การศึกษาการเกิดพิษของยา Methotrexate ในระยะเวลา 10 ปี ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

Ten-Year Review of Methotrexate toxicity at Maharat Nakorn Ratchasima Hospital.

(Received: March 22,2026 ; Revised: March 28,2026 ; Accepted: March 30,2026)

เขมนิจภรณ์ เอื้อวิทยาศุภร[1]
Khemmanitporn Ueawitthayasuphon[1]

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะพื้นฐาน ภาวะแทรกซ้อน และปัจจัยทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษจากยา methotrexate การศึกษาแบบ retrospective descriptive study โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยจำนวน 110 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ methotrexate toxicity ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาและรับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่าง 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2567 แบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มเสียชีวิต (n=10) และไม่เสียชีวิต (n=100) เก็บรวบรวมข้อมูลลักษณะพื้นฐาน ประวัติการใช้ยาผิดวิธี ภาวะแทรกซ้อน และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม โดยใช้ independent t-test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายแบบปกติ Wilcoxon-Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ และ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรเชิงกลุ่ม

ผลการศึกษา: ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย ได้แก่ pancytopenia ภาวะไตวายเฉียบพลัน และการทำงานของตับผิดปกติ เมื่อเปรียบเทียบค่าทางห้องปฏิบัติการ พบว่ากลุ่มผู้เสียชีวิตมีค่า platelet ต่ำกว่า และมีค่า creatinine และ AST สูงกว่ากลุ่มไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.01) ค่า albumin มีแนวโน้มต่ำกว่าในกลุ่มเสียชีวิต (p=0.05) ขณะที่ค่า hematocrit, white blood cell count, ALT และ ALP ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การรับประทานยาผิดวิธีไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.310)

คำสำคัญ: Methotrexate toxicity, Pancytopenia, Acute kidney injury, Hepatotoxicity

Abstract

This study aimed to investigate the baseline characteristics, complications, and laboratory parameters associated with mortality in patients with methotrexate toxicity. This retrospective descriptive study reviewed the medical records of 110 patients diagnosed with MTX toxicity at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital between January 1, 2015, and December 31, 2024. Patients were categorized into two groups: survivors (n=100) and non-survivors (n=10). Data on baseline characteristics, medication errors, complications, and laboratory results were collected. Comparative analysis was performed using the independent t-test for normally distributed data, the Wilcoxon-Mann-Whitney test for non-normally distributed data, and Fisher's exact test for categorical variables.

Results: Common complications included pancytopenia, acute kidney injury, and abnormal liver function. Laboratory analysis revealed that the non-survivor group had significantly lower platelet counts and significantly higher creatinine and AST levels compared to the survivor group (p=0.01). Albumin levels tended to be lower in the non-survivor group (p=0.05). No statistically significant differences were found in hematocrit, white blood cell count, ALT, or ALP levels. Medication error was not significantly associated with mortality (p=0.310).

Keywords: Methotrexate toxicity, Pancytopenia, Acute kidney injury, Hepatotoxicity, Mortality

[1] วว.เวชศาสตร์ฉุกเฉิน นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

บทนำ

ในปัจจุบันมีการใช้ยา Methotrexate (MTX) เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยในหลากหลายโรค เช่น ข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis), สะเก็ดเงิน (Psoriasis), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง[1] เป็นต้น ยา MTX นั้นมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการรักษาโรคเนื่องจากลดการสร้าง Deoxyribonucleic acid (DNA) จึงทำให้การสร้างของเซลล์ต่างๆลดลง อาการของผู้ป่วยจึงดีขึ้น เนื่องจากยา MTX สามารถรักษาได้หลากหลายโรคจึงทำให้มีการบริหารยาตามข้อบ่งใช้แตกต่างกันไป

โดยข้อบ่งใช้ของยา MTX นั้นแบ่ง 2 กลุ่มด้วยกัน ดังนี้ กลุ่มที่ใช้ Low dose MTX ได้แก่ Rheumatoid arthritis, Psoriasis และ Auto immune อื่นๆ โดยปริมาณที่ใช้ในการรักษาคือ 5-25 mg/week[2] และกลุ่ม High dose MTX ได้แก่ Hematologic malignancy และ Solid tumor โดยปริมาณที่ใช้ในการรักษาคือ มากกว่าเท่ากับ 500 mg/m^2 หรือ 5 g/week[3]

การใช้ยา MTX แล้วยังมีข้อดีในการใช้สำหรับผู้ป่วยโรคดังกล่าว แต่ก็ยังพบว่ามีการเกิดพิษจากการใช้ยา MTX ด้วยเช่นกัน โดยอาการของพิษจากยา MTX คือ มีแผลในปาก, กลืนเจ็บ, ปวดท้อง, กดการทำงานของไขกระดูก, ตับอักเสบ และภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น[1]

จากการเกิดพิษจากการใช้ยา MTX ดังกล่าวยังไม่แน่ชัดในลักษณะทางคลินิกของการเกิดพิษจากการใช้ยา MTX ผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาเพื่อให้ทราบถึงการเกิดพิษจากการใช้ยา MTX และปัจจัยในการเกิดพิษจากการใช้ยา MTX ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาเพื่อนำมาพัฒนาการดูแลและป้องกันการเกิดพิษในอนาคต

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกิด Methotrexate toxicity
2. ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการเกิด Methotrexate toxicity

วิธีการดำเนินวิจัย

รูปแบบการศึกษา : Retrospective Descriptive Study

ประชากรที่ศึกษา

ทบทวนประชากรจากการทบทวนเวชระเบียน โดย เลือกจาก ICD10 รหัส D61.1, D61.9, K12.3, K71.1, K71.2, T45.1, Y43.1

ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 18 ปี ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Methotrexate toxicity คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างได้ดังนี้[16,17,18]

$$N = \frac{z^2_{\left\{1-\frac{\alpha}{2}\right\}} \times p(1-p)}{d^2}$$

N = ขนาดตัวอย่างของกลุ่มประชากร

p= ค่าสัดส่วนที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างจากการศึกษา เท่ากับ 0.25[5]

$Z_{\left\{1-\frac{\alpha}{2}\right\}}$= สัมประสิทธิ์ความมั่นใจ ได้จากความเชื่อมั่นที่กำหนด เท่ากับ 1.96

d= ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ เท่ากับ 0.05

$N = \frac{1.96^2 \times (0.15 \times (1-0.15))}{0.05^2}$ = 288.12 = 289 คน

อย่างไรก็ตาม ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะ Methotrexate toxicity ทั้งหมดจำนวน 111 ราย ดังนั้น การศึกษานี้จึงใช้วิธีการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์การศึกษา (total sampling)

เกณฑ์คัดเข้า

1. อายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี
2. ได้รับยา Methotrexate และมีหลักฐานการเกิดพิษทั้งทางคลินิกหรือทางห้องปฏิบัติการ

เกณฑ์คัดออก

1. ข้อมูลเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูล (Case Record Form: CRF) ใช้เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและ

การตรวจผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป (อายุ เพศ BMI) โรคร่วม (comorbidities) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

2. เครื่องมือทางห้องปฏิบัติการ ระบบฐานข้อมูลเวชระเบียนโรงพยาบาล

การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ

ความตรงเชิงเนื้อหา (Content Validity) แบบบันทึกข้อมูลพัฒนาตามวัตถุประสงค์การวิจัย

ความถูกต้องของข้อมูล (Data Accuracy) ใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจริง

ความเที่ยง (Reliability) เก็บข้อมูลตามแบบฟอร์มเดียวกันทุกกรณี

การควบคุม Bias ใช้เกณฑ์คัดเข้า–คัดออกเพื่อลด confounding

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical analysis) ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยมีสถิติเชิงพรรณา ได้แก่ จำนวน ในรูปแบบร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด

จริยธรรมการวิจัย

การวิจัยฉบับนี้ได้ดำเนินการขอรับการพิจารณาและอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ผลการวิจัย

ข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2567 พบ ผู้ป่วยที่เกิดพิษจากการใช้ยาทั้งหมด 111 ราย พบว่ามีข้อมูลเวชระเบียนไม่ครบ 1 ราย โดยผู้ป่วยที่เกิดพิษจากการใช้ยา MTX พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 10 ราย และ ไม่เสียชีวิต 100 ราย

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก Methotrexate (Independent t test)

ข้อมูลพื้นฐาน	เสียชีวิต(n=10)	ไม่เสียชีวิต(n=100)	p-value
อายุ (เฉลี่ย)	64.9±14.48	63.54±11.13	0.72(ttest)
เพศหญิง	7(70%)	69(69%)	0.948
เพศชาย	3(30%)	31(31%)	
BMI (เฉลี่ย)	22.63±4.52	21.66±4.56	0.52(ttest)
โรคประจำตัว			
เบาหวาน	5(50%)	25(25%)	0.09
ความดันโลหิตสูง	4(40%)	38(38%)	0.90
ตับอักเสบ	1(10%)	1(1%)	*0.04*
ไขมันในเลือดสูง	2(20%)	11(11%)	0.401
โรคไตเรื้อรัง	5(50%)	11(11%)	0.401
เหตุผลในการใช้ยา MTX			
ข้ออักเสบรูมาตอยด์	7(70%)	73(73%)	0.839
สะเก็ดเงิน	2(20%)	15(15%)	0.677
Bullous pemphigoid	1(10%)	0(0)	*0.001*
มะเร็งทางโลหิต	0(0)	3(3%)	0.579
Autoimmune disease	0(0)	4(4%)	0.519
ยาที่ใช้ร่วมกัน			
Proton pump inhibitor (PPI)	0(0)	29(29%)	*0.047*

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก Methotrexate (Independent t test)

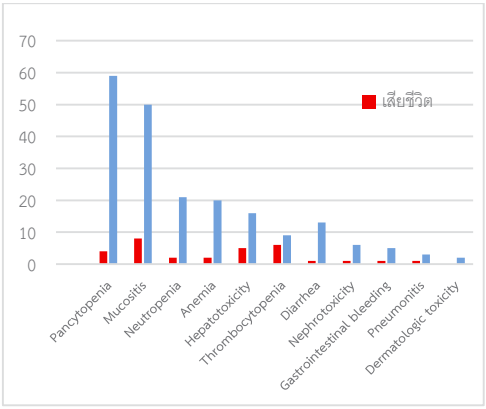
ข้อมูลพื้นฐาน	เสียชีวิต(n=10)	ไม่เสียชีวิต(n=100)	p-value
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)	0(0)	13(13%)	0.255
Steroid	2(20%)	41(41%)	0.194
NSAIDs	3(30%)	25(25%)	0.729
การใช้ยาผิด	1(10%)	3(3%)	0.310

จากผู้ป่วยที่มีภาวะ methotrexate toxicity ทั้งหมด 110 ราย พบว่ามีผู้เสียชีวิต 10 ราย (9.1%) และไม่เสียชีวิต 100 ราย (90.9%) ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อจำแนกตามการเสียชีวิตแสดงในตารางที่ 1อายุเฉลี่ยของกลุ่มผู้เสียชีวิตเท่ากับ 64.9 ± 14.48 ปี ขณะที่กลุ่มไม่เสียชีวิตมีอายุเฉลี่ย 63.54 ± 11.13 ปี โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.72) สัดส่วนเพศหญิงในกลุ่มผู้เสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 70 และในกลุ่มไม่เสียชีวิตร้อยละ 69 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.948) ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยของกลุ่มผู้เสียชีวิตเท่ากับ 22.63 ± 4.52 kg/m² และในกลุ่มไม่เสียชีวิตเท่ากับ 21.66 ± 4.56 kg/m² โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.52) ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปัจจัยด้านอายุ เพศ และ BMI ไม่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกิด MTX toxicity ในการศึกษานี้

เมื่อพิจารณาจากโรคประจำตัวพบว่าโรคเบาหวานพบในกลุ่มผู้เสียชีวิตร้อยละ 50 และในกลุ่มไม่เสียชีวิตร้อยละ 25 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.09) โรคตับอักเสบพบในกลุ่มผู้เสียชีวิต 1 ราย (10%) และในกลุ่มไม่เสียชีวิต 1 ราย (1%) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.04) โรคความดันโลหิตสูง, โรคไขมันในเลือดสูงและโรคไตเรื้อรังพบในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่ม และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การใช้ยา Methotrexate ข้อบ่งใช้ที่พบบ่อยที่สุดคือ rheumatoid arthritis โดยพบในกลุ่มผู้เสียชีวิตร้อยละ 70 และกลุ่มไม่เสียชีวิตร้อยละ 73 โรคสะเก็ดเงินพบในกลุ่มผู้เสียชีวิตร้อยละ 20 และในกลุ่มไม่เสียชีวิตร้อยละ 15 (p = 0.677) Bullous pemphigoid พบในกลุ่มผู้เสียชีวิต 1 ราย และไม่พบในกลุ่มไม่เสียชีวิตมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p = 0.001 มะเร็งทางโลหิตและโรค autoimmune พบเฉพาะในกลุ่มไม่เสียชีวิต และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การใช้ Proton pump inhibitor (PPI) พบในกลุ่มไม่เสียชีวิตร้อยละ 29 และไม่พบการใช้ยาในกลุ่มผู้เสียชีวิต โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.047) การใช้ ACE inhibitors, steroid และ NSAIDs พบในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่ม และไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ ในกลุ่มที่ใช้ยาผิด พบว่า กลุ่มผู้เสียชีวิต 1 ราย (10%) และ ไม่เสียชีวิต 3 ราย (3%) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



แผนภูมิที่ 1 ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่เกิดพิษจาก Methotrexate

จากผู้ป่วยทั้งหมด 110 ราย พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดคือ Pancytopenia จำนวน 63 ราย (57.27%) รองลงมาคือ Mucositis 58 ราย (52.73%) และ Hepatotoxicity 21 ราย (18.18%) โดย Pancytopenia พบในกลุ่มผู้เสียชีวิตร้อยละ 40 และในกลุ่มไม่เสียชีวิตร้อยละ 59 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.116) Mucositis พบในกลุ่มผู้เสียชีวิตร้อยละ 80 และกลุ่มไม่เสียชีวิตร้อยละ 50 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.070) Neutropenia และ Anemia พบในสัดส่วนใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่ม (p = 0.941 และ 1.00 ตามลำดับ) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาวะ Hepatotoxicity พบในกลุ่มผู้เสียชีวิตร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 16 ในกลุ่มไม่เสียชีวิต ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.061) Thrombocytopenia พบในกลุ่มผู้เสียชีวิตร้อยละ 60 เทียบกับเพียงร้อยละ 9 ในกลุ่มไม่เสียชีวิต และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.001)

ภาวะ Nephrotoxicity, Diarrhea, Gastrointestinal bleeding, Pneumonitis และ Dermatologic toxicity พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการวิเคราะห์ค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ methotrexate toxicity จำนวน 110 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เสียชีวิต 10 ราย และไม่เสียชีวิต 100 ราย พบดังนี้

Hematocrit (Hct) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม (p = 0.46) White blood cell (WBC) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.31) เกล็ดเลือด (platelet) พบว่ากลุ่มที่เสียชีวิตมีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.01)

ค่าการทำงานของไต พบว่าค่า Creatinine ในกลุ่มที่เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.01) ค่าการทำงานของตับ พบว่า AST ในกลุ่มที่เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.01) ขณะที่ ALT และ ALP แม้จะมีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่เสียชีวิต แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.08 และ 0.07 ตามลำดับ)

ระดับ albumin ในกลุ่มที่เสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิต (2.54±0.4, 3.02±0.76 g/dL) โดยมีค่า p = 0.05 ซึ่งอยู่ในระดับใกล้เคียงนัยสำคัญทางสถิติ แสดงถึงแนวโน้มว่าภาวะ hypoalbuminemia อาจสัมพันธ์กับการเสียชีวิต

โดยสรุป ค่าทางห้องปฏิบัติการที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำ ระดับ creatinine ที่สูง และระดับ AST ที่สูง ขณะที่ albumin ต่ำมีแนวโน้มสัมพันธ์กับการเสียชีวิต ส่วนค่า hematocrit, WBC, ALT และ ALP ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วารสารสังคมวิทยาการแพทย์และสาธารณสุข
ปีที่ 11 ฉบับที่ 1 มกราคม - มีนาคม 2569

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกและผลจากห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการเกิดพิษจากยา Methotrexate

ลำดับ	เพศ	อายุ	เหตุการใช้ยา	ปริมาณยา (mg/week)	ยาที่ทานร่วม	Serum Creatinine (mg/dl)	Serum Albumin (g/dl)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Hct (%)	WBC (x $10^3/\mu L$)	Platelet (x $10^3/\mu L$)	Leucovorin
1	หญิง	80	Psoriasis	40	-	1.05	2.7	57	21	80	25	0.4	12	ได้รับ
2	หญิง	73	Rheumatoid arthritis	5	Prednisolone NSAIDs	2.71	2	28	14	149	19.5	0.3	29	ไม่ได้รับ
3	หญิง	80	Rheumatoid arthritis	22.5	Prednisolone	1.03	3.2	460	120	664	28.4	3.6	31	ได้รับ
4	หญิง	55	Rheumatoid arthritis	7.5	NSAIDs	0.63	2.2	172	49	91	29.5	1.7	24	ได้รับ
5	หญิง	67	Psoriasis	5	-	2.79	2.7	351	238	109	32.4	9.6	87	ได้รับ
6	หญิง	68	Bullous pemphigoid	10	-	3.58	1.9	26	17	166	25.8	3.3	5	ไม่ได้รับ
7	หญิง	67	Rheumatoid arthritis	5	-	6.64	2.9	75	131	171	25.2	0.5	33	ได้รับ
8	ชาย	35	Rheumatoid arthritis	10	-	1.61	1.9	355	107	132	26.2	2.1	94	ได้รับ
9	ชาย	49	Rheumatoid arthritis	10	NSAIDs	3.66	2.8	134	58	58	26	0.2	10	ได้รับ
10	ชาย	75	Rheumatoid arthritis	10	-	0.92	3.1	21.4	35	35	18.7	4.7	9	ได้รับ

ตารางที่ 4 ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการเกิดพิษจากยา Methotrexate

ลำดับ	เพศ	อายุ	Pancytopenia	Anemia	Neutropenia	Thrombocytopenia	Hepatotoxicity	Mucositis	Diarrhea	GI bleeding	Pneumonitis	Nephrotoxicity
1	หญิง	80			+	+		+				
2	หญิง	73	+					+			+	
3	หญิง	80				+	+	+				
4	หญิง	55			+	+	+	+				
5	หญิง	67		+		+	+					
6	หญิง	68				+		+				+
7	หญิง	67	+				+	+				
8	ชาย	35	+				+					
9	ชาย	49	+					+	+	+		
10	ชาย	75		+		+		+				

จากตารางที่ 3 จะแสดงถึงลักษณะทางคลินิกและผลจากห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการเกิดพิษของยา Methotrexate พบว่า เป็นเพศหญิง ทั้งหมด 7 ราย และ เพศชาย 3 ราย, อายุเฉลี่ย 64.9±14.48 ปี, ปริมาณยา Methotrexate เฉลี่ย 12.5 mg/week, ค่า Creatinine เฉลี่ย 2.462 mg/dl โดยมีผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังเดิม 5 รายและ เกิดจากพิษของ Methotrexate 1 ราย, ค่า Albumin เฉลี่ย 2.54±0.4 g/dl, ค่า AST,ALT และ ALP เฉลี่ย 104,53 และ 120 ตามลำดับ, ค่า Hematocrit เฉลี่ย 25.67±4.15 %, WBC เฉลี่ย 1.9 x 10^3/**μ**L, Platelets เฉลี่ย 26.5 x 10^3/**μ**L และผู้ป่วยที่เสียชีวิต ได้รับยา Leucovorin ทั้งหมด 8 ราย ผู้ป่วยอีก 2 รายได้รับ การทำ Urine Alkalinization

และจากตารางที่ 4 เป็นการแสดงถึงภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการเกิดพิษของยา Methotrexate พบว่า Mucositis 8 ราย, Thrombocytopenia 6 ราย, Hepatotoxicity 5 ราย, Pancytopenia 4 ราย, Anemia และ Neutropenia อย่างละ 2 ราย , Diarrhea, Gastrointestinal bleeding, Pneumonitisและ Nephrotoxicity อย่างละ 1 ราย

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ methotrexate (MTX) toxicity จำนวน 110 ราย พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 9.1 โดยพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, ระดับ creatinine ที่สูง และระดับ AST ที่สูง ในขณะเดียวกันพบว่าระดับ albumin ที่ต่ำมีแนวโน้มสัมพันธ์กับการเสียชีวิต ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับวรรณกรรมก่อนหน้าที่ระบุว่าภาวะกดไขกระดูก และ ภาวะ ไตวายเฉียบพลัน เป็นปัจจัยสำคัญที่แสดงถึงความรุนแรงของ MTX toxicity และอาจส่งผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย [7,19–22,24]

การรับประทานยาผิดผลงานวิจัยนี้พบว่าเป็นปัจจัยกระตุ้นสำคัญของการเกิดพิษจากยา แม้จะไม่พบความสัมพันธ์โดยตรงกับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถือเป็นจุดเริ่มต้นของ toxicity ในผู้ป่วยหลายราย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Patil และคณะ[13] ที่รายงานว่า การรับประทานยาผิด เป็นสาเหตุสำคัญของ pancytopenia และภาวะแทรกซ้อนรุนแรง และพบว่าการสั่งหรือรับประทาน MTX ผิดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย[28] นอกจากนี้ Kivity และคณะ[7] ยังรายงานว่าปัจจัยเสี่ยงของ low-dose MTX toxicity ได้แก่ อายุที่มากขึ้น ภาวะไตวายเฉียบพลัน และความผิดพลาดในการใช้ยา ซึ่งมีความสอดคล้องกับลักษณะผู้ป่วยในการศึกษานี้

ในด้านภาวะกดไขกระดูก ผลการศึกษาพบว่าเกล็ดเลือดในกลุ่มที่เสียชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Dhillon และคณะ [2] และ Ohosone และคณะ[19] ที่ระบุว่าภาวะ pancytopenia เป็นลักษณะเด่นของ MTX toxicity และสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค อีกทั้งการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ยังยืนยันว่าภาวะ cytopenia สามารถเกิดขึ้นได้แม้ใช้ขนาดยาต่ำ[25] กลไกดังกล่าวอาจนำไปสู่ภาวะเลือดออกรุนแรงหรือติดเชื้อแทรกซ้อน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของค่า white blood cell อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนผู้เสียชีวิตที่มีเพียง 10 ราย ทำให้พลังทางสถิติจำกัด

ระดับ creatinine ในกลุ่มที่เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Howard และคณะ[3] ที่อธิบายว่า MTX ถูกกำจัดทางไตเป็นหลัก และภาวะไตวายเฉียบพลันทำให้ระดับยาในร่างกายสูงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อ systemic toxicity รวมถึงรายงาน

ของ Hamed และคณะ[10] และ Hosseini และคณะ[24] ที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ภาวะไตวายเฉียบพลัน กับความรุนแรงของพิษ นอกจากนี้ Flombaum และคณะ[15] ยังรายงานว่า MTX nephrotoxicity มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่รุนแรงและต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน จึงอาจกล่าวได้ว่าภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นทั้งปัจจัยกระตุ้นและตัวทำนายความรุนแรงของพิษจากยา ระดับ AST ในกลุ่มที่เสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Tilling และคณะ[5], Montaudié และคณะ[6] และการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับ hepatotoxicity จาก MTX[27] อย่างไรก็ตาม Choi และคณะ[14] รายงานว่าระดับเอนไซม์ตับที่เพิ่มขึ้นไม่ได้สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่รุนแรงเสมอไป ความแตกต่างดังกล่าวอาจสะท้อนถึงบริบทของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน โดยค่า AST ที่สูงในกลุ่มเสียชีวิตของการศึกษานี้อาจสะท้อนภาวะ systemic toxicity หรือ multi-organ dysfunction มากกว่าการเกิดพิษจากยา MTX

ระดับ albumin ที่ต่ำในกลุ่มที่เสียชีวิตมีแนวโน้มสัมพันธ์กับการเสียชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่ระบุว่า MTX เป็นยาที่จับกับโปรตีนในพลาสมาสูง[3,10] เมื่อมีภาวะ hypoalbuminemia ส่งผลให้ระดับ MTX ที่ไม่ได้จับกับโปรตีนสูงขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อพิษรุนแรง นอกจากนี้ ภาวะ hypoalbuminemia ยังอาจสะท้อนภาวะทุพโภชนาการหรือการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย แม้ว่าการศึกษานี้จะพบว่า MTX Toxicity จะส่งผลต่อระบบโลหิต,ไตและตับ แต่ MTX Toxicity อาจส่งผลต่ออวัยวะอื่น เช่น ปอดและระบบประสาท[4,11,12,26] ซึ่งควรได้รับการเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางระบบดังกล่าว

โดยสรุป ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับงานวิจัยส่วนใหญ่ที่ระบุว่า ความรุนแรงของ ภาวะกดไขกระดูก และภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วย MTX toxicity[7,13,19–22,24] และการรับประทานยาผิดเป็นปัจจัยกระตุ้นสำคัญที่ควรได้รับการป้องกันอย่างจริงจังในเวชปฏิบัติ

ข้อเสนอแนะ

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective descriptive ซึ่งอาศัยข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลัง จึงมีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนของข้อมูล และอาจเกิด information bias ได้ นอกจากนี้ การศึกษาไม่สามารถตรวจวัดระดับ methotrexate ในเลือด (serum MTX level) ได้ ทำให้ไม่สามารถประเมินความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างระดับยาในเลือดกับความรุนแรงของพิษหรือการเสียชีวิตได้ ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดสำคัญ

ข้อมูลเกี่ยวกับ medication error อาศัยจากประวัติที่ผู้ป่วยหรือญาติให้ อาจเกิด recall bias และการบันทึกข้อมูลไม่ครบถ้วน อีกทั้งเป็นการศึกษาจากโรงพยาบาลแห่งเดียว ทำให้ความสามารถในการสรุปผลไปยังประชากรอื่นมีข้อจำกัด นอกจากนี้ จำนวนผู้เสียชีวิตมีเพียง 10 ราย อาจส่งผลต่อพลังทางสถิติของการวิเคราะห์

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบ prospective study หรือ multicenter study เพื่อเพิ่มขนาดตัวอย่างและยืนยันบทบาทของปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ รวมถึงการประเมินประสิทธิผลของการรักษาในระยะเริ่มต้น เช่น การให้ leucovorin rescue และการจัดการภาวะไตวายเฉียบพลันต่อผลลัพธ์ของผู้ป่วย MTX toxicity

เอกสารอ้างอิง

1.ภณรัตน์ น้อยเพิ่มและ จักราวดี จุฬามณี (2566). บทบาทของยา Methotrexate ในการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา. วารสาร โลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต Journal of Hematology and Transfusion Medicine, 33(1), 7-10.

2.Dhillon GS, Chauhan S, Jalal Y, Ghobrial Y, Ahmed B.(2022). Low-Dose Methotrexate Toxicity Presenting as Pancytopenia. Cureus. 2022 Dec 13;

3.Howard SC, McCormick J, Pui CH ., Buddington RK, Harvey RD.(2016). Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. The Oncologist [Internet]. 2016 Aug 5;21(12):1471–82.

4.Lateef O, Shakoor N, Balk RA.(2005). Methotrexate pulmonary toxicity. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2005;4(4):723–30

5.Tilling L, Townsend S, David J.(2006). Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Drug Investig [Internet]. 2006;26(2):55–62.

6.Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al.(2011). Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity: Methotrexate in psoriasis: review. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2011;25 Suppl 2(s2):12–8.

7.Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, Pauzner R, Mouallem M, Mayan H.(2014). Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. Autoimmun Rev [Internet]. 2014;13(11):1109–13.

8.Dalkilic E, Coskun BN, Yağız B, Tufan AN, Ermurat S, Pehlivan Y.(2018). Methotrexate intoxication: Beyond the adverse events. Int J Rheum Dis [Internet]. 2018;21(8):1557–62.

9.Wight J, Ku M, Garwood M, Carradice D, Lasica M, Keamy L, et al.(2022). Toxicity associated with high-dose intravenous methotrexate for hematological malignancies. Leuk Lymphoma [Internet]. 2022;63(10):2375

10.Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, et al.(2022). Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. Cureus [Internet]. 2022 Sep 23;14(9).

11.Natnasak Apiraksattayakul, Jiraporn Jitprapaikulsan, Kleebsabai Sanpakit, Theerawat Kumutpongpanich.(2024). Potential neurotoxicity associated with methotrexate. Scientific Reports. 2024 Aug 9;14(1).

12.Gayathri Devi Hj, Richa D'cruz, Viswam Subeesh, Neha R.(2018). Methotrexate Induced Pneumonitis: A Case Report [Internet]. 2018.

13.Patil H, Prasad S, Subramanian R, Mamadapur M, Nikhil R, Paul AA.(2025). Methotrexate-induced pancytopenia: clinical characteristics, medication errors, and outcomes in a tertiary care centre: a retrospective single-centre study. Rheumatology International. 2025 Sep 24;45(10).

14.Choi SR, Park JW, Lee EB, Park JK.(2021). Initial methotrexate dosage is not associated with an increased risk of liver toxicity in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology. 2021 Jun 11;40(11):4493–500.

15.Flombaum CD, Liu D, Yan SQ, Chan A, Mathew S, Meyers PA, et al.(2018). Management of Patients with Acute Methotrexate Nephrotoxicity with High-Dose Leucovorin. Pharmacotherapy [Internet]. 2018 Jun 4;10.1002/phar.2145.

16.Ngamjarus C, Pattanittum P.(2024). n4Studies: application for sample size calculation in health science research. Version 2.3. App store; 2024.

17.Wayne W., D. (1995). Biostatistics: A foundation of analysis in the health sciences (6th ed.). John Wiley & Sons, Inc., 180.

18.Ngamjarus C.(2021). Sample size calculation for health science research. 1st ed. Khon Kaen, Thailand: Khon Kaen University Printing House; 2021

19.Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Hama N, Matsumura M, Nojima T, et al.(1997). Toxicity of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis--clinical characteristics in patients with MTX-induced pancytopenia and interstitial pneumonitis. Ryumachi [Rheumatism] [Internet]. 1997 Feb;37(1):16–23.

20.Calvo-Romero JM. Severe Pancytopenia Associated with Low-Dose Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis. Annals of Pharmacotherapy. 2001 Dec;35(12):1575-7.

21.Jara-Palacios MA, Chun W, Traub NL.(2021). Potential contributors to low dose methotrexate toxicity in a patient with rheumatoid arthritis and pernicious anemia: case report. BMC Rheumatology. 2021 Feb 12;5(1).

22.Ouellette S, Shah R, Razi S, Ashforth G, Wassef C.(2022). Fatal low‐dose methotrexate toxicity: a case report and literature review. Dermatologic Therapy. 2022 Oct 19;

23.Islam MT, Haque HF, Islam MJ, Chakraborty R, Rahman SI, Ahmed AS.(2025). Acute methotrexate toxicity: experience in a tertiary care hospital of Bangladesh. BIRDEM Medical Journal. 2025 Jun 1;15(2):73–9.

24.Hosseini E, Shahbazi F.(2024). Methotrexate-induced Severe Pancytopenia in a Patient with Rheumatoid Arthritis: A Case Report and Review of Literature. Current drug safety. 2024 May 1;19(2):224–35.

25.Vanni KMM, Solomon DH.(2020). Comment on: Cytopenias among patients with rheumatic diseases using methotrexate: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials: reply. Rheumatology [Internet]. 2020 Jul 24 [cited 2026 Feb 20];59(10):e76–6.

26.Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, Shear NH.(2013). Methotrexate-Induced Pulmonary Toxicity. Canadian Respiratory Journal. 2013;20(3):153–5.

27.Hu Q, Wang H, Xu T.(2023). Predicting Hepatotoxicity Associated with Low-Dose Methotrexate Using Machine Learning. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2023 Jan 1;12(4):1599.

28.Thompson JF, Love JA, Hendrickson RG.(2021). Methotrexate Toxicity from Unintentional Dosing Errors: Calls to a Poison Center and Death Descriptions. 2021 Nov 14;34(6):1246–8.