัญญาณชีพ ได้แก่ มีชีพจร 84 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 24 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 160/70 มิลลิเมตรปรอท อุณหภูมิกาย 36.9 องศาเซลเซียส ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด 98% room air ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและภาพฉายรังสีปอดปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังตารางที่ 1

คำแนะนำของศูนย์พิษวิทยา

เบื้องต้นเภสัชกรที่ศูนย์พิษวิทยาแนะนำให้หยุดยา และเจาะเลือด ในวันที่ 9 หลังรับประทานยา (ตารางที่ 1) เพื่อพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับไตและระบบโลหิต โดยเฉพาะเรื่องเม็ดเลือดขาวต่ำ แนะนำกระบวนการดูแลเบื้องต้น เช่น ระงับการติดเชื้อ การดูแลแผลในช่องปาก ยาที่จำเป็นต้องใช้เป็นยาด้านพิษ คือ leucovorin

หลังจากนั้นเภสัชกรปรึกษากรณีผู้ป่วยกับแพทย์เฉพาะทางด้านพิษวิทยา แพทย์แนะนำให้ฝังถ่านกัมมันต์แบบหลายครั้ง ขนาด 50 กรัม ทันที ตามด้วย 25 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง อย่างน้อย 24 ชั่วโมง

ทำปัสสาวะให้เป็นด่างโดยใช้ 7.5% โซเดียม-

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พารามิเตอร์	ค่าปกติ	ค่าที่วัดได้ (วันที่ 9 หลังรับประทานยา)
AST	0-40 U/L	171 U/L
ALT	0-40 U/L	175 U/L
BUN	6-20 mg/dL	12 mg/dL
Creatinine	0.67-1.17 mg/dL	0.69 mg/dL
Platelet	150,000-450,000/microliter	250,000/microliter
WBC	4,500-11,000/microliter	3,700/microliter (ค่าเดิมของผู้ป่วย 6,300/microliter)
%neutrophil	40-70%	72%
%lymphocyte	18-48%	23%
Hb	12.1-15.1 g/dL	12 g/dL
Hct	36-46%	36%

ไบคาร์บอเนต 150 มิลลิตร เจือจางใน D5W 850 มิลลิ-
ลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 100-200 มิลลิ-
ลิตร/ชั่วโมง โดยให้ค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ อยู่
ระหว่าง 7-8 และค่าความเป็นกรด-ด่างในเลือดไม่เกิน
7.55 ตรวจติดตามไม่ให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ
และให้ตรวจติดตามค่าความเป็นกรด-ด่างในเลือดหลัง
จากให้โซเดียมไบคาร์บอเนตทันทีและหลังจากให้ยาไป
แล้ว 3 ชั่วโมง

ตรวจติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้น-
ฐานทันทีและซ้ำอีก 2 ครั้ง ที่ชั่วโมงที่ 24 และ 48 หลัง
จากการเจาะครั้งแรก

ให้ leucovorin ทางหลอดเลือดดำในขนาด 150
มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ทุก 3 ชั่วโมง โดย
ให้ปรับขนาดตามระดับยาเมโธเทรกเซต

การติดตามผล

ผู้ป่วยได้ 0.1% triamcinolone acetonide
cream ทาพื้นที่ขึ้นตามตัว แผลในปาก ใช้ lidocaine
viscous oral solution อมกลั้วปาก และให้ออมน้ำแข็ง

ทุก 6 ชั่วโมง เพื่อบรรเทาอาการเจ็บในช่องปาก ปรับ
ขนาด leucovorin IV เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง
ให้ potassium chloride elixir 30 มิลลิลิตร ทุก 4
ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน ให้ pantoprazole IV อัตราเร็ว
8 มิลลิกรัม/ชั่วโมง วันที่สี่ของการรับไว้รักษาในโรงพยา-
บาล ให้ filgrastim 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ปรับ leuco-
vorin IV เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง และหยุดให้
leucovorin IV ในวันที่ 7 ของการรับไว้รักษาในโรงพยา-
บาล และเตรียมตัวจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

อภิปรายกรณีศึกษา

ในกรณีของความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตนี้ เกิด
จากความเข้าใจผิดในการบริหารยาจากแบบแผนเดิม ซึ่ง
โดยปกติจะรับประทานเพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้ง แต่ความ
เข้าใจผิดเกิดขึ้นเพราะรูปแบบการบริหารเมโธเทรกเซต
แตกต่างจากยาทั่วไป ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาทุกวัน
และเกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตขึ้น จากกรณี
ศึกษาผู้ป่วยต้องรับประทานยา 7.5 มิลลิกรัม/สัปดาห์ แต่

กลายเป็นได้รับยา 7.5 มิลลิกรัม/วัน เมื่อได้รับยาสะสมไปถึงวันที่ 4 ของการรับประทานยา (ขนาดยาสะสม 30 มิลลิกรัม) จึงเริ่มมีอาการแสดงของความเป็นพิษ ดังที่ได้กล่าวแล้วในบทนำ เมโธเทรกเซตมีผลต่อการแบ่งเซลล์ ดังนั้นอวัยวะที่ประกอบจากกลุ่มเซลล์ที่แบ่งตัวเร็วจะได้รับผลกระทบก่อน เช่น ทางเดินอาหาร ระบบโลหิต ซึ่งสอดคล้องกับอาการของผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการเจ็บคอ เจ็บปาก เนื่องจากในช่วงแรกยังไม่ได้มีการชักประวัติอย่างรอบด้านจึงทำให้ไม่สามารถสืบหาต้นเหตุที่แท้จริงของอาการได้ ผู้ป่วยจึงรับประทานยาต่อไปในวิธีการเดิมจนถึงวันที่ 9 (ขนาดยาสะสม 67.5 มิลลิกรัม) และเกิดความเป็นพิษจากยาอย่างรุนแรง เมื่อสืบค้นสาเหตุที่แท้จริงได้แล้วแพทย์จึงให้การรักษาตามแนวทางของการแก้พิษจากเมโธเทรกเซต ซึ่งจากกรณีศึกษาก็มีความสอดคล้องกับแนวทางการรักษาโดยปกติ แต่มีการเพิ่มการให้ผงถ่านกัมมันต์แบบหลายครั้งเนื่องมาจากการได้รับยาในรูปแบบรับประทานซึ่งยาบางส่วนมีการขจัดออกทางอุจจาระ และยายังสามารถกระจายกลับออกมาจากเนื้อเยื่อได้หลายครั้ง ผงถ่านกัมมันต์ที่ให้ไปอาจช่วยลดซับยาไว้ไม่ให้ถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดได้อีก การรักษาอื่น ๆ นอกจากนี้เป็นการรักษาตามแนวทางการรักษา โดย leucovorin ซึ่งเป็น active form ของกรดโฟลิกโดยไม่จำเป็นจะต้องใช้เอนไซม์ dihydrofolate reductase เปลี่ยนจากรูปที่ไม่ออกฤทธิ์เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ จึงทำให้กระบวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกซึ่งแต่เดิมถูกยับยั้งโดยเมโธเทรกเซตดำเนินไปได้ การทำปัสสาวะให้เป็นด่างด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนตนั้นมีความจำเป็นในกรณีที่ได้รับเมโธเทรกเซตในขนาดสูง เพื่อป้องกันไม่ให้เมโธเทรกเซตและเมแทบอลิต์ตกตะกอนที่ไต การรักษานอกจากนี้ เช่น การให้ยาลดการหลั่งกรด proton pump inhibitors การให้ oral paste corticosteroids ไม่ได้เป็นข้อห้ามและขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ ซึ่งก็สามารถทำได้ และ เป็นการรักษาแบบประคับประคองจนกว่าอาการจะกลับสู่ภาวะปกติ^{3,4}

ความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตอันเนื่องมาจากการรับประทานยาผิดไปจากแบบแผนเดิมนั้นเป็นปัญหา

ที่พบบ่อยทั่วโลก มีการศึกษารายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่รายงานไปยัง FDA ในช่วงเดือนพฤศจิกายน ปี พ.ศ. 2540 ถึงเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2544 พบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกี่ยวกับเมโธเทรกเซต 106 ราย โดยเป็นความคลาดเคลื่อนที่ทำให้เสียชีวิต 25 ราย (ร้อยละ 24) โดยประเภทความคลาดเคลื่อนที่พบโดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 30) เกี่ยวข้องกับความสับสนในการรับประทานยาจากสัปดาห์ละครั้งเป็นทุกวัน และเป็นการใช้เมโธเทรกเซตในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ถึงร้อยละ 42 นอกจากนั้นแล้วยังพบว่าอาการทางช่องปากและลำคอเป็นอาการแรก ๆ ที่มักนำผู้ป่วยมาพบแพทย์หรือเป็นการนำที่บ่งชี้ถึงภาวะความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต⁵ โดยมีข้อมูลว่าความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตที่มีต่อเนื่องเยือกติดนั้นจะขึ้นกับความยาวนานของการได้รับยาที่เกินความเข้มข้นที่จะเกิดพิษ (function of duration of exposure to suprathreshold concentrations)⁶ จึงเป็นประเด็นที่สำคัญที่เภสัชกรจำต้องมีบทบาทอย่างมากในการอธิบาย ทบทวนและเน้นย้ำให้ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างถูกต้อง เพื่อป้องกันความเป็นพิษที่เกิดจากการรับประทานยาผิดวิธี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ที่ได้รับเมโธเทรกเซตเป็นครั้งแรก นอกจากนั้นแล้ว จำเป็นที่เภสัชกรที่ศูนย์พิษวิทยาควรประสานงานกับเภสัชกรที่อยู่งานบริการจ่ายยาเพื่อสืบค้นสาเหตุของความคลาดเคลื่อนในการรับประทานยาของผู้ป่วยว่ามีสาเหตุแท้จริงมาจากสาเหตุใด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ดังผู้ป่วยในกรณีศึกษาข้างต้น²

บทสรุป

เมโธเทรกเซตเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม antimetabolite ที่มีที่ใช้ทางคลินิกนอกเหนือไปจากโรคมะเร็ง ซึ่งด้วยลักษณะของการที่มีข้อบ่งใช้ที่หลากหลายและรูปแบบการรับประทานเมโธเทรกเซต มักจะเป็นการรับประทานสัปดาห์ละครั้งมากกว่าที่จะต้องรับประทานยาทุกวัน ทำให้เกิดความเสี่ยงที่ผู้ป่วยมักจะเผลอรับประทานยาทุกวันด้วยความไม่ตั้งใจ หลายครั้งเภสัชกรอาจดักจับได้ว่ามีความคลาดเคลื่อนทางยาเกิดขึ้นเพราะยาหมดก่อนกำหนด

นัด หรือ มาพบแพทย์ก่อนเพราะเกิดอาการไม่พึงประสงค์
ดังกรณีศึกษา การรักษาความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต
ประกอบด้วยวิธีการหลายประการ หนึ่งในปัจจัยที่สำคัญ
คือ leucovorin ที่เป็นยาที่จำเป็นในการบรรเทาความ
เป็นพิษต่อเซลล์ที่เกิดจากเมโธเทรกเซตรวมกับการรักษา

ตามอาการจนผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติ บทบาทที่สำคัญ
ยิ่งของเภสัชกรเมื่อพบผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเมโธเทรกเซต
แบบรับประทานคือการเน้นย้ำให้ผู้ป่วยระมัดระวัง อธิบาย
ทบทวน วิธีการรับประทานยาที่ถูกต้อง เพื่อป้องกันการ
รับประทานยาผิดซึ่งจะนำไปสู่ภาวะความเป็นพิษได้

เอกสารอ้างอิง

1. IBM Micromedex® DRUGDEX® (Methotrexate). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2021 Oct 14]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>
2. Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. Am J Health Syst Pharm. 2004;61(13):1380-4.
3. Kuznar W. Preventing methotrexate toxicity: know how to use leucovorin, glucapadase. TOP [Internet]. [cited 2021 Oct 14];6:2. Available from: <http://www.the-oncologypharmacist.com/top-issues/2013-issues/may-2013-vol-6-no-2/15792-preventing-methotrexate-toxicity-know-how-to-use-leucovorin>
4. Ahmadzadeh A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Hadeiy SK, Parhizgar P. Acute versus chronic methotrexate poisoning: a cross-sectional study. BMC Pharmacol Toxicol. 2019;20(1):39. doi: 10.1186/s40360-019-0316-8.
5. Pederson TG, Skarpiak BJ. Oral mucocutaneous as the presenting complaint in a patient with methotrexate toxicity. Vis J Emerg Med [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 25];24:101053. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101053>
6. Simonson W. Daily methotrexate can be lethal!. Geriatr Nurs. 2015;36:224-5.