



การศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน โดยใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่  
พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงาน  
คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย



โดย  
นางสาววิภาวี รัชมีธรรม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ปีการศึกษา 2562  
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งจากยาเมทฟอร์มิน โดยใช้ข้อมูล  
รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์  
สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทมหาบัณฑิต  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร  
ปีการศึกษา 2562  
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

THE STUDY OF METFORMIN-ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS USING THE DATA  
FROM SPONTANEOUS REPORTS OF ADVERSE DRUG REACTIONS FROM THE  
HEALTH PRODUCT VIGILANCE CENTER, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION,  
MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, THAILAND.



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)  
Graduate School, Silpakorn University  
Academic Year 2019  
Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ การศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งจากยาเมท  
ฟอร์มิน โดยใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา  
ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงาน  
คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย  
โดย วิกาวิ รัชมีธรรม  
สาขาวิชา เกสัชกรรมคลินิก แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทบัณฑิต  
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดารารพร รุ่งพราย

---

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา  
ตามหลักสูตรเกสัชศาสตรมหาบัณฑิต

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดารารพร รุ่งพราย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ทิพาพร พงษ์เมษา)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรวัลย์ บุญเมือง)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก  
(อาจารย์ ดร.ปวลี เนียมถาวร )

58351203 : เกสซ์กรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทบัณฑิต

คำสำคัญ : ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง, ยาเมทฟอร์มิน, รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

นางสาว วิภาวี รัศมีธรรม: การศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน โดยใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาราพร รุ่งพราย

ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยาเมทฟอร์มินที่พบได้น้อย แต่ก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีกรณำข้อมูลการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินมาวิเคราะห์ผลในภาพรวมระดับประเทศเพื่อเป็นแนวทางป้องกันภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน โดยการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจากสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย โดยใช้ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2548 จนถึงปี พ.ศ. 2560 ผลการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน จำนวน 169 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 62.7) มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ  $61.5 \pm 12.1$  ปี มีภาวะไตขาดเฉียบพลัน (ร้อยละ 10.1) ผู้ป่วยส่วนมากมีโรคร่วมเป็นความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 24.8) ค่ามัธยฐานของขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 1.1 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 3 ปี) ยาที่ใช้ร่วมที่พบบ่อย ได้แก่ ยากลุ่ม sulfonylureas (ร้อยละ 20.7), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ร้อยละ 11.7) และ diuretics (ร้อยละ 7.2) พบความชุกของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินในระหว่างปี พ.ศ. 2559 – 2560 เท่ากับ 4.6 รายต่อ 100,000 คนต่อปี ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งส่วนใหญ่ คือ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น (ร้อยละ 87.3) และผลลัพธ์หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งส่วนใหญ่คือ หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม (ร้อยละ 49.1) สรุปผลการศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน พบว่า ความชุกของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในประชากรไทยที่พบมีค่าแตกต่างกับการศึกษาของต่างประเทศอาจเป็นไปได้ว่ายังขาดการรายงานที่ไม่ครบถ้วนในผู้ป่วยทุกราย ทั้งนี้การบันทึกข้อมูลในแบบรายงานอย่างครบถ้วนมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยให้ได้รับความปลอดภัยสูงสุดจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

58351203 : Major (CLINICAL PHARMACY)

Keyword : Lactic acidosis, Metformin, Spontaneous reports of adverse drug reactions

MISS WIKAWEE RUSSAMEETHUM : THE STUDY OF METFORMIN-ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS USING THE DATA FROM SPONTANEOUS REPORTS OF ADVERSE DRUG REACTIONS FROM THE HEALTH PRODUCT VIGILANCE CENTER, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, THAILAND. THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR DARAPORN RUNGPRAI

Lactic acidosis is an adverse drug reaction of metformin that is rare but results in severe and life-threatening complications. Until now, the data of metformin-associated lactic acidosis among Thai people have not been analyzed in the national level. Thus, currently, the practice guideline for preventing lactic acidosis in patients receiving metformin has not been developed yet. The aim of the present research was to study the characteristics of the patients who had lactic acidosis after metformin use. This research was a retrospective descriptive study. Patient data were collected from the spontaneous reports of adverse drug reactions over the period of 2005 to 2017. All data were provided by the Health Product Vigilance Center, Food and Drug Administration (FDA) of the Ministry of Public Health, Thailand. The results shown that there were 169 patients with metformin-associated lactic acidosis. Most patients were women (67%), and generally had an average age of  $61.5 \pm 12.1$  years. Most patients had acute kidney damage (10.1%), while the most common disease was hypertension (24.8%). The median of metformin was 2,000 milligrams per day (Interquartile Range, IQR 1,500 milligrams per day), and the median duration for receiving metformin was 1.1 years (IQR 3 years). Common drugs, used simultaneously, were sulfonylureas (20.7%), angiotensin-converting enzyme inhibitors (11.7%) and diuretics (7.2%). The prevalence of metformin-associated lactic acidosis during 2016 – 2017 was 4.6 cases per 100,000 patient-years. The severity of metformin-associated lactic acidosis resulted in patient hospitalization or increasing the duration of treatment which was 87.3%. The result after the adverse drug reaction of metformin-associated lactic acidosis was completely cured (49.1%). In conclusion, the prevalence of lactic acidosis among the population in Thailand was found to be different from the results of previous studies in other different countries which might be due to under-reporting. Therefore, the complete record of data is very important for the benefit of treatment optimization and providing maximum safety to the patients receiving metformin.

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์เป็นอย่างดีได้ด้วยความกรุณาและความอนุเคราะห์เป็นอย่างดียิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดารافر รุ่งพรายและผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ทิพาพร พงษ์เมษา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำ ข้อคิดเห็น ให้กำลังใจและให้ความช่วยเหลืออย่างดี ทุกขั้นตอนจนวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วง รองศาสตราจารย์ ดร.วิชัย สันติมาลีวรกุล อาจารย์ ดร.ปวลี เนียมถาวร และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรพลย์ บุญเมือง คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำในการปรับปรุงวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้สมบูรณ์และมีคุณค่ายิ่งขึ้น ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอกราบขอบพระคุณท่านหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค เภสัชกรคังกร แผง สวัสดิ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำและสนับสนุนการศึกษาต่อในหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณ คุณพ่อ คุณแม่ ผู้เป็นกำลังใจ และให้การสนับสนุนจนวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี



วิภาวี รัศมีธรรม

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	4
สมมติฐานงานวิจัย.....	5
ตัวแปรในการวิจัย.....	5
ขอบเขตการศึกษา.....	6
นิยามศัพท์เฉพาะ.....	6
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	9
ข้อบ่งชี้ของยาเมทฟอร์มิน.....	9
เภสัชวิทยา (Pharmacology) ของยาเมทฟอร์มิน.....	16
เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics).....	17
เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics).....	19
ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน.....	21
ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน.....	24



กลไกของของภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน .....	26
ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ.....	28
อาการแสดงและการวินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน .....	29
แนวทางการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน.....	29
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	30
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	35
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	35
ตัวแปรในการวิจัย .....	35
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย .....	35
ขั้นตอนของการศึกษา.....	36
ขั้นตอน 1 เตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย.....	36
ขั้นตอน 2 ดำเนินงานวิจัย .....	37
ขั้นตอน 3 วิเคราะห์และประเมินผล .....	40
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	41
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	42
ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ยาเมทฟอร์มินตามระดับความรุนแรง .....	48
ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา เมทฟอร์มินที่มีผลค่าการทำงานของไต, ขนาดยาเมทฟอร์มิน และอายุ .....	49
ข้อมูลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ยาเมทฟอร์มินและระดับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่าง ยาจำแนกตามยาที่ใช้ร่วม.....	50
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	51
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ.....	54
รายการอ้างอิง .....	56

ภาคผนวก..... 63

    ภาคผนวก ก ..... 64

    แบบประเมิน Drug Interaction Probability Scale..... 64

ประวัติผู้เขียน..... 65



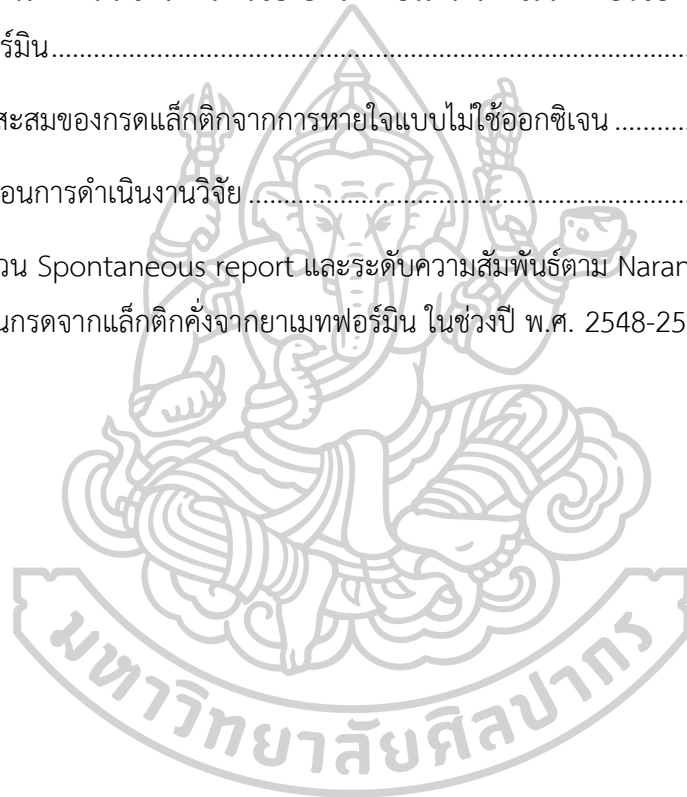
## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	สรุปขนาดยาเมทฟอร์มินที่มีประสิทธิภาพจากการศึกษาต่าง ๆ .....	16
ตารางที่ 2	รายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน	21
ตารางที่ 3	แสดงยาในกลุ่มอื่นๆ เมื่อใช้ร่วมกันกับยาเมทฟอร์มินอาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง .....	28
ตารางที่ 4	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน (จำนวน 169 คน).....	43
ตารางที่ 5	ข้อมูลค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จากการใช้ยาเมทฟอร์มิน (จำนวน 169 คน).....	46
ตารางที่ 6	ข้อมูลความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน, แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มินหลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งและผลลัพธ์หลังจากการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง (จำนวน 169 คน).....	47
ตารางที่ 7	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินตามระดับความรุนแรง.....	48
ตารางที่ 8	ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินที่มีข้อมูลแสดงถึงผลค่าการทำงานของไต, ขนาดยาเมทฟอร์มิน และอายุ (จำนวน 8 คน).....	49
ตารางที่ 9	ข้อมูลภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินและระดับความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งกับอันตรกิริยาระหว่างยาจำแนกตามยาที่ใช้ร่วม.....	50

## สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบแนวคิด .....	5
ภาพที่ 2 แสดงวิถีทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินและยีนที่เกี่ยวข้องในการขนส่งและกำจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกาย.....	18
ภาพที่ 3 แสดงวิถีทางเภสัชพลศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินและเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มิน.....	20
ภาพที่ 4 การสะสมของกรดแล็กติกจากการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน .....	27
ภาพที่ 5 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย .....	39
ภาพที่ 6 จำนวน Spontaneous report และระดับความสัมพันธ์ตาม Naranjo algorithm ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ในช่วงปี พ.ศ. 2548-2560.....	42



## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เมทฟอร์มินเป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในกลุ่ม Biguanide ที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง เพราะเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) ในผู้ที่ไม่มีข้อห้ามใช้ ทั้งในประเทศไทย สหรัฐอเมริกา และยุโรป (1-3) เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (ประมาณร้อยละ 1-2) (1) มีผลข้างเคียงเรื่องภาวะน้ำตาลต่ำน้อยมากเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวและมีราคาถูก นอกจากนี้จากการศึกษาของ The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย จำนวน 4,075 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 53 ปี ติดตามไปเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าเมทฟอร์มินอาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน โดยลดอัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานได้ร้อยละ 42 ( $p=0.017$ ) และอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ร้อยละ 39 ( $p=0.010$ ) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (Overweight) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว (Diet control) (4)

เมทฟอร์มินออกฤทธิ์โดยการลดการสร้างกลูโคสจากตับ (Hepatic gluconeogenesis) ผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) ซึ่งเป็น Cellular energy sensor ที่ถูกกระตุ้นภายใต้ภาวะ Metabolic stress ส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์กลูโคสและการสลายไกลโคเจนลดลง การดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารลดลง และเนื้อเยื่อส่วนปลายสามารถนำน้ำตาลไปใช้ได้ดีขึ้น (Peripheral tissue sensitivity to insulin) ช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (Insulin sensitivity) และเพิ่มปริมาณอินซูลินให้จับกับตัวรับอินซูลินได้มากขึ้น ร่วมกับการลดกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมัน (5) จากการศึกษาด้านเภสัชจลศาสตร์พบว่ายาเมทฟอร์มินเป็นยาที่แตกตัวเป็นไอออนได้ดี ละลายน้ำได้ดี ถูกดูดซึมประมาณร้อยละ 40 ของขนาดยาที่รับประทานผ่านทางลำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenum และ Proximal jejunum) และมีเพียงประมาณร้อยละ 10 ที่ถูกดูดซึมผ่านทางลำไส้เล็กส่วนปลาย (Ileum) และลำไส้ใหญ่ มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (Bioavailability) ของรูปแบบยาในปัจจุบันประมาณร้อยละ 50-60 (6) โดยร่างกายจะดูดซึมยาที่ลำไส้เล็กผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ (Membrane transporter) ชื่อ Plasma membrane monoamine transporter (PMAT) และ Organic cation transporter 3 (OCT3) กระจายตัวและถูกกำจัดทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง โดยมีโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ชื่อ Organic cation transporter 2 (OCT2) นำยาจากเลือดเข้าสู่เซลล์ของไต เพื่อขับออกทางปัสสาวะผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ชื่อ Multidrug and toxin extrusion 1 transporter (MATE1) และ Multidrug and toxin extrusion 2 transporter (MATE2) (5)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของยาเมทฟอร์มิน ที่พบได้บ่อยครั้ง ได้แก่ อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal adverse events) เช่น ท้องเสีย (พบได้ร้อยละ 10-53) คลื่นไส้ อาเจียน (พบได้ร้อยละ 6-25) ไม่สบายท้อง (พบได้ร้อยละ 6-7) (7) โดยยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดของการเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าวจากยาเมทฟอร์มิน แต่พบว่าการเพิ่มขึ้นของเกลือน้ำดีในลำไส้ใหญ่และการเพิ่มการหลั่งของสาร 5-hydroxytryptamine (Serotonin) ในลำไส้เล็ก (8) โดยอาการเหล่านี้ขึ้นกับขนาดยาและมักเกิดขึ้นในช่วงแรกของการใช้ยา อาจลดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้ด้วยการเริ่มต้นให้ขนาดยาต่ำที่ 500 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วจึงค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดและควรรับประทานยาเมทฟอร์มินพร้อมอาหารหรือหลังรับประทานอาหารทันที (9) นอกจากนี้ยาอาจมีผลลดการดูดซึมวิตามินบี 12 (พบได้ร้อยละ 7) และทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง (พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1) ตลอดจนอาการทางผิวหนัง เช่น ผื่น (พบได้ร้อยละ 1-10) (7) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่รุนแรงถึงแก่ชีวิต ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง โดยอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินมีความแตกต่างกันตามแหล่งที่รายงาน ซึ่งพบตั้งแต่ 3 ถึง 10 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี (10) และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่พบภาวะดังกล่าวเสียชีวิต ทั้งนี้การแสดงของภาวะดังกล่าวมีความแตกต่างกัน โดยในบางรายอาจไม่มีอาการแสดงหากไม่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่รุนแรง ส่วนในรายที่มีอาการพบว่าส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ หายใจลำบาก ง่วงนอน ไม่สบายท้อง (11)

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ของ The Cochrane Collaboration ปี ค.ศ. 2010 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 347 การศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวนรวม 56,692 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน (4.3 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี) และในกลุ่มที่ไม่ได้รับเมทฟอร์มิน (5.4 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -5.4,4.3) และค่าเฉลี่ยของระดับกรดแล็กติกในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเมท-ฟอร์มินไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือยาเบาหวานตัวอื่น (12) นอกจากนี้มีการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในสหราชอาณาจักร ซึ่งใช้ข้อมูลจาก Clinical Practice Research Datalink database เริ่มตั้งแต่ 1 มกราคม ค.ศ.2007 ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ.2012 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินจำนวน 77,601 คน พบรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จำนวน 35 เหตุการณ์ (คิดเป็น 10.37 คน [95% CI: 7.22,14.42] ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี) โดยผู้ป่วยไม่ได้รับอันตรายถึงแก่ชีวิต ซึ่งพบว่ามี 23 เหตุการณ์ ที่ผู้ป่วยมีระดับการทำงานของไตอยู่ในระดับ Moderate ( $>30 \leq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 16 เหตุการณ์ ที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง

เช่น Acute kidney failure, Ischemic heart disease, Heart failure และ 8 เหตุการณ์ ที่ผู้ป่วยมีระดับการทำงานของไตอยู่ในระดับ Mild ( $>60\text{-}\leq 90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ในผู้ที่มีการทำงานของไตระดับ Normal, Mild, Moderate และ Severe (คิดเป็น 7.6 [0.9-27.5], 4.6 [2.00-9.15], 17 [10.89-25.79] และ 39 [4.72-140.89] คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ตามลำดับ) โดยลักษณะของผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 62.1) และได้รับยาเมทฟอร์มินร่วมกับยาอื่น (ร้อยละ 57.1) โดยขนาดยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเท่ากับ 500 มิลลิกรัม (ร้อยละ 78.4) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานเท่ากับ 107 เดือน และค่าเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยาเมทฟอร์มินจนเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งเท่ากับ 32 เดือน (13) นอกจากนี้เชื่อว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ ภาวะขาดน้ำที่รุนแรง ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะช็อค ภาวะขาดออกซิเจน ระดับการทำงานของไตที่ลดลง อายุที่เพิ่มขึ้น และการบริโภคแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก (8, 14)

สำหรับในประเทศไทยพบการรายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากรายงานผู้ป่วยของวิไลพรรณ ริมชลา ในปี ค.ศ. 2008 ซึ่งได้ศึกษาผู้ป่วย Severe metabolic acidosis จำนวน 4 ราย ในหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า เป็นระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดแตกต่างกัน ทุกรายมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย ผู้ป่วย 2 ใน 4 ราย ได้รับการตรวจระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด และพบว่าค่าสูงถึงระดับที่ใช้นิยาม (ระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด เกาโดยไม่ได้วัดแขนได้มากกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร) โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วย 4 รายนี้ ได้แก่ ภาวะไตเสื่อมที่เริ่มมีระดับครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น แม้ยังไม่ถึงระดับที่เป็นข้อห้ามในการใช้ยา โรคหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยสูงอายุ ภาวะติดเชื้อ และภาวะการหายใจล้มเหลวเรื้อรัง (Chronic respiratory failure) (15) และยังมีการศึกษาของเฟื่องรักษ์ ร่วมเจริญ ในปี ค.ศ. 2015 ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin-induced metabolic acidosis) ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม ในปีงบประมาณ 2553-2556 จำนวน 62 ราย พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด มากที่สุด คือ การทำงานของไตลดลง (ร้อยละ 91.93) รองลงมา คือ ภาวะเนื้อเยื่อพร่องออกซิเจน (Tissue hypoxia) (ร้อยละ 75.81) และภาวะติดเชื้อรุนแรง (Severe infection/sepsis) (ร้อยละ 41.94) โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน

(ร้อยละ 95.16) อีกทั้งพบว่า อายุ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และความรุนแรงของภาวะ Metabolic acidosis ได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือด และค่าไบคาร์บอเนตในเลือด ไม่มีความสัมพันธ์กับ อัตราการเสียชีวิต (16)

สำหรับภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในประเทศไทยนั้น มีข้อมูลที่รวบรวมโดยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center, HPVC) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นองค์กรที่รวบรวมข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ ที่ได้รับการแจ้งจากบุคลากรทางด้านสาธารณสุข รวมถึงผู้ประกอบการ เจ้าของผลิตภัณฑ์สุขภาพ และผู้บริโภค/ผู้ป่วยจากทั่วประเทศ โดยการส่งรายงานไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพทุกครั้งที่พบว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาขึ้น (Spontaneous Reporting System) หรือมีการติดตามเหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์โดยวิธีการดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดตั้งแต่เริ่มใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Intensive monitoring) อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีการนำข้อมูลการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่รวบรวมไว้ในสรุปรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามาวิเคราะห์ผลในภาพรวมระดับประเทศ มีเพียงรายงานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากรายงานในรูปแบบ Spontaneous report ของแต่ละสถานพยาบาลหรือผู้ประกอบการเท่านั้น

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ความรุนแรงที่เกิดขึ้น ตลอดจนผลลัพธ์ที่เกิดจากภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โดยรวบรวมเป็นองค์ความรู้ให้แก่บุคลากรทางการแพทย์และผู้สนใจได้ตระหนักถึงอันตรายของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่เกิดจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน ซึ่งพบอุบัติการณ์ต่ำแต่มีความรุนแรงถึงกับทำให้ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตหรือพิการได้ โดยการศึกษานี้จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบถึงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ขนาดและวิธีการใช้ยาเมทฟอร์มิน ระยะเวลาในการใช้ยาเมทฟอร์มิน รายการยาที่ได้รับร่วมกับยาเมทฟอร์มิน รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่มีร่วมอื่นๆ ที่ควรระมัดระวังในการใช้ยาเมทฟอร์มิน เพื่อเป็นแนวทางป้องกันภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินต่อไป

### วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน โดยใช้ข้อมูลจากสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย



### สมมติฐานงานวิจัย

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินนั้น จะมีลักษณะทั่วไป ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆของผู้ป่วย ขนาดและวิธีใช้ยาเมทฟอร์มิน ระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน และค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ค่ากรดแล็กติกในเลือด ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด ความเป็นกรด-ด่างของเลือด และระดับการทำงานของไต ได้แก่ eGFR) คล้ายคลึงกัน

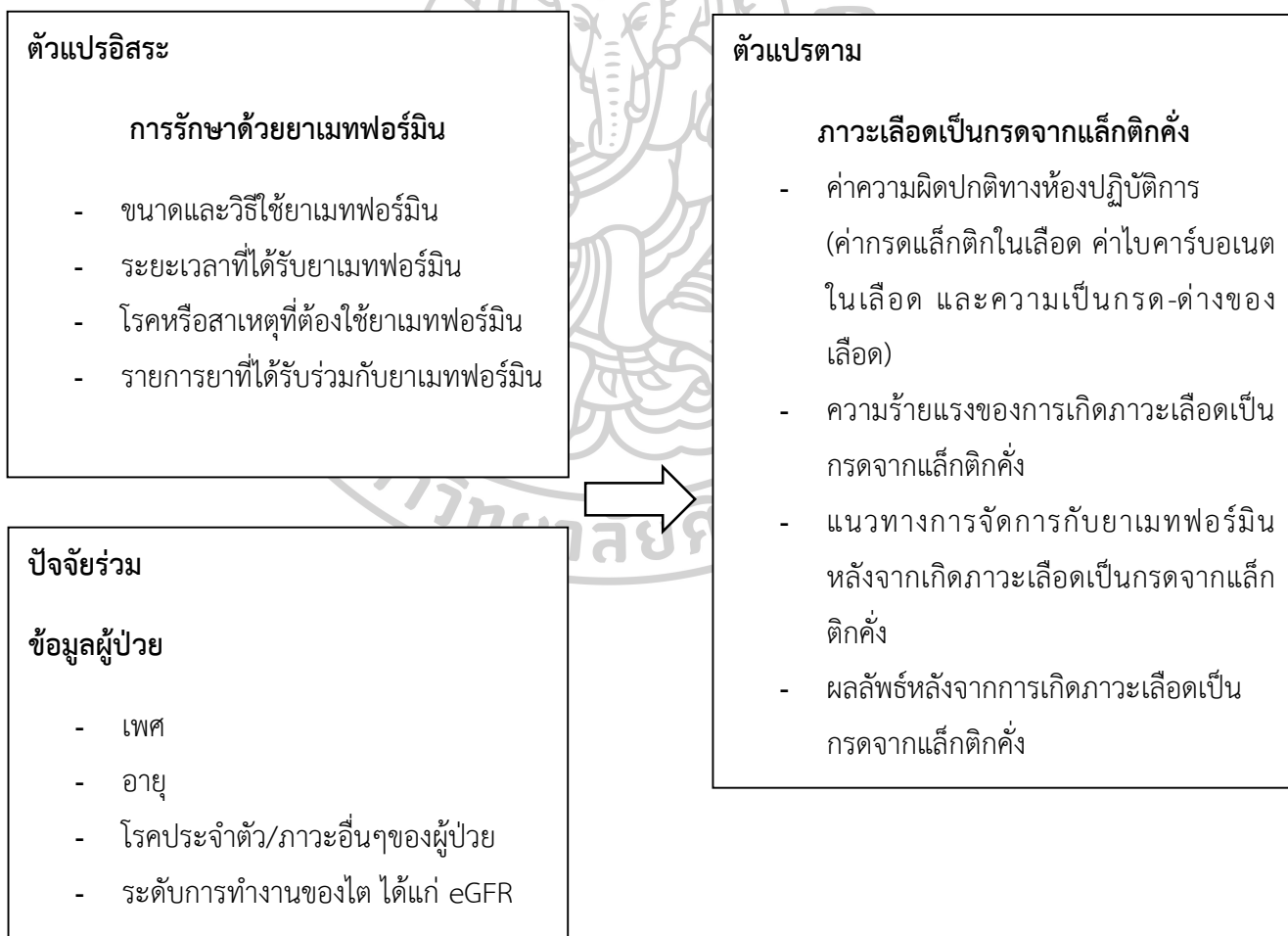
### ตัวแปรในการวิจัย

#### ตัวแปรอิสระ

การรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน

#### ตัวแปรตาม

ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิด

## ขอบเขตการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยการสังเกตเชิงพรรณนา (Observational descriptive study) จากแบบรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย โดยรวบรวมข้อมูลลักษณะของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆของผู้ป่วย ขนาดและวิธีใช้ยาเมทฟอร์มิน ระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน รายการยาที่ได้รับร่วมกับยาเมทฟอร์มิน โรคหรือสาเหตุที่ต้องใช้ยาเมทฟอร์มิน ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ค่ากรดแล็กติกในเลือด ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด ความเป็นกรด-ด่างของเลือด และระดับการทำงานของไต ได้แก่ eGFR) ความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มินหลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง และผลลัพธ์หลังจากการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง โดยใช้ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ซึ่งเป็นปีแรกที่ได้รับรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน จนถึงปี พ.ศ. 2560

## นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดในเลือดสูง โดยไม่ได้เกิดจากภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน (Ketoacidosis) วินิจฉัยจากการตรวจวิเคราะห์ก๊าซในเลือด (Arterial blood gas) แล้วมีค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือด (pH) ต่ำกว่า 7.35, ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด (Serum bicarbonate) ในเลือดน้อยกว่า 20 mEq/L หรือมีผลการตรวจค่ากรดแล็กติกในเลือด (Serum lactate) มากกว่า 5 mEq/L (10)
2. Spontaneous reporting system หมายถึง รูปแบบการรายงานการติดตามเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งวิธีการนี้จะเป็นการรายงานภายหลังจากที่พบว่ามีเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยาเกิดขึ้นแล้ว โดยผ่านการประเมินภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินโดยผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ บุคลากรทางด้านสาธารณสุข รวมถึงผู้ประกอบการ เจ้าของผลิตภัณฑ์สุขภาพ และผู้บริโภคหรือผู้ป่วย ซึ่งจะรายงานตามแบบฟอร์มการติดตามเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

3. ความร้ายแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง หมายถึง การแบ่งระดับความร้ายแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังจากที่ผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งตามแบบฟอร์มการติดตามเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขดังนี้
  - 3.1 เสียชีวิต
  - 3.2 อันตรายถึงชีวิต
  - 3.3 ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
  - 3.4 ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น
  - 3.5 ความพิการถาวร/ไร้ความสามารถ
  - 3.6 ความผิดปกติแต่กำเนิด/ทารกวิรูป
4. แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มินหลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง หมายถึง การแบ่งประเภทของการจัดการกับยาเมทฟอร์มิน หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งตามแบบฟอร์มการติดตามเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขดังนี้
  - 4.1 การหยุดใช้ยาเมทฟอร์มิน (อาการดีขึ้น/อาการไม่ดีขึ้น/ไม่ทราบ)
  - 4.2 ใช้ยาเมทฟอร์มินต่อ (ใช้ต่อในขนาดเดิม/ใช้ต่อแต่ลดขนาดลง)
  - 4.3 ใช้ยาเมทฟอร์มินที่สงสัยซ้ำ (เกิดอาการเดิมซ้ำขึ้นอีก/ไม่เกิดอาการขึ้นอีก/ไม่ทราบ)
  - 4.4 ไม่มีการใช้ยาเมทฟอร์มินที่สงสัยซ้ำ
5. ผลลัพธ์หลังจากการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง หมายถึง การแบ่งประเภทของผลลัพธ์หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งตามแบบฟอร์มการติดตามเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขดังนี้
  - 5.1 หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม
  - 5.2 หายโดยมีร่องรอยเดิม
  - 5.3 อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย

- 5.4 ยังมีอาการอยู่
- 5.5 เสียชีวิต
- 5.6 ไม่สามารถติดตามผลได้

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน ความร้ายแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้ง ตลอดจนผลลัพธ์ที่จากภาวะดังกล่าว
2. เป็นแนวทางของบุคลากรทางการแพทย์สำหรับการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

แบ่งเนื้อหาออกเป็น 7 ส่วน ดังนี้

1. ข้อบ่งใช้ของยาเมทฟอร์มิน
2. เกสัชวิทยา (Pharmacology) ของยาเมทฟอร์มิน
  - 2.1 เกสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)
  - 2.2 เกสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)
3. ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน
  - 3.1 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน
  - 3.2 กลไกของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน
4. ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ
5. อาการแสดงและการวินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน
6. แนวทางการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน
7. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### ข้อบ่งใช้ของยาเมทฟอร์มิน

เมทฟอร์มินเป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนให้เป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศสหราชอาณาจักร ตั้งแต่ปี ค.ศ.1958 และประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ.1995 (17) ปัจจุบันกลายเป็นหนึ่งในยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากเป็นยาตัวแรกที่ถูกเลือกใช้ตามแนวทางการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ของ American Diabetes Association และ European Association (2, 3) ขนาดยาเริ่มต้นในการรักษาเท่ากับ 500 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง ปรับขนาดยาได้ครั้งละ 500 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ จนกระทั่งผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้และมีค่าน้ำตาลตามเป้าหมาย ขนาดยาที่ให้ผลสูงสุดในการรักษาในผู้ป่วยส่วนใหญ่เท่ากับ 2,000-2,550 มิลลิกรัมต่อวัน (18) โดยการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและความปลอดภัยจากการใช้ยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่การศึกษาแบบเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า (prospective studies) ของ The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (4) ได้ทำการศึกษามลของยาเมทฟอร์มินเปรียบเทียบกับการรักษาโดยไม่ใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย จากผู้ป่วยทั้งหมด 4,209 ราย (ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารมากกว่า 6.0 มิลลิโมลต่อลิตร) โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (Overweight) เข้ามาในการศึกษา จำนวน 1,704 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 53 ปี แล้วแบ่งผู้ป่วย

ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือ กลุ่ม Conventional Policy ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ได้รับยาในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่จะใช้วิธีการลดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว จำนวน 411 ราย ส่วนกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่ม Intensive policy ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีวัตถุประสงค์ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (Fasting plasma glucose) ให้น้อยกว่า 6 มิลลิโมลต่อลิตร จำนวน 1,293 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอินซูลินหรือยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย จำนวน 951 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินจำนวน 342 ราย โดยเริ่มให้ยาเมทฟอร์มินที่ขนาด 850 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้ายังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้อาจเพิ่มขึ้นเป็น 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (1,700 มิลลิกรัมต่อวัน) และอาจเพิ่มขนาดได้สูงสุดคือ 1,700 มิลลิกรัม ในมือเช้าและ 850 มิลลิกรัม ในมือเย็น (ขนาดสูงสุดเท่ากับ 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน) ติดตามไปเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน (Intensive policy) มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานร้อยละ 32 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม Conventional Policy ( $p=0.0023$ ) และพบการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (All-cause mortality) ร้อยละ 36 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม Conventional Policy เช่นกัน ( $p=0.011$ ) แต่ที่สำคัญคือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มินมีแนวโน้มของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียหรืออินซูลิน ( $p=0.021$ ) อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มินมีอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ร้อยละ 39 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม Conventional Policy ( $p=0.010$ )

สำหรับประเทศไทยยาเมทฟอร์มินได้รับการขึ้นทะเบียนเมื่อ พ.ศ. 2531 และเป็นยาที่ถูกเพิ่มเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติเมื่อ พ.ศ. 2534 (19) ปัจจุบันมีทั้งหมด 144 ตำรับ ทั้งรูปแบบยาเมทฟอร์มินเดี่ยวและสูตรผสมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น (20) โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อการรักษาโรคเบาหวานจากการที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงหรือตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะ เนื่องจากมีปริมาณน้ำตาลในเลือดเกินค่าปกติ ยาเมทฟอร์มินเป็นยาอันตรายที่ถูกกำหนดต้องแจ้งคำเตือนในฉลากหรือเอกสารกำกับยาตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขว่า “ต้องใช้นี้ตามแพทย์สั่งเท่านั้นหากมีอาการวิงเวียนจะเป็นลมให้รีบปรึกษาแพทย์” แต่สำหรับคำแนะนำหรือข้อควรระวังเกี่ยวกับการใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไต พบว่ายังไม่มีการระบุในฉลากหรือเอกสารกำกับยาตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (21)

ถึงแม้ว่ายาเมทฟอร์มินจะมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ในปัจจุบันได้มีการศึกษาอีกมากมายที่แสดงถึงบทบาทของยาเมทฟอร์มินในการรักษาโรคอื่น ๆ ด้วย ดังต่อไปนี้

#### **ผลของยาเมทฟอร์มินต่อการต้านเนื้องอก (Antitumor effect)**

เมทฟอร์มินถูกค้นพบฤทธิ์ในการต้านเนื้องอกครั้งแรกในหนูแฮมสเตอร์ ตั้งแต่ปี ค.ศ.2001 ในการทดลองนั้นได้มีการแบ่งหนูแฮมสเตอร์ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จะได้รับอาหารไขมันสูงและผสมยาเมทฟอร์มินในน้ำเพื่อหล่อเลี้ยงชีวิต ส่วนกลุ่มที่ 2 จะได้รับอาหารไขมันสูงและน้ำที่ไม่มียา

เมทฟอร์มินเป็นกลุ่มควบคุม หนูแฮมสเตอร์ทุกตัวจะได้รับสารเคมี N-nitrosobis-(2-oxopropyl) amine ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งในตับอ่อน ภายหลังจากการศึกษาผ่านไป 42 สัปดาห์ พบว่าหนูแฮมสเตอร์ประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูงมีการพบเนื้องอกชนิดร้าย แต่ไม่พบเนื้องอกชนิดร้ายในกลุ่มหนูแฮมสเตอร์ที่ได้รับอาหารไขมันสูงและผสมยาเมทฟอร์มินในน้ำ ( $p < 0.05$ ) (22) ต่อมาได้มีการค้นพบฤทธิ์ต้านเนื้องอกครั้งแรกในมนุษย์จากการศึกษาขนาดใหญ่แบบ Case-control study ในประเทศสกอตแลนด์ โดยพบว่ายาเมทฟอร์มินสามารถลดความเสี่ยงของโรคมะเร็งในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินได้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่ได้รับยาเมทฟอร์มิน (Odds ratio [OR] 0.77, 95% CI 0.64–0.92) (23) หลังจากนั้นได้มีการศึกษาแบบ Prospective cohort study ขนาดใหญ่ในผู้ป่วยทั้งหมด 800,000 คน ในการศึกษาครั้งนี้ค้นพบว่ายาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับจากการรักษาโรคเบาหวาน ช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในระบบทางเดินอาหารได้ [Hazard ratios (95% confidence intervals)]: 0.12 (0.08–0.19) โดยแยกเป็นชนิดของมะเร็ง ดังนี้ มะเร็งลำไส้ใหญ่ 0.36 (0.13–0.98), มะเร็งตับ 0.06 (0.02–0.16) และมะเร็งตับอ่อน 0.15 (0.03–0.79) (24) นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งที่ลดลง มีความสัมพันธ์กับขนาดยาเมท-ฟอร์มินที่ได้รับ โดยมีการศึกษาที่สนับสนุนคือการศึกษาของ Landman และคณะ ประเทศเนเธอร์แลนด์ แสดงให้เห็นว่าการตายจากโรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับขนาดยาเมทฟอร์มิน (Hazard ratio [HR] 0.43 [0.23–0.80]) โดย HR ของการตายจากโรคมะเร็ง จะลดลงประมาณ 42 เปอร์เซ็นต์ เมื่อขนาดยาเมทฟอร์มินเพิ่มขึ้นทุก 1 กรัม (25) จากการศึกษาแบบ Meta-analysis ของ Gandini G. และคณะ (2014) ประเทศอิตาลี โดยรวบรวมข้อมูลของยาเมทฟอร์มินที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์หรือการตายจากโรคมะเร็งที่ได้รับการตีพิมพ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม ค.ศ. 1996 ถึง 31 พฤษภาคม ค.ศ. 2013 ผ่านฐานข้อมูล ได้แก่ Pubmed, ISI Web of Science (Science Citation Index Expanded), Embase และ Cochrane library โดยประเมินจากการศึกษาทั้งหมดจำนวน 47 การศึกษาและจากผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคมะเร็งจำนวน 65,540 คน พบว่ายาเมทฟอร์มินสามารถช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในภาพรวมทุกชนิดได้ร้อยละ 31 และสามารถช่วยลดการตายจากโรคมะเร็งได้ร้อยละ 34.8 (26) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Coyle C. และคณะ (2016) จากประเทศสหราชอาณาจักร ได้ทำการศึกษาแบบ Meta-analysis โดยใช้ฐานข้อมูลจาก Medline, EMBASE และ Cochrane Central Register of Controlled Trials การทดลองทางคลินิกที่ได้ลงทะเบียนไว้ ได้แก่ ClinicalTrials.gov, ISRCTN และ EU Clinical Trials Register รวมทั้งข้อมูลจากการประชุม ได้แก่ American Society of Clinical Oncology และ European Society of Medical Oncology จากจำนวนทั้งหมด 7,670 บทความ ที่ศึกษาผลของยาเมทฟอร์มินต่อเนื้องอกชนิดต่างๆ โดยการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคมะเร็งในระยะที่ 1-3 และได้รับยาเมทฟอร์มินกับไม่ได้รับยาเมทฟอร์มิน พบว่ายา

เมทฟอร์มินจะมีประโยชน์มากในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะเริ่มต้น [Recurrence-free survival (RFS) hazard ratio (HR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.47–0.85; Overall survival (OS) HR 0.69, CI 0.58–0.83; Cancer-specific survival (CSS) HR 0.58, CI 0.39–0.86] และผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะเริ่มต้น (RFS HR 0.83, CI 0.69–1.00; OS HR 0.82, CI 0.73–0.93; CSS HR 0.58, CI 0.37–0.93) (27)

สำหรับกลไกในการยับยั้งการสร้างเนื้องอกของเมทฟอร์มิน มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นบทบาทในการลดการสร้างเนื้องอกได้ดังนี้

1. การศึกษาของ Wu L. และคณะ (2016) ค้นพบว่ายาเมทฟอร์มินสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและสามารถยืดอายุขัยของหนอนพยาธิ *Caenorhabditis elegans* ได้ โดยการยับยั้งการเจริญเติบโตและสามารถยืดอายุขัยของหนอนพยาธิ *Caenorhabditis elegans* ได้ โดยผ่านองค์ประกอบหลักในกระบวนการทางพันธุกรรม 2 องค์ประกอบ ได้แก่ Nuclear pore complex (NPC) ซึ่งทำหน้าที่เป็นทางผ่านเข้า-ออกของโมเลกุลสารต่างๆ สู่นิวเคลียสและ Acyl-CoA dehydrogenase family member-10 (ACAD10) เป็นโปรตีนที่มีบทบาทในกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมันในไมโทคอนเดรีย ยาเมทฟอร์มินจะไปยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์พลังงานในไมโทคอนเดรีย โดยการยับยั้งการขนส่ง RagA-RagCGTPase heterodimer ผ่าน NPC ซึ่งเป็นการปิดกั้นการเจริญเติบโตของเซลล์ที่สำคัญ มีชื่อว่า mTORC1 ทำให้ยับยั้งการเจริญเติบโตและยืดอายุขัยของหนอนพยาธิ *Caenorhabditis elegans* ได้ ส่วนการศึกษาในมนุษย์นั้น นักวิจัยพบว่าเซลล์มะเร็งผิวหนังและเซลล์มะเร็งของตับอ่อน ยาเมทฟอร์มินสามารถปิดกั้นการขนส่งของสารโมเลกุลต่างๆ ผ่าน NPC ได้เช่นกันและยังเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ Expression ของยีน ACAD10 ด้วย (28)
2. ยาเมทฟอร์มินสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกในผู้ป่วยเบาหวานได้ เนื่องจากเซลล์มะเร็งต้องการสภาพแวดล้อมที่มีอาหารหรือพลังงานเป็นจำนวนมาก ดังนั้นเซลล์มะเร็งจึงมีความต้องการน้ำตาลในปริมาณสูงเพื่อที่จะนำมาใช้ในการเจริญเติบโต (29) อีกทั้งมีอินซูลินและ Insulin like growth factor I (IGF-1) เป็นปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโต โดยกระตุ้นกระบวนการ Mitogenesis และปกป้องเซลล์มะเร็งจากกระบวนการ Apoptosis จึงเป็นปัจจัยส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (29, 30) โดยผ่านการนำสัญญาณ Ras/Raf/MEK/ERK และ PI3K/Akt/mTORC1 (31, 32) ไปยัง Insulin receptor และ Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) (33) ที่อยู่ในเซลล์มะเร็งหลายๆเซลล์ ซึ่งยาเมทฟอร์มินเป็นยาที่มีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดระดับอินซูลินและ IGF-1 จึงสามารถขัดขวางการนำน้ำตาลไปใช้ของเซลล์มะเร็งและยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ (34)



3. ยาเมทฟอร์มินกระตุ้นกระบวนการนำสัญญาณของ AMPK โดยผ่านกระบวนการ Phosphorylation ของ Tuberous sclerosis complex 1 และ 2 นำมาซึ่งการยับยั้งการทำงานของ mTORC1 (35, 36) จากการยับยั้ง Rag GTPases และเพิ่มจำนวนของ REDD1 ใน p53-dependent manner ผลของการยับยั้ง mTORC1 จากยาเมทฟอร์มิน จึงส่งผลให้เกิดการลดกระบวนการสร้างโปรตีนและการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (37, 38)

### **ผลของยาเมทฟอร์มินต่อโรค Polycystic ovary syndrome (PCOS)**

PCOS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึมที่พบในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ คือ การมีระดับฮอร์โมนเพศชายเพิ่มสูงขึ้น (Hyperandrogenism) การตกไข่ผิดปกติ (Ovulatory dysfunction) มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระดับ Luteinizing hormone (LH)/Follicle stimulating hormone (FSH) ( $>2/3:1$ ) มีประจำเดือนน้อย/การขาดประจำเดือน มีถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (39, 40) โดยที่ประมาณร้อยละ 50-70 ของผู้ป่วย PCOS มีภาวะ Insulin resistance และภาวะ Hyperinsulinemia (41) ซึ่งทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูง Metabolic syndrome และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (42)

ยาเมทฟอร์มินถูกนำมาใช้ในการรักษาโรค PCOS ตั้งแต่ ปี ค.ศ.1994 (43) โดยความผิดปกติของภาวะเมแทบอลิซึมในผู้ป่วย PCOS สามารถรักษาได้ โดยผ่านกลไกการเพิ่มความไวต่ออินซูลิน เพิ่มการหลั่งฮอร์โมนเอสโตรเจนและลดการผลิตฮอร์โมนแอนโดรเจนจากรังไข่ รวมทั้งกระตุ้นกระบวนการผลิตฮอร์โมนเพศให้ไปจับกับโปรตีน globulin โดยมีการศึกษาที่แสดงผลของยาเมทฟอร์มินในการรักษาโรค PCOS ได้แก่ การศึกษาของ Tang T. และคณะ (2012) (44) ได้ทำการศึกษาแบบ Meta-analysis ด้านประสิทธิภาพของยาในกลุ่มที่ลดภาวะดื้อต่ออินซูลินกับผลลัพธ์การรักษาของระบบสืบพันธุ์และเมแทบอลิซึมในผู้ป่วย PCOS โดยการสืบค้นข้อมูลจาก Cochrane Menstrual Disorders และ Subfertility Group Trials Register ในเดือนตุลาคม ค.ศ. 2011, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ไตรมาสที่ 3 ค.ศ.2011, CINAHL ในเดือนตุลาคม ค.ศ.2011, MEDLINE ในช่วงเดือนมกราคม ค.ศ.1966 ถึงตุลาคม ค.ศ. 2011 และ EMBASE ในช่วงเดือนมกราคม ค.ศ.1985 ถึงตุลาคม ค.ศ. 2011 จาก 44 การศึกษาผู้ป่วยเพศหญิงทั้งหมดจำนวน 3,992 คน พบว่ายามีเมทฟอร์มินสามารถลดฮอร์โมนเพศชายและอินซูลินในผู้ป่วยหญิงโรค PCOS ได้ ซึ่งขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้ในการรักษาโรค PCOS จากการศึกษาต่างๆ อยู่ในช่วง 850 – 1,700 มิลลิกรัม (45)

### **ผลของยาเมทฟอร์มินต่อการปกป้องเซลล์ประสาท**

มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับยาเมทฟอร์มินพบว่าสามารถช่วยแก้ไขความผิดปกติด้านความรู้ความเข้าใจ (Cognitive function) และลดอุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วย

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ โดยมีการศึกษาที่สนับสนุน ได้แก่ การศึกษาของ Ng TP. และคณะ (2014) ได้ทำการศึกษาแบบ Cross-sectional และ Longitudinal ในผลของยาเมทฟอร์มินต่อการป้องกันความบกพร่องทางความคิดในผู้ป่วยเบาหวานชาวสิงคโปร์ จำนวน 365 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 55 ปี ติดตามเป็นระยะเวลามากกว่า 6 ปี พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความบกพร่องทางสติปัญญา (Cognitive impairment) น้อยที่สุด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งการวิเคราะห์แบบ Cross-sectional (OR 0.30, 95% CI 0.11–0.80) และ Longitudinal (OR 0.27, 95% CI 0.12–0.60) (46) ต่อมาได้มีการศึกษาของ Herath และคณะ (2014) ได้ทำการศึกษาผลของยาเมทฟอร์มินในการรักษาโรคเบาหวานต่อกระบวนการทางความคิด ความเข้าใจ (Cognitive function) โดยติดตามเป็นระยะเวลา 4 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มินมีคะแนนด้านกระบวนการทางความคิด ความเข้าใจ กว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเมทฟอร์มิน เมื่อเปรียบเทียบคะแนนจากจุดเริ่มต้นการศึกษา (Baseline) ในด้านการเรียนรู้ด้วยวาจา (Verbal learning) ด้านความจำ (Working memory) และด้านการบริหาร (Executive function) โดยประเมินด้วยเครื่องมือ Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (47) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Guo M. และคณะ (2014) ประเทศจีน ที่ได้ทำการศึกษาผลของยาเมทฟอร์มินต่อการปรับปรุงความผิดปกติด้านความรู้ความเข้าใจในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะซิมเศร่า จำนวน 58 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินมีการปรับปรุงความผิดปกติด้านความรู้ความเข้าใจและลดภาวะซิมเศร่าของผู้ป่วยได้ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เมื่อประเมินด้วยเครื่องมือ WMS-R (ด้าน Visual memory index ( $F_{1,112} = 10.53$ ,  $p < 0.01$ ), General memory index ( $F_{1,112} = 4.27$ ,  $p < 0.05$ ), Attention และ Concentration ( $F_{1,112} = 12.62$ ,  $p < 0.01$ ) และ Delayed memory index ( $F_{1,112} = 19.84$ ,  $p < 0.001$ )), เครื่องมือ MADRS ( $F_{1,112} = 26.43$ ,  $p < 0.001$ ) และเครื่องมือ HRSD-17 ( $F_{1,112} = 27.61$ ,  $p < 0.001$ ) (48) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Luchsinger JA. และคณะ (2016) ประเทศสหรัฐอเมริกา ทำการศึกษาแบบ Pilot study ของยาเมทฟอร์มิน ในผู้ป่วยที่มีภาวะการรู้คิดบกพร่องเล็กน้อยที่เกิดจากความบกพร่องด้านความจำ (Amnestic mild cognitive impairment; AMCI) ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน มีภาวะน้ำหนักตัวเกินหรืออ้วน ในผู้ป่วยจำนวน 80 คน อายุเฉลี่ย 65 ปี โดยสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยาเมทฟอร์มิน ขนาด 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอก ติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 เดือน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินมีระดับคะแนน Selective Reminding Test (SRT) ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (49) ให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาของ Cheng C. และคณะ (2014) ประเทศสหรัฐอเมริกาที่ทำการศึกษาโดยการติดตามผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานและไม่ได้มีภาวะสมองเสื่อม

จำนวนทั้งหมด 67,731 คน ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2004 ถึงธันวาคม ค.ศ.2009 พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคเบาหวาน คือ 2.4 ปี และทำการเปรียบเทียบความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองเสื่อมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยารักษาโรคเบาหวานชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยทั้งหมดที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตลอดระยะเวลาของการศึกษา ผลการศึกษาพบว่ายาเมทฟอร์มินมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองเสื่อมต่ำกว่ายารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่น ๆ (50) และการศึกษาของ Shi Q. และคณะ (2019) ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ทำการศึกษาแบบ Retrospective longitudinal cohort study ผลของยาเมทฟอร์มินต่อการป้องกันการเกิดกลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท (Neurodegenerative diseases ; ND) รวมไปถึงโรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน โรคฮันติงตันและภาวะความบกพร่องของสติปัญญาในระดับ Mild ในผู้ป่วยกลุ่มทหารผ่านศึกวัยสูงอายุที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และมีการรักษาด้วยยาอินซูลินร่วมด้วย โดยใช้ฐานข้อมูลจาก Veterans Affairs electronic medical record database ซึ่งมีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดจำนวน 5,528 ราย มีค่ามัธยฐานของการติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้เท่ากับ 5.2 ปี ผลการศึกษาพบว่ายา เมทฟอร์มินสามารถช่วยลดความเสี่ยงของกลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทได้ ดังนี้ ที่ 1 ปี ความเสี่ยงของกลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาทเพิ่มขึ้น 7 เปอร์เซ็นต์, 2 ปี ลดลง 29 เปอร์เซ็นต์, 2-4 ปี ลดลง 41 เปอร์เซ็นต์ และมากกว่า 4 ปี ลดลง 84 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา (Baseline) (51)

สำหรับกลไกของยาเมทฟอร์มินต่อการปกป้องเซลล์ประสาท หลายการศึกษาให้ความสำคัญกับการผลิตโปรตีน A $\beta$  และระดับโปรตีน Tau โดยเชื่อว่ายาเมทฟอร์มินจะลดกระบวนการ Tau phosphorylation และระดับของโปรตีน tau ในขณะที่ผลต่อการผลิตโปรตีน A $\beta$  ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน อีกทั้งยังพบว่า AMPK ก็มีบทบาทสำคัญในหลายๆ กลุ่มโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท โดยที่ยาเมทฟอร์มินจะทำหน้าที่เป็น AMPK activator ไปกระตุ้น AMPK ทำให้เกิดกระบวนการสร้างเส้นเลือด (Angiogenesis) และเซลล์ประสาท (Neurogenesis) ขึ้นมาใหม่ รวมทั้งเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Autophagy) นำมาซึ่งการปกป้องเซลล์ประสาทได้ (45)

### ตารางที่ 1 สรุปขนาดยาเมทฟอร์มินที่มีประสิทธิภาพจากการศึกษาต่าง ๆ

ฤทธิ์ในการต้านเนื้องอก	500 มิลลิกรัมต่อวัน (การเพิ่มขนาดยาให้ผลในการต้านเนื้องอกมากขึ้น)
ฤทธิ์ในการป้องกันโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด	เริ่มต้นที่ขนาด 850 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้ายังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้อาจเพิ่มขึ้นเป็น 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (1,700 มิลลิกรัมต่อวัน) และอาจเพิ่มขนาดได้สูงสุด คือ 1,700 มิลลิกรัม ในมือเช้าและ 850 มิลลิกรัม ในมือเย็น (ขนาดสูงสุดเท่ากับ 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน)
ฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาท	เริ่มต้นที่ขนาด 500 มิลลิกรัม (1 เม็ด) และเพิ่มขึ้นเป็น 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (2 เม็ด) ถ้ายังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ภายใน 7 วัน หลังจากที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ควรปรับขนาดเพิ่มเป็น 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
ฤทธิ์ในการรักษาโรค PCOS	ขนาดยาในช่วง 850 – 1,700 มิลลิกรัม

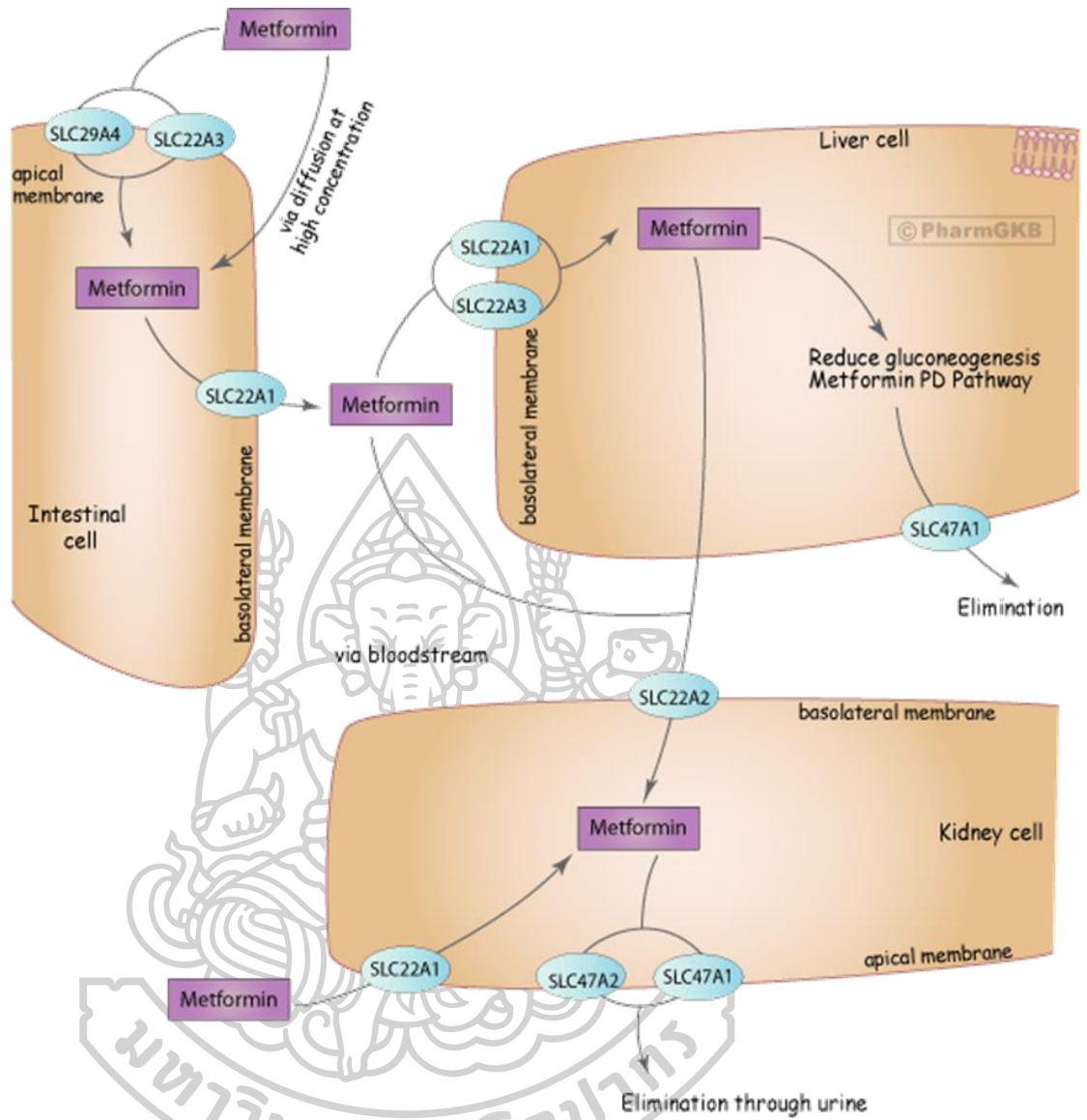
### เภสัชวิทยา (Pharmacology) ของยาเมทฟอร์มิน

ภายใต้การทำงานของ Dr. Jean Sterne และคณะแพทย์จากมหาวิทยาลัยในประเทศฝรั่งเศส ได้ค้นพบยาเมทฟอร์มินเป็นยารับประทานลดระดับน้ำตาล ในปี ค.ศ. 1950 ซึ่งยาเมทฟอร์มิน (Dimethyl biguanide) สังเคราะห์ขึ้นครั้งแรก ในปี 1922 โดย Werner และ Bell จากมหาวิทยาลัย Trinity College ใน Dublin ประเทศ Ireland และได้ศึกษาวิจัยเชิงคลินิกถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Biguanides โดยเฉพาะยาเมทฟอร์มินอย่างต่อเนื่อง ต่อมาได้พบว่ายาในกลุ่ม Biguanides ได้แก่ เฟนฟอร์มินและบูฟอร์มิน มีอาการข้างเคียงหรือการเกิดพิษจากยา โดยเฉพาะการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จึงถูกถอนออกไปจากการใช้ในการรักษาทางคลินิก ดังนั้นยาเมทฟอร์มินจึงได้รับการส่งเสริมให้ใช้เป็นยาหลักในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีความปลอดภัยจากยามากกว่ายาตัวอื่นๆ (52)

### เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) (53)

เมทฟอร์มินเป็นยาที่ถูกขับออกทางไตผ่านทางหลอดไตฝอยเป็นหลัก (Tubular Secretion) ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงคุณลักษณะของยา โดยมีค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 5 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาออกจากร่างกายโดยไต (Renal clearance; CLr) ในประชากรทั่วไปเท่ากับ  $510 \pm 120$  มิลลิลิตรต่อนาที มีการกระจายยาเข้าสู่เนื้อเยื่อของร่างกายได้ดี รวมทั้งลำไส้ ตับ และไต โดยผ่านทาง Organic cation transporters และมีค่าเภสัช-จลนศาสตร์แตกต่างกันมากในแต่ละคน โดยวัดความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดในสถานะคงตัวอยู่ในช่วง 54 ถึง 4,133 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่าร่างกายจะดูดซึมยาเมทฟอร์มินที่ลำไส้เล็ก โดยผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ที่มีชื่อว่า Plasma membrane monoamine transporter (PMAT) ซึ่งอยู่ด้านในของลำไส้บริเวณเซลล์ Enterocytes (Encoded โดยยีน SLC29A4) และผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ที่มีชื่อว่า OCT3 ที่อยู่บริเวณ Brush border ของเซลล์ Enterocytes (Encoded โดยยีน SLC22A3) นอกจากนี้ยังมีโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ที่มีชื่อว่า OCT1 ซึ่งอยู่บริเวณ Basolateral membrane และในไซโทพลาสซึมของเซลล์ Enterocytes (encoded โดยยีน SLC22A1) ทำหน้าที่ช่วยขนส่งยาเมทฟอร์มินไปยังของเหลวระหว่างเซลล์ต่างๆ (Interstitial fluid) ส่วนการดูดซึมยาเมทฟอร์มินที่ตับนั้นจะผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ OCT1 และ OCT3 โดยจะอยู่บริเวณ Basolateral membrane ของเซลล์ตับ เมื่อร่างกายมีการดูดซึมยาเมทฟอร์มินจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ของตับ และไตผ่านโปรตีนดังกล่าวข้างต้นแล้ว จะถูกขับออกทางไตโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณลักษณะของยา โดยมีโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ชื่อ OCT2 (Encoded โดย SLC22A2) ซึ่งอยู่บริเวณ Basolateral membrane ของหลอดไตฝอย นำยาจากเลือดเข้าสู่เซลล์ของไตเพื่อขับออกทางปัสสาวะผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ที่มีชื่อว่า MATE1 (Encoded โดยยีน SLC47A1) และ MATE2-K (Encoded โดยยีน SLC47A2) ซึ่งจะพบมากในบริเวณ Apical membrane ในส่วนของเซลล์ Proximal tubule เพื่อนำไปสู่การกำจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

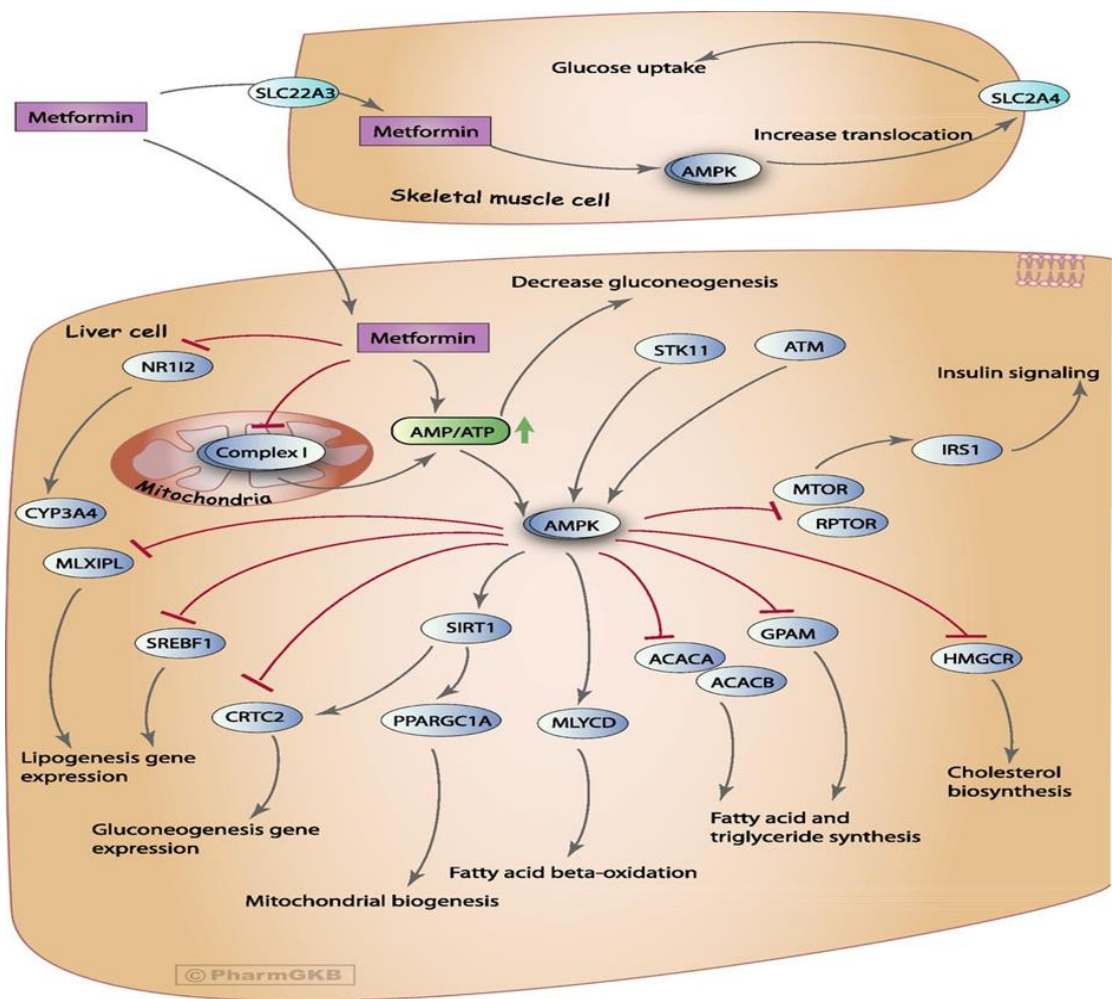


ภาพที่ 2 แสดงวิถีทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินและยีนที่เกี่ยวข้องในการขนส่งและกำจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกาย

### เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) (53)

เมทฟอร์มินสามารถช่วยลดระดับน้ำตาลระดับพื้นฐาน (Basal) และระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (Post prandial glucose; PPG) โดยลดการผลิตน้ำตาลจากตับ (Hepatic gluconeogenesis) ลดการดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารและออกฤทธิ์ให้เนื้อเยื่อเพิ่มความสามารถในการนำน้ำตาลไปใช้ (Peripheral tissue sensitivity to insulin) เพิ่มความไวต่ออินซูลิน (Insulin sensitivity) เพิ่มปริมาณของ Insulin binding to insulin receptors (IR) ลดการสร้างกรดไขมันและไตรกลีเซอไรด์ รวมทั้งเพิ่มกระบวนการ Fatty acid  $\beta$ -oxidation แต่ไม่สามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินที่ร่างกายผลิตขึ้นจากเซลล์ของตับอ่อนได้ (Endogenous insulin) จึงไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงในด้านภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) และภาวะที่มีอินซูลินในเลือดสูงมาก (Hyperinsulinemia) เหมือนอาการข้างเคียงที่มักพบได้บ่อยในยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ

กลไกในการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มิน เมื่อยาได้เข้าสู่ร่างกายแล้ว เมทฟอร์มินจะไปยับยั้ง Complex I ของกระบวนการ Respiratory chain ซึ่งอยู่ภายในไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิดการกระตุ้นผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) ในตับ ซึ่ง AMPK เป็น Cellular energy sensor ที่ช่วยควบคุมการเผาผลาญไขมันและกลูโคส เป็นผลให้เกิดการยับยั้งโปรตีน HMG-CoA reductase (Encoded โดยยีน HMGCR), MTOR (Target of rapamycin), ACC-2 (Encoded โดยยีน ACACB), ACC (Encoded โดยยีน ACACA), Glycerol-3-phosphate acyltransferase (Encoded โดยยีน GPAM), SREBP-1 (Encoded โดยยีน SREBF1) และกระตุ้นโปรตีน SIRT1 เพิ่ม Pgc-1a (Encoded โดยยีน PPARGC1A) เพิ่ม GLUT4 (Encoded โดยยีน SLC2A4) นำมาสู่ผลลัพธ์ทางเภสัชวิทยาของยาเมทฟอร์มินจากการกระตุ้น AMPK ในตับ ส่งผลให้กระบวนการ Gluconeogenesis ลดลง เพิ่มกระบวนการ Oxidation ของกรดไขมัน ยับยั้งการสร้างคลอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่มความไวต่ออินซูลิน



ภาพที่ 3 แสดงวิถีทางเภสัชพลศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินและเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มิน



### ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

ยาเมทฟอร์มินเป็นยาในกลุ่ม Biguanide เพียงตัวเดียวที่ยังคงใช้อยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากยาชนิดอื่นในกลุ่ม Biguanide ได้แก่ เฟนฟอร์มิน ที่เริ่มมีการใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1950 ถูกประกาศว่าเป็นยาอันตราย ในปี ค.ศ.1976 เนื่องด้วยพบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง 306 ราย จึงทำให้ถูกถอนออกตลาดในปีดังกล่าว โดยยาเมทฟอร์มินถูกจำหน่ายสู่ท้องตลาดด้วยชื่อ Glucophage® โดยบริษัท Bristol-Myers Squibb ในช่วงต้น ค.ศ. 1995 พร้อมด้วยคำเตือนข้างกล่องบรรจุเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งได้ (54) ซึ่งภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin-associated lactic acidosis) หรือที่เรียกว่า “MALA” นั้น เริ่มปรากฏการใช้คำนี้ครั้งแรกในวรรณกรรมตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1977 โดยใช้ในการอธิบายผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินแล้วเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง 40 ปีต่อมา คำว่า MALA ควรที่จะได้รับการวิเคราะห์ใหม่ เนื่องจากในปัจจุบันการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน สามารถทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ได้ด้วยยาเพียงสาเหตุเดียว หรืออาจร่วมกับปัจจัยสาเหตุอื่นได้ ประเด็นสำคัญนั้นไม่ได้อยู่ที่ความหมาย แต่ความสำคัญทางคลินิกมีความสำคัญกว่า เนื่องจาก MALA เป็นภาวะที่มีอุบัติการณ์ต่ำ แต่มีความรุนแรงถึงแก่ชีวิต โดยอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จากการทบทวนวรรณกรรมต่างๆ พบว่ามีความแตกต่างกันตามแหล่งที่รายงาน ซึ่งพบตั้งแต่ 0 ถึง 138 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี โดยมีอุบัติการณ์ก่อนที่ยาเมทฟอร์มินออกวางจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 1995 อาจพบได้ที่ 3 ถึง 10 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี (55)

**ตารางที่ 2** รายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน (55)

ผู้เขียน (ปี)	ระยะเวลาที่ศึกษา	ประเทศ	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ lactic acidosis	อุบัติการณ์ (patient-years)	ประเภทของรายงาน
Bailey และ Natrass (1988)	1976 ถึง 1986	สหราชอาณาจักร	-	2.7/100,000	ข้อมูลจากการสำรวจ
Bailey และ Natrass (1988)	1972 ถึง 1977	สวีเดน	2	6.7/100,000	ข้อมูลจากการสำรวจ
Bailey และ Natrass (1988)	1972 ถึง 1981	สวีเดน	-	8.4/100,000	ข้อมูลจากการสำรวจ

ตารางที่ 2 รายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน  
(55) (ต่อ)

ผู้เขียน (ปี)	ระยะเวลาที่ศึกษา	ประเทศ	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ lactic acidosis	อุบัติการณ์ (patient-years)	ประเภทของรายงาน
Wiholm และ Myrhed (1993)	1977 ถึง 1991	สวีเดน	16	1977 ถึง 1981 : 15/100,000 1987 ถึง 1991 : 2.4/100,000	ข้อมูลจากคณะกรรมการที่ปรึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยาประเทศสวีเดน
Lucis (1983)	1972 ถึง 1983	แคนาดา	0	0/56,000	รายงานสุขภาพและสวัสดิการประเทศแคนาดา
Stang และคณะ (1999)	1980 ถึง 1995	แคนาดา	-	9/100,000	ฐานข้อมูลการจัดการด้านสุขภาพของรัฐซัสแคตเชวัน
Chan และคณะ (1999)	1984 ถึง 1992	ฝรั่งเศส	73	2.9/100,000	ไม่ได้ระบุ
DeFronzo และ Goodman (1995) Misbin และคณะ (1998)	1995 ถึง 1996	สหรัฐอเมริกา	47	3/100,000	รายงานจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา
Bodmer และคณะ (2008)	1994 ถึง 2005	สหราชอาณาจักร	-	3.3/100,000	การศึกษาแบบ Nested case-control โดยใช้ฐานข้อมูลงานวิจัยทั่วไปของสหราชอาณาจักร
Kamber และคณะ (2008)	1993 ถึง 2006	ออสเตรเลีย	3	57/100,000	ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับจากการสมัครสำเนาไปรษณีย์

ตารางที่ 2 รายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน  
(55) (ต่อ)

ผู้เขียน (ปี)	ระยะเวลาที่ศึกษา	ประเทศ	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ lactic acidosis	อุบัติการณ์ (patient-years)	ประเภทของรายงาน
Almirall และคณะ (2008)	2001 ถึง 2005	สเปน	13	2004: 138/100,000 2005: 76/100,000	การศึกษาแบบ Retrospective ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Lactic acidosis ในโรงพยาบาล
van Berlo-van de Laar และคณะ (2011)	2000 ถึง 2008	เนเธอร์แลนด์	16	47/100,000	รายงานความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดจากโรงพยาบาล
Salpeter และคณะ (2006)	1959 ถึง 2009	ทั่วโลก	-	4.3/100,000	ข้อมูลจากการทดลองและการศึกษาแบบ Cohort จำนวน 347 การทดลอง (n=70,490 patient-years)
Richy และคณะ (2014)	2007 ถึง 2012	สหราชอาณาจักร	35	10.37/100,000	รายงานจากฐานข้อมูลการวิจัยทางคลินิก Datalink (n=77,601)
Eppenga และคณะ (2014)	2004 ถึง 2012	สหราชอาณาจักร	-	7.4/100,000	การศึกษาแบบ Cohort โดยใช้ฐานข้อมูลการวิจัยทางคลินิก Datalink (n=223,968)

**ตารางที่ 2** รายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน  
(55) (ต่อ)

ผู้เขียน (ปี)	ระยะเวลาที่ศึกษา	ประเทศ	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ lactic acidosis	อุบัติการณ์ (patient-years)	ประเภทของรายงาน
Huang และคณะ (2015)	1971 ถึง 2014	ออสเตรเลีย	152	2.3/100,000	รายงานจากองค์กรการจัดการดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศออสเตรเลีย
Mosconi และคณะ (2015)	2013 ถึง 2014	อิตาลี	11	60/100,000	รายงานจากหน่วยบริการทางการแพทย์ฉุกเฉิน (n=300,000)
Haloob และ de Zoysa (2016)	2005 ถึง 2009	นิวซีแลนด์	10	19.46/100,000	รายงานจากโรงพยาบาลเมืองไอ๊คแลนด์ (n=1,718,000 patient-years)

**ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน (13, 56)**

เนื่องจากภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน มีอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย ไม่เฉพาะเจาะจง ตลอดจนสภาวะของผู้ป่วยและยาที่ผู้ป่วยได้รับสามารถส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในการเกิดภาวะแล็กติกคั่งได้ ทำให้ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินนั้น มีความยากในการทำนายหรือวินิจฉัย อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันดีว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินนั้นเกิดขึ้น เมื่อมีความไม่สมดุลระหว่างการผลิตกรดแล็กติกในเลือดที่เพิ่มขึ้นกับกระบวนการเมทาบอลิซึมของกรดแล็กติกที่บกพร่องหรือเกิดการกำจัดที่น้อยลง โดยพบว่าระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินจะมีค่ามากกว่า 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งช่วงระหว่างระดับยาเมทฟอร์มินต่ำสุดที่ยังคงให้ผลในการรักษา (Minimum effective concentration, MEC) และระดับยาสูงสุดที่ยังคงมีความปลอดภัย

ในการให้ยาเมทฟอร์มิน (Maximum safety concentration, MSC) น้อยกว่า 2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งความเข้มข้นของระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดที่สูงเช่นนี้ มักจะพบในผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตไม่ดี (ลดการกำจัดยาเมท-ฟอร์มิน), การเมทาบอลิซึมของตับบกพร่อง (ลดการกำจัดกรดแล็กติกในเลือด) และ/หรือมีการผลิตกรดแล็กติกในเลือดที่เพิ่มขึ้น (เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด, ภาวะหัวใจล้มเหลว, การไหลเวียนเลือดหรือปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆลดลง, ภาวะที่มีออกซิเจนในเนื้อเยื่อร่างกายต่ำกว่าปกติ) โดยปัจจัยเหล่านี้ไม่ได้เป็นข้อห้ามของการใช้ยาเมทฟอร์มินในประเทศสหรัฐอเมริกาหรือประเทศอื่นๆ แต่จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งรวมถึงมีภาวะปัจจัยเพิ่มเติมดังนี้ ภาวะขาดน้ำที่รุนแรง ภาวะช็อค การบริโภคแอลกอฮอล์ ภาวะติดเชื้อและวัยสูงอายุ (เนื่องจากอายุที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะไตวาย) แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของไตในระดับ Mild และผลลัพธ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคประจำตัวด้วย

ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินมีแนวโน้มที่จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องซึ่งมีสาเหตุมาจากภาวะร่างกายขาดน้ำ อาเจียนหรือท้องเสีย และการผ่าตัด เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากมีอัตราการกรองของไตลดลง ภาวะร่างกายขาดน้ำเป็นสาเหตุที่นำมาสู่ภาวะไตวายเฉียบพลันและลดการกำจัดยาเมทฟอร์มินทางไต เป็นผลให้ระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการรับประทานยาเมทฟอร์มินอย่างต่อเนื่อง ส่วนผู้ป่วยที่รักษาโรคอ้วนด้วยวิธีผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความเสี่ยงสูงสำหรับภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของการดูดซึมยาเมทฟอร์มินและการเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระดับ Moderate (Estimated glomerular filtration rate; eGFR อยู่ในช่วง 30 ถึงน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ถึง Severe (eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) จะมีค่าความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดเป็น 2 ถึง 4 เท่าเมื่อเทียบกับบุคคลทั่วไปที่มีสุขภาพดี เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีการเปลี่ยนแปลงในศักยภาพของปฏิกิริยารีดอกซ์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน จะมีผลลด Threshold ของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ในการตอบสนองต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

### กลไกของของภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยามเฟออร์มิน (56)

ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง เป็นภาวะที่มีความอันตรายถึงแก่ชีวิต ซึ่งมีลักษณะที่พบได้ คือ ค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือดต่ำ (น้อยกว่า 7.35) และระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือดสูง (มากกว่า 5.0 มิลลิโมลต่อลิตร) โดยกรดแล็กติกนั้นจะถูกผลิตที่ลำไส้ ตับ และเนื้อเยื่อส่วนปลาย ในระหว่างกระบวนการย่อยสลายกลูโคสแล้วสามารถสะสมได้ในสภาวะที่ร่างกายขาดออกซิเจน ตับ ไต หัวใจ และกล้ามเนื้อโครงร่าง เป็นอวัยวะหลักในการเมทาบอลิซึมกรดแล็กติก จากนั้นกรดแล็กติก จะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางตับและทางไต (ประมาณ 60 และ 30 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ) โดยการกำจัดกรดแล็กติกนั้นไม่สัมพันธ์กับระดับการทำงานของไต ซึ่งกรดแล็กติกสามารถถูกออกซิไดซ์ได้ เป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำโดยไมโทคอนเดรีย เพื่อใช้ในการสร้างพลังงานหรือการแปลงกลับเป็น กลูโคสในกระบวนการ Gluconeogenesis ที่ตับและไต

ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จะเกิดขึ้นในสภาวะที่มีการผลิตกรดแล็กติกในกระแสเลือด ในปริมาณที่มากเกินไป และ/หรือมีการทำงานของตับบกพร่องในการกำจัดกรดแล็กติก โดยอัตราการกำจัดกรดแล็กติกผ่านทางตับ ควรมีอัตราประมาณ 320 มิลลิโมลต่อชั่วโมง เพื่อให้มีความใกล้เคียงกับอัตราปกติในการผลิตกรดแล็กติก ดังนั้นการผลิตกรดแล็กติกที่เพิ่มขึ้นจากบริเวณเนื้อเยื่อ ส่วนปลายเพียงอย่างเดียว จึงไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งได้ แต่อย่างไรก็ตามการผลิตกรดแล็กติกที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการเมทาบอลิซึมของตับที่บกพร่อง เช่น ภาวะตับแข็ง ภาวะติดเชื้อม้ามในกระแสเลือดหรือภาวะที่เนื้อเยื่อขาดเลือด ทำให้เกิดการสะสมกรดแล็กติก และนำมาสู่ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งได้

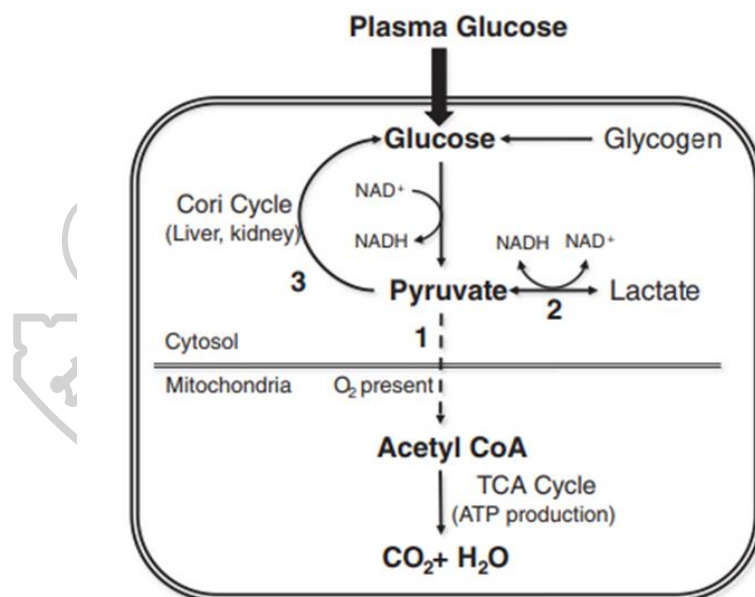
ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ถูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ (11)

1. ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง Type A เกิดจากภาวะที่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่ำ ในภาวะนี้ร่างกายจะขาด  $\text{NAD}^+$  ทำให้เซลล์ไม่สามารถเปลี่ยนกรดแล็กติก ให้เป็น  $\text{HCO}_3^-$  ได้ทัน ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งชนิดนี้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะช็อกได้บ่อย เช่น Cardiogenic shock, Hypovolemic shock, Septic shock, CO poisoning, Acute hypoxemia ความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะ ที่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่ำ (Hypoperfusion) ที่มีผลต่อร่างกายผู้ป่วยรายนั้น ๆ

2. ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง Type B เกิดจากภาวะที่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อปกติ เช่น โรคตับแข็ง (Cirrhosis) ซึ่งตับเสื่อมสมรรถภาพในการทำลายกรดแล็กติกในกระแสเลือด, มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia) ซึ่งมีการสร้างกรดแล็กติกจาก Leukemic cell, โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus), ยากลุ่ม Biguanides ซึ่งกระตุ้นการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic respiration), พิษจาก Salicylate (Salicylate poisoning) โดย Salicylate กระตุ้นการสร้างกรดแล็กติก,

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia), พิษจากสารจำพวกแอลกอฮอล์ (Ethanol, Methanol, Ethylene glycol หรือ Cyanide poisoning) โดยแอลกอฮอล์กระตุ้นการสร้างกรดแล็กติก

ซึ่งภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จัดอยู่ในประเภทนี้ โดยเชื่อว่ากลไกในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน เกิดเนื่องจากยาเมทฟอร์มินไปกระตุ้นการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน (Anaerobic respiration) โดยมี Pyruvate เป็นสารตั้งต้นของกรดแล็กติก ซึ่ง Pyruvate จะถูกผลิตในไซโทพลาซึมของกระบวนการเมตาบอลิซึมกลูโคสผ่านกระบวนการ Glycolysis โดยปกติ เมื่อมีการหายใจแบบใช้ออกซิเจน Pyruvate จะถูกนำเข้าสู่ไมโทคอนเดรียและถูกออกซิไดซ์ในขบวนการ TCA Cycle ได้เป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ ดังนั้นถ้ามีการกระตุ้นการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน Pyruvate จะไม่สามารถเข้าสู่ไมโทคอนเดรียเพื่อถูกออกซิไดซ์ได้ จึงทำให้ไม่สามารถลดปริมาณของกรดแล็กติกได้ เกิดการสะสมกรดแล็กติกในปริมาณที่เพิ่มขึ้น โดย Pyruvate จะถูกเปลี่ยนกลับเป็นกลูโคสได้ที่อวัยวะตับและไต ผ่านกระบวนการ Cori Cycle (56)



ภาพที่ 4 การสะสมของกรดแล็กติกจากการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน

### ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับยาในกลุ่มอื่นๆ

ยาในกลุ่มอื่นๆที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าเมื่อใช้ร่วมกันกับยาเมทฟอร์มินอาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง เนื่องจากตัวยาไปมีผลยับยั้งกระบวนการกำจัดยาเมทฟอร์มินทำให้ยาเมทฟอร์มินอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น โดยแบ่งตามกลุ่มยาแสดงดังตารางต่อไปนี้ (57)

**ตารางที่ 3** แสดงยาในกลุ่มอื่นๆ เมื่อใช้ร่วมกันกับยาเมทฟอร์มินอาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง

กลุ่มยา	ชื่อยา	กลไก
Other Antidiabetic Drugs	Repaglinide และ Rosiglitazone	ยับยั้ง OCT1 transporter
	Sitagliitin	ยับยั้ง OCT1 และ OCT2 transporter
Cardiovascular agents	Propranolol, Metoprolol, Pindolol, Atenolol, Oxprenolol, Diltiazem, Flecainide, Amiodarone และ Quinidine	ยับยั้ง OCT1, OCT2 และ OCT3 transporter
	Ranolazine	เพิ่ม AUC และ $C_{max}$ ของยาเมทฟอร์มิน dose-dependent)
Gastric Acid-Reducing Agents	Omeprazole, Pantoprazole, Lansoprazole, Rabeprazole และ Tenatoprazole	ยับยั้ง OCT1, OCT2 และ OCT3 transporter
Antibiotics	Trimethoprim	ยับยั้ง OCT1, OCT2, MATE1 และ MATE2-K transporter
	Cephalexin	ยับยั้ง MATE1 transporter
Anticancer Drugs	Imatinib, Nilotinib, Gefitinib และ Erlotinib	ยับยั้ง OCT1, OCT3, MATE1 และ MATE2K transporter
	Vandetanib	ยับยั้ง OCT2 transporter
Other Drugs	(Disopyramide, Dipyridamole, Imipramine, Tacrine, Orphenadrine และ Cimetidine	ยับยั้ง OCT1, MATE1 และ MATE2-K transporter
	Pyrimethamine	- ยับยั้ง MATE1 และ MATE2-K transporter - เพิ่ม AUC จาก 0 ถึง 12 ชั่วโมง ( $AUC_{12}$ ) และ $C_{max}$ ของยาเมทฟอร์มิน
	Dolutegravir	ยับยั้ง MATE1 และ OCT2 transporter



### อาการแสดงและการวินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

อาการทั่วไปของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ไม่มี ลักษณะเฉพาะ อาจมีอาการ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน หรือปวดท้อง บางที่ทำให้มีอาการเซื่องซึม หายใจหอบ หรือความดันโลหิตต่ำได้ โดยทั่วไป วินิจฉัยจากประวัติการได้รับยาเมทฟอร์มินร่วมกับ มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง (Lactic acidosis) ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้จากค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือด (Arterial pH) น้อยกว่า 7.35 และค่ากรดแล็กติกในกระแสเลือด มากกว่า 5.0 มิลลิโมลต่อลิตร ผลการตรวจ Electrolyte พบลักษณะ High anion gap metabolic acidosis (5, 58) นอกจากนี้ถ้าสามารถตรวจระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดได้ และมีค่ามากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อลิตร ก็จะช่วยสนับสนุนว่าเป็นสาเหตุได้ (29) ส่วนภาวะอื่นๆ ที่ควรวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากสาเหตุอื่นๆ ซึ่งระดับกรดแล็กติก ในกระแสเลือดจะสูงเช่นเดียวกัน แต่ไม่มีประวัติการได้รับยาเมทฟอร์มินมาก่อน และภาวะ Ketoacidosis ซึ่งจะตรวจพบ Ketone ในกระแสเลือดให้ผลบวก (58)

โดยทั่วไปอัตราการเสียชีวิตในภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่เกิดจากสาเหตุอื่นมีความสัมพันธ์กับระดับ กรดแล็กติกในกระแสเลือด แต่ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินไม่พบว่าระดับกรดแล็กติก และระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต นอกจากนี้การศึกษาของทั้ง Sirgrun Friesecke และคณะ และการศึกษาของ Lalau และ Race พบว่าผลการรักษาของผู้ป่วย ที่เป็นภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินจะดีกว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากสาเหตุอื่นๆ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่เป็นภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินจะมีภาวะเลือดเป็นกรดและระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือดที่มากกว่าก็ตาม ซึ่งน่าจะเป็นเพราะผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากสาเหตุอื่นๆ มักมีโรคร่วมหลายอย่างและมักจะมีภาวะช็อก หรือภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงที่รุนแรงกว่า (58)

### แนวทางการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

แนะนำให้วินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินให้ได้อย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำต้องรีบแก้ไขโดยให้สารน้ำทดแทน บางรายมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงก็ต้องให้ยาลดระดับโพแทสเซียมแก้ไขอย่างเร่งด่วน ส่วนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis) พบว่าได้ผลดี โดยเฉพาะในรายที่มีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง ( $\text{pH} < 7.0$ ) เพราะการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะช่วยแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด พร้อมทั้งสามารถกำจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกายได้ (58) เนื่องจากยาเมทฟอร์มินมีโมเลกุลเล็ก (Molecular weight 165.8 Da) จับตัวกับโปรตีนน้อยมาก ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก (ร้อยละ 90) การรักษาจึงใช้การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นหลัก เพื่อลดกรดออกจากร่างกายโดยเอาประจุบวก (Anion) ออก และลดระดับยาเมทฟอร์มิน (6) มีบางรายงานใช้วิธีฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องด้วยวิธี Continuous

venovenous high flow hemofiltration dialysis ก็มีประสิทธิภาพที่สูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่ (58) อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลมากพอที่จะสรุปว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีใดจะดีกว่ากัน รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาที่ระบุได้แน่ชัดถึงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตจากภาวะนี้ ตัวอย่าง เช่น การศึกษาของ Kim และคณะ ระบุได้ว่าอายุเป็นปัจจัยสำคัญชนิดเดียวที่จะพยากรณ์ผลลัพธ์ของการรักษา โดยขนาดของยาที่รับประทานหรือค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือดไม่สามารถใช้พยากรณ์ได้ (59)

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ของ The Cochrane Collaboration ปี ค.ศ. 2010 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 347 การศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวนรวม 56,692 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน (4.3 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี) และในกลุ่มที่ไม่ได้รับเมทฟอร์มิน (5.4 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี) ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -5.4,4.3) และค่าเฉลี่ยของระดับกรดแล็กติกในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเมทฟอร์มินไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือยาเบาหวานตัวอื่น (12)

Richy et al (13) ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในสหราชอาณาจักร ซึ่งใช้ข้อมูลจาก Clinical Practice Research Datalink database เริ่มตั้งแต่วันที่ 1 เดือนมกราคม ค.ศ.2007 ถึงวันที่ 31 เดือนธันวาคม ค.ศ.2012 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินจำนวน 77,601 คน พบรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จำนวน 35 เหตุการณ์ (คิดเป็น 10.37 คน [95% CI: 7.22,14.42] ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี) โดยผู้ป่วยไม่ได้รับอันตรายถึงแก่ชีวิต ซึ่งพบว่ามี 23 เหตุการณ์ ที่ผู้ป่วยมีระดับการทำงานของไตอยู่ในระดับ Moderate ( $>30\text{--}\leq 60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), 16 เหตุการณ์ ที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง เช่น Acute kidney failure, Ischemic heart disease, Heart failure และ 8 เหตุการณ์ ที่ผู้ป่วยมีระดับการทำงานของไตอยู่ในระดับ Mild ( $>60\text{--}\leq 90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ในผู้ที่มีการทำงานของไตระดับ Normal, Mild, Moderate และ Severe (คิดเป็น 7.6 [0.9–27.5], 4.6 [2.00–9.15], 17 [10.89–25.79] และ 39 [4.72–140.89] คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปีตามลำดับ) โดยลักษณะของผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 62.1) และได้รับยาเมทฟอร์มินร่วมกับยาอื่น (ร้อยละ 57.1) โดยขนาดยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเท่ากับ 500 มิลลิกรัม (ร้อยละ 78.4) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานเท่ากับ 107 เดือน และค่าเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยาเมทฟอร์มินจนเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งเท่ากับ 32 เดือน

Huang et al (60) ได้ทำการศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินในรายงานของ Therapeutic Goods Administration (TGA) ประเทศออสเตรเลีย และประมาณอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินในประเทศออสเตรเลีย ในช่วงเดือนมกราคม ค.ศ. 1971 ถึงเดือนตุลาคม ค.ศ. 2014 ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินทั้งหมดจำนวน 152 ราย มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 68 ปี (IQR: 63–74 ปี, จากผู้ป่วยที่มีการบันทึกค่าอายุทั้งหมด 150 ราย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงอายุ 42.8 ปี มีค่าเฉลี่ยของเท่ากับ 2,124 ( $\pm 966$ ) มิลลิกรัม (จากผู้ป่วยที่มีการบันทึกค่าขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวันทั้งหมด 134 ราย; 6 ราย ได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินมากกว่า 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน) มีค่าเฉลี่ยของระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด เท่ากับ 12.0 ( $\pm 6.0$ ) มิลลิโมลต่อลิตร (จากผู้ป่วยที่มีการบันทึกค่าระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือดทั้งหมด 74 ราย) มีผู้ป่วยที่รับประทานยาเมทฟอร์มินเพียงชนิดเดียวจำนวน 78 ราย (ร้อยละ 51) ยกกลุ่ม Sulfonylureas เป็นยาในกลุ่มเบาหวานที่ถูกใช้ร่วมกับยาเมทฟอร์มินมากที่สุด (ร้อยละ 39.5) มียาทั้งหมด 10 รายการที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งประเภท B2 จากผู้ป่วยทั้งหมด 29 ราย มีผู้ป่วยทั้งหมด 98 รายที่มีรายงานโรคร่วม (จากผู้ป่วยที่มีการบันทึกโรคร่วมทั้งหมด 132 ราย, ร้อยละ 74.2) (ผู้ป่วย 1 รายอาจมีมากกว่า 1 โรคร่วม) โดยมีภาวะ Acute renal failure จำนวน 56 ราย, ร้อยละ 98) มีภาวะ Cardiac failure หรือ Circulatory collapse 10 ราย (ร้อยละ 10.2) และมีการประมาณอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินได้เท่ากับ 2.3 รายต่อ 100,000 คนต่อปี (95% CI, 1.5–3.1) (อยู่ในช่วงระหว่าง 0.5 และ 6.8 รายต่อ 100,000 คนต่อปี) ในระหว่างปี ค.ศ. 1971 ถึง 2011

Renda F et al (61) ได้ทำการศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินในรายงานของ National Pharmacovigilance Network ประเทศอิตาลี โดยทำการค้นหารายงานย้อนหลัง 10 ปี ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2001 ถึงเดือนตุลาคม ค.ศ. 2011 ผลการศึกษาพบผู้ป่วยรายใหม่ที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินจำนวน 59 ราย ซึ่งจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทุกราย ผู้ป่วยมีค่าอายุเฉลี่ย 68 ปี (38-87 ปี; SD เท่ากับ 10.5) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงร้อยละ 61 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25 ได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินเฉลี่ยต่อวัน (Median) เท่ากับ 2,000 มิลลิกรัม (400-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน; IQR เท่ากับ 1,000-2,250 มิลลิกรัมต่อวัน) ผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 12) เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นระยะเวลาสั้นกว่า 1 เดือน ถึงมีอาการภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ขณะที่ 12 ราย (ร้อยละ 23) เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินภายหลังจากเริ่มใช้ยาเป็นระยะเวลามากกว่า 10 ปี (Median เท่ากับ 3 ปี; IQR เท่ากับ 1-7 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) มีอย่างน้อย 1 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง เช่น โรคร่วม (ไตวาย

ร้อยละ 50) และมียาที่ใช้ร่วมกับยาเมทฟอร์มิน (Diuretics, Angiotensin converting enzyme inhibitors, Angiotensin II receptors blockers) ซึ่งพบปัจจัยทำนายที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต คือ ความเป็นกรด-ด่างในเลือดต่ำและการทำงานของไต

Vecchio S et al (62) ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการศึกษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ( $\text{pH} \leq 7.35$  และระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด  $\geq 5$  มิลลิโมลต่อลิตร) จากยาเมท-ฟอร์มิน (ระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือด  $\geq 4$  ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ในช่วงปีค.ศ.2007 ถึง 2011 เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดกับค่าความเป็นกรด-ด่างในกระแสเลือด ระดับกรดแล็กติกกับครีเอตินินในกระแสเลือด และอัตราการตายในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินทั้งหมด 66 คน มีผู้ป่วยจำนวน 31 คน (ร้อยละ 47) มีข้อห้ามใช้ในการใช้ยาเมทฟอร์มิน ผู้ป่วยทุกรายมีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งรุนแรง (ความเป็นกรด-ด่างของเลือด,  $6.91 \pm 0.18$ ; ระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด,  $14.36 \pm 4.90$  มิลลิโมลต่อลิตร) และมีภาวะไตวายเฉียบพลัน (ครีเอตินิน,  $7.24 \pm 3.29$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) มีค่าเฉลี่ยของระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดเท่ากับ  $40.68 \pm 27.70$  ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดกับครีเอตินิน ( $p = 0.002$ ,  $R = 0.37$ ),  $\text{pH}$  ( $p < 0.0001$ ,  $R = -0.43$ ) และระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด ( $p = 0.001$ ,  $R = 0.41$ )

Boucaud-Maitre D et al (63) ได้ทำการศึกษาแบบรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (Spontaneously reported) ระหว่างปี ค.ศ.1985 ถึงเดือนตุลาคม ค.ศ.2013 จากฐานข้อมูล Pharmacovigilance database ประเทศฝรั่งเศส โดยประเมินความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวัน, ระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือด, ระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด, ค่าความเป็นกรด-ด่างในเลือด และระดับครีเอตินินในกระแสเลือดกับการเสียชีวิต ผลการศึกษาพบว่า มีแบบรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินทั้งหมดจำนวน 727 ฉบับ เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจำนวน 618 ราย โดยมีการบันทึกค่าระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดจำนวน 260 ราย, ระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือดจำนวน 556 ราย, ค่าความเป็นกรด-ด่างในเลือดจำนวน 502 ราย และระดับครีเอตินินในกระแสเลือด 397 ราย พบความแตกต่างของระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตกับเสียชีวิต ( $25.2$  vs.  $37.4$  มิลลิกรัมต่อลิตร,  $P = 0.002$ ) และพบความแตกต่างของระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตกับเสียชีวิต ( $10.8$  vs.  $16.3$  มิลลิโมลต่อลิตร,  $P < 0.001$ )

Kim MJ et al (64) ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด 7 ราย ที่รับประทานยาเมทฟอร์มินแล้วได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินในโรงพยาบาลของมหาวิทยาลัย Inha ในประเทศเกาหลี ระหว่างปี ค.ศ. 1995 ถึง 2012 โดยทำการบันทึกลักษณะของผู้ป่วยได้แก่ อายุ, เพศ, ขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวันที่ได้รับ, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ, การวินิจฉัยที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล, ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน, โรคร่วมของผู้ป่วย, การรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วยและผลลัพธ์จากการรักษา ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่มีปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินมาก่อนที่จะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (ผู้ป่วยจำนวน 3 ราย เป็นโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease), 2 ราย มีภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) และ 1 ราย มีพฤติกรรมมารับประทานแอลกอฮอล์) ทุกคนมีภาวะการทำงานของไตบกพร่องขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผลลัพธ์การรักษาพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย รอดชีวิตและมีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย ที่เสียชีวิต แม้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีการบำบัดทดแทนไต โดยพบว่าผู้ป่วยที่สูงอายุจะมีการพยากรณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินที่แย่กว่าผู้ป่วยที่อายุน้อย

สำหรับในประเทศไทยพบการรายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จากรายงานผู้ป่วยของวิไลพรรณ ริมชลา (15) ในปี ค.ศ. 2008 ซึ่งได้ศึกษาผู้ป่วย Severe metabolic acidosis จำนวน 4 ราย ในหอผู้ป่วยอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า เป็นระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดแตกต่างกัน ทุกรายมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย ผู้ป่วย 2 ใน 4 ราย ได้รับการตรวจระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด และพบว่ามีความสูงถึงระดับที่ใช้วินิจฉัย (ระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด เกจา โดยไม่ได้รัดแขนได้มากกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร) โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วย 4 รายนี้ ได้แก่ ภาวะไตเสื่อมที่เริ่มมีระดับครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น แม้ยังไม่ถึงระดับที่เป็นข้อห้ามในการใช้ยา โรคหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยสูงอายุ ภาวะติดเชื้อ ภาวะช็อค และภาวะการหายใจล้มเหลวเรื้อรัง (Chronic respiratory failure)

เฟื่องรักษ์ ร่วมเจริญ (16) ทำการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin-induced metabolic acidosis) ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม ในปีงบประมาณ 2553-2556 จำนวน 62 ราย พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดมากที่สุด คือ การทำงานของไตลดลง (ร้อยละ 91.93) รองลงมา คือ ภาวะเนื้อเยื่อพร่องออกซิเจน (Tissue hypoxia) (ร้อยละ 75.81) และภาวะติดเชื้อรุนแรง (Severe infection/sepsis) (ร้อยละ 41.94) โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน

(ร้อยละ 95.16) อีกทั้ง พบว่า อายุ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ และความรุนแรงของภาวะ Metabolic acidosis ได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่างในเลือดและค่าไบคาร์บอเนตในเลือด ไม่มีความสัมพันธ์กับ อัตราการเสียชีวิต

วิลาสินี เสียงตรงและคณะ (65) ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์ตัดขวางในผู้ป่วย โรคเบาหวาน ประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ด้วยด้วยภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึงกันยายน พ.ศ. 2560 ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน จำนวนทั้งสิ้น 108 ราย มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 33.33 พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับกรดแล็กติกในเลือดมากกว่า 10 มิลลิโมลต่อลิตร (OR=7.00; 95%CI=1.90-25.69; p=0.003) ค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือดน้อยกว่า 7 (OR=7.79; 95%CI=1.29-47.24; p=0.026) และผู้ป่วยที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกรับกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 12 ชั่วโมง (OR=4.91; 95%CI=1.01-23.66; p=0.047) อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวันกับระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด ( $r=-0.09$ ,  $p=0.38$ ), ครีเอตินิน ( $r=0.08$ ,  $p=0.39$ ) และค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือด ( $r=0.06$ ,  $p=0.52$ )

จากการทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง พบได้น้อยมากในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน แต่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต ปัจจุบันพบว่ายังไม่สามารถชี้ชัดถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ ระหว่างยาเมทฟอร์มินและภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งได้ นอกจากนี้ยาที่ผู้ป่วยมีการใช้ร่วมก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามจากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันยังมีการศึกษาลักษณะของผู้ป่วยภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินในภาพรวมระดับประเทศน้อยมากซึ่งมีเฉพาะการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งยังขาดการนำข้อมูลการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินมาวิเคราะห์ผลในภาพรวมของประเทศไทย เพื่อเป็นแนวทางป้องกันภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) จากรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ที่รวบรวมจำนวนรายการผู้ป่วยที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### ประชากร

รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ที่รวบรวมจำนวนรายการผู้ป่วยที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560

##### กลุ่มตัวอย่าง

รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ที่รวบรวมจำนวนรายการผู้ป่วยที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560 จำนวน 169 ราย ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา

#### ตัวแปรในการวิจัย

##### ตัวแปรต้น

การได้รับยาเมทฟอร์มิน

##### ตัวแปรตาม

การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง

#### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. โปรแกรม Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp, Redmond, WA) ใช้ในการบันทึกข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆของผู้ป่วย ขนาดและวิธีใช้ยาเมทฟอร์มิน ระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรคหรือสาเหตุที่ต้องใช้ยาเมทฟอร์มิน

รายการยาที่ได้รับร่วมกับยาเมทฟอร์มิน ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ค่ากรดแล็กติกในเลือด, ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด, ความเป็นกรด-ด่างของเลือด และระดับการทำงานของไต ได้แก่ ครีเอตินินในเลือด และอัตราการกรองของไตโดยประมาณ) ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มิน หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ผลลัพธ์หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง และยาที่ใช้ร่วมที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง

2. โปรแกรม R-program (The R Foundation for Statistical Computing, Inc., Vienna, Austria) version 3.5.1 ใช้ในการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ เพศ อายุ และขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน ตามระดับความรุนแรงของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยความรุนแรงที่พบ ได้แก่ ระดับต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และระดับอันตรายถึงชีวิต

3. แบบประเมิน Drug Interaction Probability Scale (ภาคผนวก ก) ใช้ประเมินข้อมูลของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินกับระดับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่างยา จำแนกตามยาที่ใช้ร่วม ซึ่งประเมินคู่ยาเมทฟอร์มินกับยาที่ผู้ป่วยมีการใช้ร่วม

#### ขั้นตอนของการศึกษา

ขั้นตอนของการศึกษาแบ่งเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอน 1 เตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย

ขั้นตอน 2 ดำเนินงานวิจัย

ขั้นตอน 3 วิเคราะห์และประเมินผล

#### ขั้นตอน 1 เตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัย

ขั้นเตรียมการก่อนดำเนินงานวิจัยมีขั้นตอนการปฏิบัติ ดังนี้

1. ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2. ขออนุมัติด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
3. ดำเนินการขออนุญาตใช้ข้อมูลจากสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของคุณย์ เพื่าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเก็บข้อมูลจากรายงานในรูปแบบ Spontaneous report ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ที่ได้รับรวบรวมจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยกับ



การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560

#### 4. คัดเลือกประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

4.1 ประชากร คือ รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ที่รวบรวมจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560

4.2 กลุ่มตัวอย่าง คือ รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ที่รวบรวมจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560 จำนวน 169 ราย ที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือก

#### 4.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้า (Inclusion criteria)

รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ซึ่งรวบรวมข้อมูลจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 – 2560

#### 4.4 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออก (Exclusion criteria)

รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในที่มีผลการประเมินการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน อยู่ในระดับ “ไม่น่าจะใช่ (Unlikely)” และ “ไม่สามารถแบ่งระดับได้ (Unclassified)” ตามที่ได้มีการประเมินระดับความน่าจะเป็นของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน โดยผู้เชี่ยวชาญ ได้แก่ บุคลากรทางด้านสาธารณสุข รวมถึงผู้ประกอบการ เจ้าของผลิตภัณฑ์สุขภาพ และผู้บริโภคหรือผู้ป่วย

### ขั้นตอน 2 ดำเนินงานวิจัย

ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัยมีดังนี้

1. รวบรวมข้อมูลลักษณะของผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆของผู้ป่วย ขนาดและวิธีใช้ยา

เมทฟอร์มิน ระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรคหรือสาเหตุที่ต้องใช้ยาเมทฟอร์มิน รายการยาที่ได้รับร่วมกับยาเมทฟอร์มิน ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ค่ากรดแล็กติกในเลือด, ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด, ความเป็นกรด-ด่างของเลือด และระดับการทำงานของไต ได้แก่ ครีเอตินินในเลือด และอัตราการกรองของไตโดยประมาณ) ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มินหลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ผลลัพธ์หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง โดยทำการบันทึกรวบรวมข้อมูลในรูปแบบไฟล์ที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นในโปรแกรม Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp, Redmond, WA)

2. วิเคราะห์ความชุกของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน โดยใช้ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยนอกที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นยาชนิดเดียวหรือร่วมกับยาอื่นเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในช่วงปี พ.ศ.2559-2560 จากฐานข้อมูลการใช้บริการสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุข (HDC service) ในกลุ่มรายงานมาตรฐานข้อมูลเพื่อตอบสนองแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาพัฒนาระบบบริการให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational drug use, RDU) โดยเป็นข้อมูลจากทุกเขตพื้นที่ทั้งในหน่วยงานในสังกัดและนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

3. ประเมินข้อมูลของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินกับระดับความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่างยา จำแนกตามยาที่ใช้ร่วม จะประเมินด้วยเครื่องมือ Drug Interaction Probability Scale



### ภาพที่ 5 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ที่รวบรวมจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560 จำนวน 170 ราย

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่มีผลการประเมินการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมท-ฟอร์มิน อยู่ในระดับ “ไม่สามารถแบ่งระดับได้ (Unclassified)” จำนวน 1 ราย

รายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ที่รวบรวมจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์จากการประเมินข้อมูลปี พ.ศ. 2548 – 2560 จำนวน 169 ราย

บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยด้วยโปรแกรม Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp, Redmond, WA)

วิเคราะห์ข้อมูลข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยด้วยโปรแกรม R-program (The R Foundation for Statistical Computing, Inc., Vienna, Austria) version 3.5.1

วิเคราะห์ความชุกของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งจากยาเมทฟอร์มิน ในช่วงปี พ.ศ.2559-2560

ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งกับอันตรกิริยาระหว่างยา จำแนกตามยาที่ใช้ร่วม

### ขั้นตอน 3 วิเคราะห์และประเมินผล

ขั้นตอนในการวิเคราะห์และประเมินผลมีดังนี้

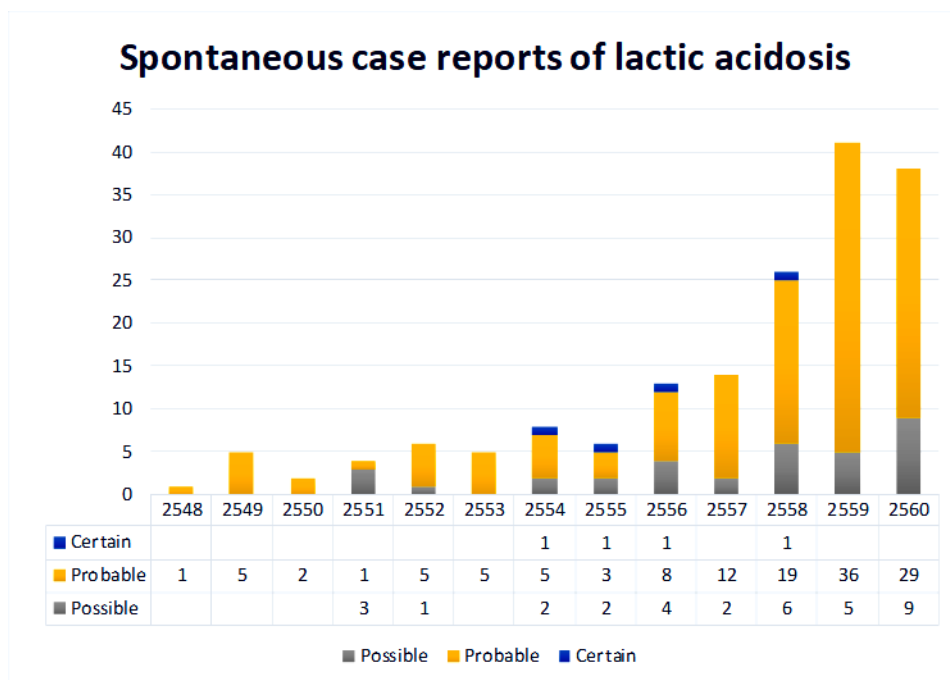
นำข้อมูลที่ผ่านการตรวจสอบจากแบบบันทึกข้อมูลมาวิเคราะห์ผลด้วย R-program (The R Foundation for Statistical Computing, Inc., Vienna, Austria) version 3.5.1 แบ่งการวิเคราะห์ดังนี้

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic) วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆของผู้ป่วย ขนาดและวิธีใช้ยาเมทฟอร์มิน ระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรคหรือสาเหตุที่ต้องใช้ยาเมทฟอร์มิน รายการยาที่ได้รับร่วมกับยาเมทฟอร์มิน ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ (ค่ากรดแล็กติกในเลือด, ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด, ความเป็นกรด-ด่างของเลือด และระดับการทำงานของไต ได้แก่ ครีเอตินินในเลือด และอัตราการกรองของไตโดยประมาณ) ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มิน หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ผลลัพธ์หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง และยาที่ใช้ร่วมที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง แสดงข้อมูลในรูปแบบ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือ ค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ และการวิเคราะห์ข้อมูลทางระบาดวิทยา ได้แก่ ความชุก (Prevalence)
2. สถิติเชิงอนุมาน (Interferential statistic) ได้แก่ Chi-square test วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ เพศ อายุ และขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน ตามระดับความรุนแรงของรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยความรุนแรงที่พบ ได้แก่ ระดับต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และระดับอันตรายถึงชีวิต

## บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

จากการศึกษารายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จากฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ประเทศไทย ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งรวบรวมข้อมูลจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยเกี่ยวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 – 2560 พบว่ารายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น ตั้งแต่ปี พ.ศ.2548 ซึ่งเป็นปีแรกที่ได้รับรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ซึ่งมีจำนวน 1 รายงาน, ปี พ.ศ.2549 จำนวน 5 รายงาน, ปี พ.ศ. 2550 จำนวน 2 รายงาน, ปี พ.ศ.2551 จำนวน 1 รายงาน, ปี พ.ศ.2552 จำนวน 5 รายงาน, ปี พ.ศ. 2553 จำนวน 5 รายงาน, ปี พ.ศ.2554 จำนวน 5 รายงาน, ปี พ.ศ.2555 จำนวน 3 รายงาน, ปี พ.ศ. 2556 จำนวน 8 รายงาน, ปี พ.ศ.2557 จำนวน 12 รายงาน, ปี พ.ศ.2558 จำนวน 19 รายงาน, ปี พ.ศ.2559 จำนวน 36 รายงาน และปี พ.ศ.2560 จำนวน 29 รายงาน ตามลำดับ โดยมีระดับความสัมพันธ์ระหว่างยาเมทฟอร์มินกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการประเมินโดยใช้ Naranjo algorithm อยู่ในระดับใช่แน่ (Certain) จำนวน 4 รายงาน, ระดับน่าจะใช่ (Probable) จำนวน 131 รายงาน, ระดับอาจจะใช่ (Possible) จำนวน 34 รายงาน (ภาพที่ 6)

เมื่อพิจารณาในช่วงปี พ.ศ. 2559-2560 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 79 ราย ทั้งนี้จากฐานข้อมูลการใช้บริการสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุข (HDC service) ในกลุ่มรายงานมาตรฐานข้อมูลเพื่อตอบสนองแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (Service plan) สาขาพัฒนาระบบบริการให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational drug use, RDU) โดยเป็นข้อมูลจากทุกเขตพื้นที่ทั้งในหน่วยงานในสังกัด และนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุข พบว่าผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นยาชนิดเดียวหรือร่วมกับยาอื่นเพื่อควบคุมระดับน้ำตาล มีจำนวนทั้งสิ้น 1,712,493 ราย ดังนั้นเมื่อพิจารณาในช่วงปีดังกล่าว จึงพบความชุกของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 4.6 รายต่อ 100,000 คนต่อปี



ภาพที่ 6 จำนวน Spontaneous report และระดับความสัมพันธ์ตาม Naranjo algorithm ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ในช่วงปี พ.ศ. 2548-2560

### ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ในการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 169 ราย ที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 62.7 (มีการบันทึกข้อมูล 168 ราย) มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ  $61.47 \pm 12.13$  ปี (มีการบันทึกข้อมูล 123 ราย) ปัจจัยกระตุ้นที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินส่วนใหญ่ (มีการบันทึกข้อมูล 46 ราย) คือภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ร้อยละ 10.1 รองลงมาคือ ภาวะติดเชื้อ (Sepsis) และท้องเสีย (Diarrhea) ร้อยละ 1.6 ภาวะกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบเฉียบพลัน (Acute gastroenteritis) และคลื่นไส้ (Nausea) ร้อยละ 0.8 ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนมากมีโรคร่วม (มีการบันทึกข้อมูล 46 ราย) เป็นความดันโลหิตสูง ร้อยละ 24.8 รองลงมาคือโรคไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 10.4 และโรคไตเรื้อรัง ร้อยละ 4.0 มีค่ามัธยฐานของขนาดยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับเท่ากับ 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน, มีการบันทึกข้อมูล 115 ราย) ส่วนใหญ่มีขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้ต่อวัน (มีการบันทึกข้อมูล 94 ราย) เท่ากับ 2,000 มิลลิกรัม โดยบริหารยาครั้งละ 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร้อยละ 36.2 มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 1.1 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 3 ปี, มีการบันทึกข้อมูล 145 ราย) ยาที่ใช้ร่วมที่พบบ่อย (มีการบันทึกข้อมูล 102 ราย) ได้แก่ ยากลุ่ม Sulfonylureas ร้อยละ 20.7, Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs) ร้อยละ 11.7 และ Diuretics ร้อยละ 7.2

(ตารางที่ 4) มีค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้ ค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) มีการบันทึกค่าทั้งหมด 4 ราย ผู้วิจัยคำนวณจากสูตร Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation (2009) (National Kidney Foundation®) อีกจำนวน 8 ราย รวมเป็น 12 ราย มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 7.45 mL/min/1.73<sup>2</sup> (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 14.45) ค่าความเป็นกรด-ด่าง ในกระแสเลือด มีการบันทึกค่าทั้งหมด 3 ราย มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 7.12 (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 0.26) ระดับกรดแล็กติกในกระแสเลือด มีการบันทึกค่าทั้งหมด 3 ราย มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 46.48 มิลลิโมลต่อลิตร (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 52.23) (ตารางที่ 5) สำหรับความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน แบ่งเป็นระดับต่างๆ ได้แก่ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น ร้อยละ 87.3, อันตรายถึงชีวิต ร้อยละ 11.2 และเสียชีวิต ร้อยละ 1.5 มีแนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มินหลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง คือ การหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย แล้วอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน ร้อยละ 68.7, อาการไม่ดีขึ้น ร้อยละ 25.8 และไม่ทราบอาการหยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย ร้อยละ 5.5 โดยมีผลลัพธ์หลังจากการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งส่วนใหญ่ ได้แก่ หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม ร้อยละ 49.1, ยังมีอาการอยู่ ร้อยละ 26.0 และอาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย ร้อยละ 11.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 6)

**ตารางที่ 4** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน (จำนวน 169 คน)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ	ความสมบูรณ์ของข้อมูล (ร้อยละ)
เพศ			
ชาย	63	37.5	99.4
หญิง	105	62.5	
อายุ (ปี)			
< 65	74	60.2	72.8
≥ 65	49	39.8	
Mean±SD = 61.63±12.04			
ขนาดของยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับ (มิลลิกรัมต่อวัน)			
500-1,000	24	20.8	68.0
> 1,000-2,550	53	46.1	
> 2,550	38	33.1	
Median = 2,000 (IQR = 1,500)			
ระยะเวลาที่ใช้ยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วย (ปี)			
	Median = 1.1 (IQR = 3.0)		85.8

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน  
(จำนวน 169 คน) (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ	ความสมบูรณ์ของข้อมูล (ร้อยละ)
ปัจจัยกระตุ้นที่อาจเป็นสาเหตุที่มีรายงาน*			
Acute renal failure	13	10.1	27.2
Sepsis	2	1.6	
Diarrhea	2	1.6	
Acute gastroenteritis	1	0.8	
Nausea	1	0.8	
วิธีการบริหารยาเมทฟอร์มิน			55.6
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 4,500 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 1,500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	1	0.9	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 3,400 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 1,700 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	2	1.7	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 1,000 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	30	26.1	
ครั้งละ 1,500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	4	3.5	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 850 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	2	1.7	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	42	36.5	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 1,700 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 1,700 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	1	0.9	
ครั้งละ 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	1	0.9	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	18	15.7	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	8	7.0	
ขนาดยาเมทฟอร์มิน 500 มิลลิกรัมต่อวัน			
ครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	5	4.3	



ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน  
(จำนวน 169 คน) (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ	ความสมบูรณ์ของข้อมูล (ร้อยละ)
โรคร่วม**			
ความดันโลหิตสูง	31	24.8	27.2
ไขมันในเลือดสูง	13	10.4	
โรคไตเรื้อรัง	5	4.0	
หลอดเลือดสมอง	4	3.2	
ภาวะติดเชื้อ HIV	3	2.4	
หัวใจและหลอดเลือด	1	0.8	
ความผิดปกติทางจิต	1	0.8	
ไทรอยด์	1	0.8	
ยาที่ได้รับร่วมกับยาเมทฟอร์มิน***			
ยารักษาโรคเบาหวาน			
Sulfonylureas	23	20.7	
Insulin	1	0.9	
ยารักษาโรคความดันโลหิตสูง			
ACEIs	13	11.7	
Diuretics	8	7.2	
CCBs	6	5.4	
Beta-blockers	3	2.7	
Angiotensin II Receptor Antagonists	2	1.8	
Blood vessel dilators	2	1.8	
Alpha blockers	1	0.9	
ยารักษาโรคไขมันในเลือดสูง			
HMG-CoA reductase inhibitors	7	6.3	
ยารักษาโรคอื่นๆ			
Antiplatelet	5	4.5	
Antipsychotics	3	2.7	
Anti-retroviral	3	2.7	

**ตารางที่ 4** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน  
(จำนวน 169 คน) (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ	ความสมบูรณ์ของข้อมูล (ร้อยละ)
ยาที่ได้รับร่วมกับยาเมทฟอร์มิน***			
ยารักษาโรคอื่นๆ (ต่อ)	3	2.7	
NSAIDs	2	1.8	
Antibiotics	1	0.9	
Azole Antifungals	1	0.9	
Alkalinizing agent	1	0.9	
Anticonvulsant			

ACEIs, Angiotensin-converting-enzyme inhibitors; HMG-CoA reductase inhibitors, 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase; CCBs, Calcium channel blockers; NSAIDs, Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

\* ผู้ป่วย 1 ราย มีมากกว่า 1 อาการ

\*\* ผู้ป่วย 1 ราย มีมากกว่า 1 โรค

\*\*\* ผู้ป่วย 1 ราย มีมากกว่า 1 รายการ

**ตารางที่ 5** ข้อมูลค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั้ง จากการใช้ยาเมทฟอร์มิน (จำนวน 169 คน)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน	Median (IQR)	ความสมบูรณ์ของข้อมูล (ร้อยละ)
ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ			
Creatinine (mg/dL)	30	7.74 (4.56)	17.8
eGFR (mL/min/1.73 <sup>2</sup> )	12	7.45 (14.45)	7.1
Blood pH	3	7.12 (0.26)	1.8
Lactate, mmol/L	3	46.48 (52.23)	1.8

**ตารางที่ 6** ข้อมูลความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน, แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มินหลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งและผลลัพธ์หลังจากการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง (จำนวน 169 คน)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน	ร้อยละ
ความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน		
ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น	117	87.3
อันตรายถึงชีวิต	15	11.2
เสียชีวิต	2	1.5
แนวทางการจัดการกับยาเมทฟอร์มินหลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง		
หยุดใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย		
อาการดีขึ้นอย่างชัดเจน	112	68.7
อาการไม่ดีขึ้น	42	25.8
ไม่ทราบ	9	5.5
ผลลัพธ์หลังจากการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง		
หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม	83	49.1
หายโดยมีร่องรอยเดิม	11	6.5
อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย	20	11.8
ยังมีอาการอยู่	44	26.0
เสียชีวิต	2	1.2
เสียชีวิต เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ	1	0.6
ไม่สามารถติดตามผลได้	8	4.7

**ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินตามระดับความรุนแรง**

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินตามระดับความรุนแรงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลและผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายถึงชีวิต โดยใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-square test) (ตารางที่ 7) พบว่าปัจจัยด้านเพศ อายุ และขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน

**ตารางที่ 7 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินตามระดับความรุนแรง**

ตัวแปร	ความรุนแรง n (%)				$\chi^2$	df	p	
	ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษานใน รพ. (N=117)		ผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายถึงชีวิต (N=15)					
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ				
เพศ	ชาย	47	40.5	5	33.3	0.286	1	0.593
	หญิง	69	59.5	10	66.7			
อายุ (ปี)	< 65	60	62.5	5	38.5	2.748	1	0.097
	≥ 65	36	37.5	8	61.5			
ขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน (มิลลิกรัม)	500-2,550	58	66.7	6	50.0	1.282	1	0.258
	> 2,550	29	33.3	6	50.0			

\* มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย จากภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน

**ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินที่มีผลค่าการทำงานของไต, ขนาดยาเมทฟอร์มิน และอายุ**

ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการบันทึกค่าการทำงานของไตจำนวน 8 คน รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ พบว่าส่วนใหญ่มีค่าอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (eGFR) น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> แต่ยังคงได้รับยาเมทฟอร์มินอยู่ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน (ตารางที่ 8)

**ตารางที่ 8 ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มินที่มีข้อมูลแสดงทั้งผลค่าการทำงานของไต, ขนาดยาเมทฟอร์มิน และอายุ (จำนวน 8 คน)**

ผู้ป่วยลำดับที่	เพศ	ระดับความน่าจะเป็น	ระดับความรุนแรง	อายุ (ปี)	ขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน (มิลลิกรัม)	ระยะเวลาที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน (ปี)	ระดับ pH ในกระแสเลือด	ค่าระดับการทำงานของไต	ผลลัพธ์
1	หญิง	Probable	อันตรายถึงชีวิต	53	2,000	0.3	-	8*	รอดชีวิต
2	หญิง	Probable	เข้ารับการรักษาใน รพ.	53	2,000	11	6.94	6*	รอดชีวิต
3	หญิง	Probable	อันตรายถึงชีวิต	48	3,000	1.25	-	3*	รอดชีวิต
4	หญิง	Probable	เข้ารับการรักษาใน รพ.	85	3,000	9.5	-	45*	รอดชีวิต
5	หญิง	Probable	เข้ารับการรักษาใน รพ.	58	3,000	2.5	-	4.96*	รอดชีวิต
6	ชาย	Possible	เข้ารับการรักษาใน รพ.	51	1,000	-	-	38*	รอดชีวิต
7	ชาย	Probable	เข้ารับการรักษาใน รพ.	53	3,000	0.1	7	22.6**	รอดชีวิต
8	ชาย	Probable	เข้ารับการรักษาใน รพ.	64	2,000	0.3	-	6.9**	รอดชีวิต
Mean				53	2,500	0.1	6.97		

\* Calculated eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>), \*\* Creatinine Clearance (ml/min)



## บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) ของรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จากฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ประเทศไทย ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งรวบรวมข้อมูลจำนวนรายการคู่ยาที่สงสัยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจำแนกตามระดับความสัมพันธ์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 – 2560 จากการศึกษาสามารถสรุปและอภิปรายผลได้ดังนี้

### 1. ความชุกของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน

เมื่อพิจารณาในช่วงปี พ.ศ. 2559-2560 พบว่าความชุกของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 4.6 รายต่อ 100,000 คนต่อปี ซึ่งมีค่าแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ามีความแตกต่างกันตามแหล่งที่รายงาน ซึ่งพบตั้งแต่ 0 ถึง 138 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี โดยมีอุบัติการณ์ก่อนที่ยาเมทฟอร์มินออกวางจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ.1995 อาจพบได้ที 3 ถึง 10 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี [59] จากภาพที่ 6 จะเห็นว่าแนวโน้มของจำนวนรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินมีการเพิ่มจำนวนมากขึ้นต่อเนื่อง อาจเป็นเพราะว่าได้มีการกำหนดให้รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยามายังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขมากขึ้น อย่างไรก็ตาม รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้รับยังคงมีจำนวนน้อยกว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดคั่งจากยาเมทฟอร์มินเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลจากงานวิจัยต่างๆ ดังนั้นจึงควรมีการสนับสนุนให้โรงพยาบาลต่างๆ รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามายังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขอย่างต่อเนื่อง เพื่อนำข้อมูลจากรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นประโยชน์มาใช้ในการกำหนดแนวทางการเฝ้าระวังภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน

## 2. ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน

พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงเช่นเดียวกับการศึกษาของ Renda F. et al (61) และ Vecchio S. et al (62) ในส่วนของอายุในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในประเทศไทยพบว่ามีค่าอายุเฉลี่ยต่ำกว่าค่าเดือนของข้อมูลยาเมทฟอร์มินจาก U.S.FDA ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี และแตกต่างจากรายงานของประเทศตะวันตก คือ การศึกษาของ Richy FF. et al (13) ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 62.1), การศึกษาของ Huang W. et al (60) ที่มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ  $68 \pm 10$  ปี, การศึกษาของ Renda F. et al (61) ที่ผู้ป่วยมีค่าอายุเฉลี่ย  $68 \pm 10.5$  ปี และการศึกษาของ Boucaud-Maitre D. et al (63) ที่มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ  $68.4 \pm 11.7$  ปี สำหรับขนาดยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับพบว่ามีขนาดเฉลี่ยเท่ากับการศึกษาของ Renda F et al (61) ซึ่งได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินเฉลี่ยต่อวัน (Median) เท่ากับ 2,000 มิลลิกรัม (400-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน; IQR เท่ากับ 1,000-2,250 มิลลิกรัมต่อวัน) แต่ต่ำกว่าการศึกษาของ Huang W. et al (60) ซึ่งมีขนาดยาเมทฟอร์มินเฉลี่ยเท่ากับ  $2,124 \pm 966$  มิลลิกรัมต่อวัน และการศึกษาของ Boucaud-Maitre D. et al (63) ที่มีขนาดยาเมทฟอร์มินเฉลี่ยเท่ากับ  $2,354 \pm 691$  มิลลิกรัมต่อวัน ในส่วนของระยะเวลาใช้ยาเมทฟอร์มินจนถึงเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน มีค่าน้อยกว่าการศึกษาของ Renda F. et al (61) ซึ่งมีระยะเวลาใช้ยาเมทฟอร์มินเฉลี่ย (Median) เท่ากับ 3 ปี; IQR เท่ากับ 1-7 ปี มีอย่างน้อย 1 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง คือ โรคร่วม ได้แก่ โรคไตเรื้อรัง จำนวน 5 ราย จากข้อมูลที่มีการบันทึก 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.9 และมียาที่ใช้ร่วมกับยาเมทฟอร์มินส่วนใหญ่คือ Angiotensin converting enzyme inhibitors และ Diuretics ซึ่งให้ผลการศึกษาคลายกับการศึกษาของ Renda F. et al (61) ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง เช่น โรคร่วม (ไตวาย ร้อยละ 50) และมียาที่ใช้ร่วมกับยาเมทฟอร์มิน (Diuretics, Angiotensin converting enzyme inhibitors, Angiotensin II receptors blockers)

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินจำแนกตามระดับความรุนแรงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับอันตรายถึงชีวิต พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะมีลักษณะโดยทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ และขนาดของยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับ ไม่ว่าจะเป็นที่ขนาดต่ำ (น้อยกว่า 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือขนาดสูง (มากกว่า 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน) [69] มีความคล้ายคลึงกัน และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุ และขนาดของยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว



ยังมีจำนวนน้อย และข้อมูลที่ได้รับรายงานยังไม่ครบถ้วนในหลายปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน อย่างไรก็ตามปัจจัยกระตุ้นของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งของการศึกษานี้ที่พบมากที่สุดคือ ภาวะไตขาดเฉียบพลัน ซึ่งให้ผลการศึกษาเช่นเดียวกับการศึกษาของ Kim MJ. et al (64) รองลงมาคือ มีอาการอาเจียนและท้องเสีย ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งผลให้ร่างกายมีภาวะสูญเสียน้ำ นำมาซึ่งการเกิดภาวะไตขาดเฉียบพลัน และเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งได้

### 3. ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งกับอันตรกิริยาระหว่างยา จำแนกตามยาที่ใช้ร่วม

จากการศึกษาระดับ In vitro พบว่ายาบางชนิดที่ใช้ร่วมกับยาเมทฟอร์มินอาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งได้ โดยยาที่มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งรวมกับการใช้ยาเมทฟอร์มินในการศึกษานี้ ได้แก่ ยา Atenolol ซึ่งพบว่าตัวยายจะไปยับยั้งโปรตีนขนส่งในการกำจัดยาเมทฟอร์มิน ผ่านทาง OCT1, OCT2 และ OCT3 ซึ่งในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินที่ได้รับยา Atenolol มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย คือ มีโรคร่วม ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง, ยา Co-trimoxazole พบว่าตัวยายจะไปยับยั้งโปรตีนขนส่งในการกำจัดยาเมทฟอร์มิน ผ่านทาง OCT1, OCT2, MATE1 และ MATE2-K ซึ่งในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินที่ได้รับยา Co-trimoxazole มีปัจจัยกระตุ้นร่วมด้วย คือ มีภาวะ Acute renal failure อีกทั้งได้รับยาต้านเชื้อไวรัส HIV ร่วมด้วย (GPO vir® S30: d4T 30 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg) ซึ่งมีรายงานว่ายานี้สามารถทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดคั่งจากแล็กติกคั่งได้ (66) , ยา Clopidogrel พบว่าตัวยายจะไปยับยั้งโปรตีนขนส่งในการกำจัดยาเมทฟอร์มินผ่านทาง OCT1 ในหลอดทดลองได้ และยับยั้งโปรตีนขนส่ง OCT2 ในการนำยาเมทฟอร์มินเข้าเซลล์ด้วย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีอายุ 72 ปี ซึ่งวัยสูงอายุถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการได้รับยาเมทฟอร์มินและผู้ป่วยรายนี้ยังขาดการบันทึกข้อมูลในส่วนของโรคร่วมและปัจจัยกระตุ้นอีกด้วย, Diltiazem พบว่าตัวยายจะไปยับยั้งโปรตีนขนส่งในการกำจัดยาเมทฟอร์มิน ผ่านทาง OCT1, OCT2 และ OCT3 ซึ่งในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินที่ได้รับยา Diltiazem มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย คือ มีโรคร่วม ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง, Doxazosin พบว่าตัวยายจะไปยับยั้งโปรตีนขนส่งในการกำจัดยาเมทฟอร์มินผ่านทาง OCT1 ในหลอดทดลองได้ โดยผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย คือ มีโรคร่วม ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง และ Trihexyphenidyl ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Anticholinergics ที่อาจจะไปมีผลในการลดการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารจึงทำให้เพิ่มการดูดซึมยาเมทฟอร์มินจากลำไส้เล็กได้ (57, 67) โดยผู้ป่วยรายนี้ขาดการบันทึกข้อมูลในส่วนของอายุและปัจจัยกระตุ้น อย่างไรก็ตามควรมีการติดตาม และเฝ้าระวังภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน

ร่วมกับยาดังกล่าวข้างต้น โดยเฉพาะผู้ที่มีโรคร่วมได้แก่ โรคไตวายเรื้อรังและโรคหัวใจล้มเหลว เป็นต้น และผู้ที่มีปัจจัยกระตุ้นของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการได้รับยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องซึ่งมีสาเหตุมาจากภาวะร่างกายขาดน้ำ อาเจียนหรือท้องเสีย และการผ่าตัด เป็นต้น, ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด, การไหลเวียนเลือดหรือปริมาณเลือดที่เปลี่ยนแปลงอย่างรุนแรง, ภาวะที่มีออกซิเจนในเนื้อเยื่อร่างกายต่ำกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ

### ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้ พบว่าข้อมูลในรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินในสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย (Spontaneous report) ยังมีการรอกข้อมูลไม่ครบถ้วน โดยเฉพาะผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินได้แก่ ค่าความเป็นกรด-ด่างในกระแสเลือด (มีความสมบูรณ์ของข้อมูลร้อยละ 1.8), ค่ากรดแล็กติกในกระแสเลือด (มีความสมบูรณ์ของข้อมูลร้อยละ 1.8), ค่า Anion gap (มีความสมบูรณ์ของข้อมูลร้อยละ 1.2) และค่าการทำงานของไต (eGFR (mL/min/1.732) มีความสมบูรณ์ของข้อมูลร้อยละ 7.1) รวมถึงข้อมูลด้านปัจจัยกระตุ้นและโรคร่วม (มีความสมบูรณ์ของข้อมูลร้อยละ 27.2) ทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับต่อวันและระดับกรดแล็กติกในเลือด หรือค่าความเป็นกรด-ด่างในกระแสเลือด เพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งได้ นอกจากนี้ควรมีการระบุโรงพยาบาลที่เกิดเหตุการณ์ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกจากการใช้ยาเมทฟอร์มินด้วย เพื่อที่จะทำให้สามารถคำนวณความชุกของเหตุการณ์ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกจากการใช้ยาเมทฟอร์มินได้ถูกต้องมากขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่รวบรวมรายงานของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในสรุปรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาวิเคราะห์ผลในภาพรวมระดับประเทศ และศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งขณะที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ความรุนแรงที่เกิดขึ้น ตลอดจนผลลัพธ์ที่เกิดจากภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน เพื่อเป็นประโยชน์ในการกำหนดแนวทางการเฝ้าระวังภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ ดังนั้นบุคลากรสาธารณสุข และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องในการรายงานภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินไปยังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ควรได้รับการประชาสัมพันธ์ และร่วมกันรอกข้อมูลให้ครบถ้วน โดยเฉพาะค่าผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ และร่วมรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการ

รักษาด้วยยาเมทฟอร์มินทุกราย เพื่อเป็นประโยชน์ในการรวบรวมข้อมูล และสามารถนำข้อมูลจากรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นประโยชน์มาใช้ในวิเคราะห์ผลได้อย่างครบถ้วน อันจะก่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้ได้รับทั้งประสิทธิภาพ และความปลอดภัยสูงสุดจากการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินต่อไป

นอกจากนี้ควรติดตามผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย ควรมีการปรับขนาดยาอย่างเหมาะสมตามคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558 (68) ดังนี้ สามารถใช้ยาเมทฟอร์มินได้เมื่อ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ  $45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  แต่ควรทบทวนหรือระงับการใช้ยาเมื่อ eGFR อยู่ในช่วง  $30\text{-}44 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  และไม่ควรใช้ยาหรือควรหยุดการใช้ยาเมทฟอร์มิน เมื่อ eGFR น้อยกว่า  $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  อีกทั้งควรติดตามการทำงานของไตถี่ขึ้นทุก 3-6 เดือน ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR  $45\text{-}60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  และติดตามการทำงานของไตทุก 3 เดือนในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR  $30\text{-}45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (9)

### สรุปผลการศึกษา

จากข้อมูลลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินนี้ บุคลากรสาธารณสุขควรมีเฝ้าระวังภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินมากขึ้นในผู้ป่วยทุกช่วงอายุโดยไม่จำกัดการติดตามเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปเท่านั้น และควรติดตามผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย

## รายการอ้างอิง

1. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560. 3 ed. กรุงเทพมหานคร: รมย์เอ็นมีเดีย จำกัด; 2560.
2. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-9.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
5. ตระการ ไชยวานิช, เพ็ชรงาม ไชยวานิช, สมชาย ยงศิริ, รวีวรรณ วิฑูร. บทบาทของยีน MATE1 ต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2. *Thai Science and Technology Journal*. 2016:479-87.
6. Wang D-S, Kusuvara H, Kato Y, Jonker JW, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Molecular pharmacology*. 2003;63(4):844-8.
7. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug information handbook, a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 22th Edt. North America: Lexi-Comp Inc; 2013.
8. Scarpello JH. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes Vascular Disease*. 2001;1(1):28-36.
9. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *The American journal of medicine*. 1997;103(6):491-7.

10. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *Jama*. 2014;312(24):2668-75.
11. วิวัฒน์ ลีลาสำราญ. Case report: Metformin induced metabolic acidosis. *Medical and Health Product Bulletin*. 2546;6(2):16-23.
12. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(4).
13. Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes care*. 2014;37(8):2291-5.
14. Hsu WH, Hsiao PJ, Lin PC, Chen SC, Lee MY, Shin SJ. Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget*. 2018;9(4):5416.
15. Rimchala W. Metformin associated lactic acidosis: Report of 4 cases in 3 months at Prapokklao Hospital. *The Journal of Prapokklao Hospital Clinical Medical Education Center*. 2008;25(2):179-84.
16. Raumcharoen F. Metformin-Induced Metabolic Acidosis in Diabetic Patients attending Nakhon Phanom Hospital, 2010-2013-ภาวะกรดในเลือดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รักษาในโรงพยาบาลนครพนม ปี 2553-2556. *Journal of Health Science-วารสารวิชาการสาธารณสุข*. 2017;24(2):337-46.
17. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diabetes Vascular Disease Research*. 2008;5(3):157-67.
18. DiPiro JT, Wells BG, DiPiro CV, Schwinghammer TL. *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*, 2015 by McGraw-Hill Education: McGraw-Hill Education; 2015.
19. ภัทรียา โภคะกุล. การใช้ยา metformin กับความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis). *Medical and Health Product Bulletin*. 2559;19(3):75-8.
20. National Drug Information. ข้อมูลยา Metformin [cited 2019 Aug 3]. Available from: [http://ndi.fda.moph.go.th/drug\\_info/index?brand=&name=metformin&rctype=&drugno=&per\\_page=140](http://ndi.fda.moph.go.th/drug_info/index?brand=&name=metformin&rctype=&drugno=&per_page=140).
21. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ยาที่ต้องแจ้งเตือนการใช้ไว้ในเอกสารกำกับยาและข้อความ ข อ ง ค ำ เ ตี อ น 2 0 1 0 [ cited 2 0 1 9 Aug 3 ]. Available from:

[http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law03 - TheMinistryOfHealth/caution62.PDF](http://www.fda.moph.go.th/sites/drug/Shared%20Documents/Law03-TheMinistryOfHealth/caution62.PDF).

22. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1263-70.
23. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Bmj*. 2005;330(7503):1304-5.
24. Lee M-S, Hsu C-C, Wahlqvist ML, Tsai H-N, Chang Y-H, Huang Y-C. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC cancer*. 2011;11(1):20.
25. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes care*. 2010;33(2):322-6.
26. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer prevention research*. 2014;7(9):867-85.
27. Coyle C, Cafferty F, Vale C, Langley R. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2016;27(12):2184-95.
28. Wu L, Zhou B, Oshiro-Rapley N, Li M, Paulo JA, Webster CM, et al. An ancient, unified mechanism for metformin growth inhibition in *C. elegans* and cancer. *Cell*. 2016;167(7):1705-18. e13.
29. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annual review of medicine*. 2015;66:17-29.
30. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetology metabolic syndrome*. 2011;3(1):10.
31. Ma J, Sawai H, Matsuo Y, Ochi N, Yasuda A, Takahashi H, et al. IGF-1 mediates PTEN suppression and enhances cell invasion and proliferation via activation of the IGF-1/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells. *Journal of Surgical Research*. 2010;160(1):90-101.

32. Algire C, Amrein L, Bazile M, David S, Zakikhani M, Pollak M. Diet and tumor LKB1 expression interact to determine sensitivity to anti-neoplastic effects of metformin in vivo. *Oncogene*. 2011;30(10):1174-82.
33. Sachdev D, Yee D. Disrupting insulin-like growth factor signaling as a potential cancer therapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2007;6(1):1-12.
34. Dowling R, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *Journal of molecular endocrinology*. 2012;48(3):R31-43.
35. Chiang GG, Abraham RT. Targeting the mTOR signaling network in cancer. *Trends in molecular medicine*. 2007;13(10):433-42.
36. Yoshida S, Hong S, Suzuki T, Nada S, Mannan AM, Wang J, et al. Redox regulates mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) activity by modulating the TSC1/TSC2-Rheb GTPase pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(37):32651-60.
37. Kalender A, Selvaraj A, Kim SY, Gulati P, Brûlé S, Viollet B, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell metabolism*. 2010;11(5):390-401.
38. Sahara IB, Regazzetti C, Robert G, Laurent K, Le Marchand-Brustel Y, Auberger P, et al. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer research*. 2011;71(13):4366-72.
39. Guzick D. Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology, and epidemiology. *American journal of obstetrics gynecology*. 1998;179(6):S89-S93.
40. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clinical endocrinology*. 2011;74(4):424-33.
41. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility sterility*. 2004;82(3):661-5.
42. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2010;16(4):347-63.
43. Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck C. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance,

hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647-54.

44. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(5).

45. Wang Y-W, He S-J, Feng X, Cheng J, Luo Y-T, Tian L, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug design, development therapy*. 2017;11:2421.

46. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;41(1):61-8.

47. Herath PM, Cherbuin N, Eramudugolla R, Anstey KJ. The effect of diabetes medication on cognitive function: evidence from the PATH through life study. *BioMed research international*. 2016;2016.

48. Guo M, Mi J, Jiang QM, Xu JM, Tang YY, Tian G, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clinical experimental pharmacology physiology*. 2014;41(9):650-6.

49. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, Mehta P, Steffener J, Pradabhan G, et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;51(2):501-14.

50. Cheng C, Lin C-H, Tsai Y-W, Tsai C-J, Chou P-H, Lan T-H. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences Medical Sciences*. 2014;69(10):1299-305.

51. Shi Q, Liu S, Fonseca VA, Thethi TK, Shi L. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ open*. 2019;9(7):e024954.

52. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-76.

53. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics genomics*. 2012;22(11):820.



54. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1791-3.
55. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes, Obesity Metabolism*. 2017;19(11):1502-12.
56. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
57. Stage TB, Brøsen K, Christensen MMH. A comprehensive review of drug–drug interactions with metformin. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(8):811-24.
58. รจนา จักรเมธากุล. บทความวิชาการ: ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกิดขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน. *Journal of Preventive Medicine Association of Thailand*. 2018;8(1):147-51.
59. Krowl L, Al-Khalisy H, Kaul P. Metformin-Induced Lactic Acidosis (MILA): review of current diagnostic paradigm. *The American journal of emergency medicine*. 2018;36(5):908. e3- e5.
60. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Adverse event notifications implicating metformin with lactic acidosis in Australia. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015;29(8):1261-5.
61. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(Suppl 1):45-9.
62. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini V, Lonati D, Protti A, Papa P, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clinical Toxicology*. 2014;52(2):129-35.
63. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabetic Medicine*. 2016;33(11):1536-43.
64. Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SI, Lee JM, Hong S, et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome. *Endocrinology Metabolism*. 2015;30(1):78-83.
65. Siangtrong W, lamrersiri B, Yimrattanabowon P, Chindavech N, Prajongsan J, Kumpila U. Risk Factors Related to Mortality of Metformin Associated Lactic Acidosis in

Patients with type 2 Diabetes Mellitus of Buriram Hospital, Thailand-ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ Metformin Associated Lactic Acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่าง พ.ศ. 2555-2560. Journal of Health Science-วารสาร วิชาการ สาธารณสุข. 2019;28(6):1066-76.

66. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. Aids. 2002;16(10):1341-9.

67. Trato DS. Drug interaction facts. St. Louis Missouri: Facts and Comparisons; 2004.

68. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558.





## ภาคผนวก ก

## แบบประเมิน Drug Interaction Probability Scale

DIPS Drug Interaction Probability Scale			
Question	Yes	No	Unknown or Non Applicable
1. Are there previous <i>credible</i> reports of this interaction in humans?	+1	-1	0
2. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of precipitant drug?	+1	-1	0
3. Is the observed interaction consistent with the known interactive properties of precipitant drug?	+1	-1	0
4. Is the event consistent with the known or reasonable time course of the interaction (onset and/or offset)?	+1	-1	0
5. Did the interaction remit upon dechallenge of the precipitant drug with no change in the object drug? (if there was no dechallenge, choose <i>Unknown or Non Applicable</i> and skip question 6)	+1	-2	0
6. Did the interaction reappear when the precipitant drug was readministered in the presence of continued use of object drug?	+2	-1	0
7. Are there reasonable alternative causes for the event? <sup>a</sup>	-1	+1	0
8. Was the object drug detected in the blood or other fluids in concentrations consistent with the proposed interaction?	+1	0	0
9. Was the drug interaction confirmed by any objective evidence consistent with the effects on the object drug (other than drug concentrations from question 8)?	+1	0	0
10. Was the interaction greater when the precipitant drug dose was increased or less when the precipitant drug dose was decreased?	+1	-1	0
<p><sup>a</sup> Consider clinical conditions, other interacting drugs, lack of compliance, risk factors (e.g., age, inappropriate doses of object drug). A No answer presumes that enough information was presented so that one would expect any alternative causes to be mentioned. When in doubt, use Unknown or NA designation.</p> <p style="text-align: center;">Total Score:</p> <p style="text-align: center;"><b>Highly Probable</b> &gt;8  <b>Probable</b> 5-8  <b>Possible</b> 2-4  <b>Doubtful</b> &lt;2</p> <p>NB:  Object drug: the one affected by the presence of another drug.  Precipitant drug: the one causing a change on the object drug.</p>			

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วิภาวี รัศมีธรรม
วัน เดือน ปี เกิด	22 มีนาคม 2533
สถานที่เกิด	อ่างทอง
วุฒิการศึกษา	เกสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ที่อยู่ปัจจุบัน	22/1 ม.1 ต.บางเจ้าฉ่า อ.โพธิ์ทอง จ.อ่างทอง 14120

