

กรณีศึกษา: ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติกซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน Case Report: Metformin-associated Lactic Acidosis

บทความพิเศษ: กรณีศึกษา

จิตต์ประไพ น้อยนวล และ สมุนธนา ต้นประยูร*

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช เขตบางกอกน้อย กทม 10700

* Corresponding author: sumunthana.tun@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2564;16(4):403-409.

Special Article: Case Report

Jitprapai Noinual and Sumunthana Tunprayoon*

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok Noi, Bangkok, 10700 Thailand

* Corresponding author: sumunthana.tun@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2021;16(4):403-409.

บทคัดย่อ

เมทฟอร์มิน (metformin) เป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือด และไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แต่ metformin ทำให้เกิดการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ คือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติกซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยา metformin (metformin associated lactic acidosis; MALA) ซึ่งสภาวะที่สัมพันธ์กับอัตราการตายสูง คือ การที่มีระดับยา metformin ในเลือดสูงเกินค่าปกติ มีการสร้างกรดแลคติกมากขึ้น และการขจัดกรดแลคติกน้อยลง ดังนั้น ต้องวินิจฉัยภาวะ MALA อย่างรวดเร็ว และรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด และฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมซึ่งสามารถขจัดกรดออกจากร่างกายและลดระดับยา metformin ได้ เกสัชกรสามารถมีบทบาทในการป้องกันการเกิดภาวะนี้ได้โดยช่วยปรับขนาดยา metformin ให้เหมาะสมกับการทำงานของไต

คำสำคัญ: เมทฟอร์มิน, ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติก, ภาวะไตวายเฉียบพลัน, การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

Abstract

Metformin is the first-line oral antidiabetic agent recommended to treat type 2 diabetes. Metformin shows the ability to lower blood sugar levels efficiently and a low chance of experiencing hypoglycemia. However, metformin causes metformin associated lactic acidosis (MALA) which is a rare but fatal adverse event. Clinical manifestations of MALA that are associated with a high death rate include elevated metformin blood level, over-production of lactic acid, and lower lactic acid clearance. Therefore, prompt diagnose of MALA is crucial. The initial treatment is to reverse the acidosis by supportive treatment. Hemodialysis has proved to be effective in removing lactic acid and metformin. Pharmacist may have an important role in preventing this fatal event by raising the concern about metformin dose adjustment in renal-impaired patients.

Keywords: metformin, lactic acidosis, acute kidney injury, hemodialysis

Editorial note

Manuscript received in original form: August 31, 2021;

Revised: October 30, 2021;

Accepted in final form: November 2, 2021;

Published online: December 31, 2021.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

บทนำ

เมทฟอร์มิน (metformin) เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งอยู่ในกลุ่ม biguanide ที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย เพราะเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus)¹ เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (hemoglobin A1c; HbA1c) ได้ประมาณร้อยละ 1 - 2 และมีความปลอดภัยสูงเพราะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยมากเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว² ไม่มีผลต่อการเพิ่มน้ำหนักตัว และมีราคาถูก นอกจากนี้ metformin ยังมีประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและอัตราการเสียชีวิตด้วย³

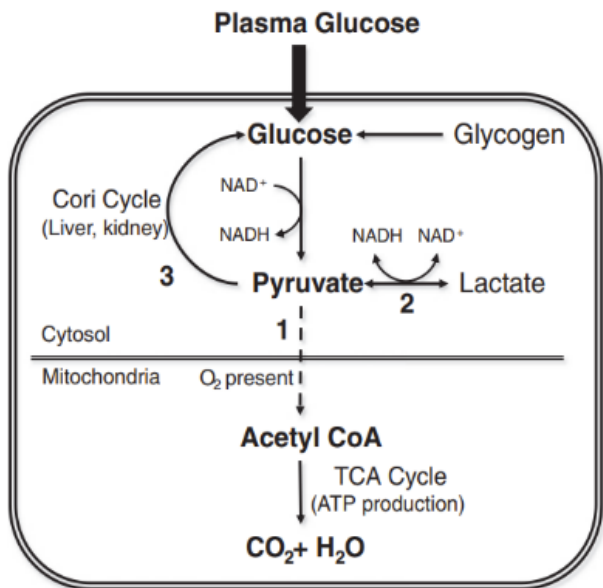
สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของยา metformin ที่พบบ่อยได้แก่ อาการที่เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง เป็นต้น²⁻⁴ ซึ่งอาการเหล่านี้ไม่ใช่อาการที่รุนแรง มักเกิดในช่วงแรกของการใช้ยา สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์นี้ได้โดยการปรับลดขนาดยา⁵ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยแต่รุนแรงถึงขั้นทำให้เสียชีวิตได้ ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติกซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin associated lactic acidosis; MALA)^{3,6,7} ดังนั้น

metformin จึงเป็นยาที่มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติก⁸⁻¹⁰ แม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิด MALA ค่อนข้างต่ำ ซึ่งพบน้อยกว่าเท่ากับ 10 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี¹¹⁻¹⁴ อย่างไรก็ตามมีรายงานอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30 - 50^{3,8,15}

พยาธิกำเนิด

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติก เป็นสภาวะที่คุกคามต่อชีวิต โดยจะมีค่า pH ของเลือดต่ำ (< 7.35) ร่วมกับมีระดับแลคเตท (lactate) ในเลือดสูง (>5.0 มิลลิโมลต่อลิตร)^{4,7,16} ซึ่ง lactate ถูกสร้างที่ลำไส้ ตับ และเนื้อเยื่อส่วนปลาย ระหว่างกระบวนการสลายน้ำตาล (glycolysis) และจะมีการสะสมของ lactate เมื่ออยู่ในสภาวะขาดออกซิเจน อวัยวะแรก ๆ ที่ทำหน้าที่สลาย lactate ได้แก่ ตับ ไต หัวใจ และกล้ามเนื้อลาย โดยขจัดที่

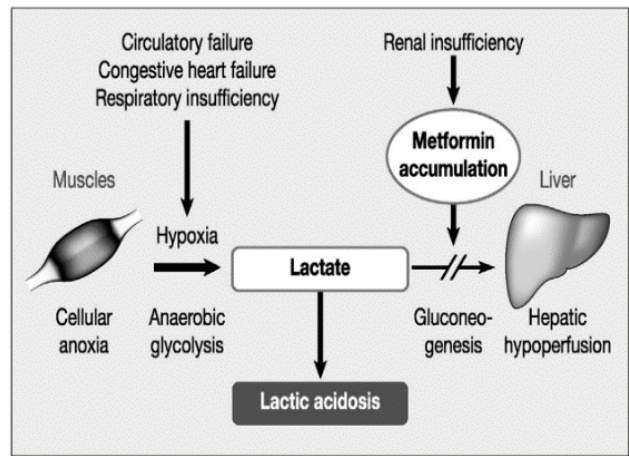
ดับประมาณร้อยละ 60 และไตร้อยละ 30 แม้ว่าการขจัด lactate ที่ไตจะไม่สัมพันธ์กับการทำงานของไตก็ตาม ในสภาวะที่มีออกซิเจน lactate สามารถถูก oxidized ไปเป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำได้ในไมโทคอนเดรีย (mitochondria) เพื่อสร้างพลังงาน หรือสามารถเกิดกระบวนการย้อนกลับเปลี่ยน lactate ไปเป็น glucose (gluconeogenesis) ได้ที่ตับและไต¹⁷ ดังแสดงในรูปที่ 1 อย่างไรก็ตาม มีปัจจัยอื่นที่สามารถส่งเสริมให้มีการสร้าง lactate เพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ภาวะเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อในร่างกายได้ลดลง (reduced tissue perfusion) ภาวะขาดออกซิเจน (anoxia) ภาวะการหายใจล้มเหลว (respiratory failure) การทำงานของไตที่ลดลง (renal insufficiency) หรือสภาวะที่มีการขจัด lactate ออกได้ลดลง ได้แก่ ภาวะตับบกพร่อง^{14,18} นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่อาจเพิ่มการสร้าง lactate เช่น entecavir, linezolid, propofol, epinephrine, albuterol, acetaminophen, canagliflozin, ยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), isoniazid เป็นต้น^{19,20}



รูปที่ 1 ชีวเคมีของการสร้างแลคเตท¹⁷

สำหรับกลไกการเกิด MALA นั้น เกิดจากการที่มีระดับยา metformin สูงเกิน เนื่องจากการทำงานของไตบกพร่อง ทำให้การขจัดยาออกทางไตลดลง ซึ่ง metformin จะไปยับยั้งกระบวนการสร้างน้ำตาล (gluconeogenesis) ที่ตับจากสาร lactate โดยการยับยั้งเอนไซม์ pyruvate carboxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน pyruvate หรือ lactate เป็น glucose ทำให้เกิดการคั่งของ lactate เพิ่มมากขึ้น^{9, 21} ดังแสดงในรูปที่ 2 อย่างไรก็ตาม การรับประทาน metformin ในขนาดยาปกติ อาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากภาวะ lactate คั่งได้ เมื่อมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการสร้าง lactate เพิ่มขึ้นร่วมด้วย ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น เช่น

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะตับแข็ง เป็นต้น สำหรับกรณีที่ไม่ปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วม มีการศึกษาพบว่า สามารถเกิดภาวะ lactate คั่งได้เช่นเดียวกัน ซึ่งจะเกิดในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา metformin เกินขนาด (overdose)²²



รูปที่ 2 พยาธิกำเนิดของภาวะ metformin associated lactic acidosis⁹

การวินิจฉัย

อาการทางคลินิกของ MALA มักไม่จำเพาะเจาะจง ส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง ถ่ายเหลว คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร บางที่ทำให้มีอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ หรือความดันโลหิตต่ำจนถึงขั้นเสียชีวิตได้^{4,22} สำหรับการวินิจฉัย MALA นั้น โดยทั่วไปวินิจฉัยจากประวัติการได้รับยา metformin ร่วมกับมีภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ซึ่งมีค่า arterial pH น้อยกว่า 7.35 และมีระดับ lactate ในเลือดมากกว่า 5 มิลลิโมลต่อลิตร^{4,7,16} นอกจากนี้ ถ้าสามารถตรวจระดับยา metformin ในเลือดได้ แล้วพบว่ามีความมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อลิตร ก็เป็นหลักฐานสนับสนุนว่ายา metformin เป็นสาเหตุ⁴

การศึกษาของวิลาลีนีและคณะ³ พบว่า ระดับ lactate มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต โดยผู้ป่วยที่มีระดับ lactate มากกว่า 10 มิลลิโมลต่อลิตร มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ lactate น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิโมลต่อลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value = 0.003) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Boucaud-Maitre D และคณะ²³ และพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า pH ในเลือดน้อยกว่า 7.0 มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่า pH ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 7.0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value = 0.026) ดังนั้น เมื่อสงสัยภาวะ MALA ควรมีการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับ lactate ในเลือด และค่า pH ในเลือดร่วมด้วยเสมอ หากสามารถตรวจได้เร็ว จะทำให้การวินิจฉัยและการรักษาเกิดขึ้นได้รวดเร็วตามไปด้วย

แนวทางการรักษา

แนะนำให้วินิจฉัยภาวะ MALA ให้ได้อย่างรวดเร็ว โดยแนวทางในการรักษา MALA เป็นการรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด รักษาปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุ และขจัดยา metformin ออกจากร่างกายโดยการบำบัดทดแทนไต^{7,10,24,25} ซึ่งการบำบัดทดแทนไต สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ²⁶ ล่าสุดแนวทางการรักษาภาวะพิษจากยา metformin ของกลุ่ม EXtracorporeal TReatments In Poisoning workgroup (EXTRIP) แนะนำการทำ extracorporeal treatment เช่น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือการฟอกเลือดชนิดต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT) ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงจากภาวะดังกล่าว²⁷ เนื่องจากยา metformin มีโมเลกุลเล็ก (molecular weight เท่ากับ 165.8 Da) จับตัวกับโปรตีนน้อย ขับออกทางปัสสาวะเป็นหลักร้อยละ 90²⁸ และวิธีนี้สามารถลดกรดออกจากร่างกายโดยเอาประจุบวกออก ลดระดับยา metformin ได้ และช่วยประคับประคองภาวะไตวายเฉียบพลันได้ด้วย²⁹ โดยให้เริ่มเมื่อมีระดับ lactate มากกว่า 20 มิลลิโมลต่อลิตร หรือมีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH < 7.0) หรือมีภาวะช็อค หรือการรักษาแบบประคับประคองไม่ได้ผล ในขณะเดียวกันคำแนะนำที่มีระดับความเชื่อมั่นรองลงมาแนะนำให้เริ่มเมื่อระดับ lactate อยู่ในช่วง 15 - 20 มิลลิโมลต่อลิตร หรือมีภาวะเลือดเป็นกรดที่มีค่า pH 7.0 - 7.1 แต่ยังไม่มียาข้อมูลมากพอที่จะสรุปว่า การฟอกเลือดด้วยวิธีใดดีกว่ากัน อย่างไรก็ตาม แนะนำให้เริ่มด้วย hemodialysis ก่อน ถ้าผู้ป่วยมีสัญญาณชีพไม่คงที่แนะนำให้ทำ CRRT โดยจะหยุดการรักษาด้วยวิธี extracorporeal treatment เมื่อมีค่า lactate น้อยกว่า 3 มิลลิโมลต่อลิตร และ pH มากกว่า 7.35²⁷ นอกจากนี้ การศึกษาของวิลาลีนีและคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ MALA ที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกรับจนกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 12 ชั่วโมง มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกรับจนกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P -value = 0.047) ดังนั้นการพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงเรื่องระดับ lactate และค่า pH ในผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ MALA แล้วให้การรักษาด้วยวิธีบำบัดทดแทนไตได้อย่างรวดเร็วภายใน 12 ชั่วโมง น่าจะช่วยลดโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้³

การป้องกัน MALA

การป้องกัน MALA มีดังนี้

1. ยา metformin จะสะสมในร่างกายได้ ถ้าการทำงานของไตผิดปกติ ดังนั้น จึงห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 4 - 5 (eGFR < 30 ml/min/1.73m²) และผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดสำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะอื่น ๆ แนะนำให้ปรับขนาดยาตามการ

ทำงานของไต และควรติดตามค่าการทำงานของไตเป็นระยะ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา metformin ตามการทำงานของไต³⁰

ค่าการทำงานของไต (eGFR; ml/min/1.73m ²)	แนวทางปฏิบัติ	ขนาดยาสูงสุด (กรัมต่อวัน)
≥ 60	ไม่ต้องปรับขนาดยา โดยแนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของไตอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง	3
45 - 59	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา โดยแนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของไตอย่างน้อยทุก 3-6 เดือน	2
30 - 44	ปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 50 และตรวจติดตามการทำงานของไตอย่างน้อยทุก 3-6 เดือน	1
< 30	ห้ามใช้ยา metformin	-

2. หลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคตับ โรคพิษสุราเรื้อรัง หรือภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิด lactic acidosis เพิ่มมากขึ้น⁹

3. เผื่อระวังผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ การไหลเวียนเลือดไม่ดี มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ การมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ผู้ที่ได้รับยา metformin ร่วมกับยา กลุ่ม sodium glucose co-transporter type2 (SGLT2 inhibitor) เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด^{8,31}

4. ระวังการได้รับยารวมที่อาจเป็นพิษต่อไต ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs), การได้รับสารทึบรังสี, ยาลดความดันกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACEI) และยาต้านการอักเสบที่สเตียรอยด์ เป็นต้น⁷

5. ให้คำแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ที่มีความเสี่ยงจะเกิด MALA ให้ทราบถึงอาการแสดงของภาวะ lactic acidosis และระวังการใช้ยารวมที่อาจเป็นพิษต่อไต หากผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวให้หยุดยา และรีบกลับมาปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 83 ปี

อาการสำคัญ: เหนื่อยมากขึ้น 30 นาที ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติความเจ็บป่วยและการใช้ยา: 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดข้อเท้าขวา ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเก๊าท์ ได้รับยา colchicine มารับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า กลางวัน เย็น ต่อมา 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ถ่ายเหลวเป็นน้ำ 4 ครั้ง อาเจียน 1 ครั้ง อ่อนเพลีย รับประทานอาหารได้น้อย ไม่มีไข้ หรือปวดท้อง เมื่อ 30 นาทีก่อนมาโรงพยาบาล ญาติสังเกตว่ามีอาการเหนื่อยมากขึ้น ซึมลง จึงเรียกรถพยาบาล มีโรคประจำตัว เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3

ยาประจำที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล:

glipizide 5 mg 2x2 po ac
metformin 500 mg 2x2 po pc
empagliflozin/linagliptin (10/5) 1x1 po pc
enalapril 10 mg 1x2 po pc
manidipine 10 mg 1x1 po pc
atenolol 50 mg 1x2 po pc
HCTZ 25 mg 1x1 po pc
simvastatin 20 mg 1x1 po hs
colchicine 0.6 mg 1x3 po pc
senokot 2x1 po hs

ผู้ป่วยมีประวัติใช้ยาสมุนไพรถึงเข้าสภากัด ร่วมกับยาสมุนไพร
อื่น ๆ อีกหลายชนิด ไม่ทราบส่วนผสม รับประทานติดต่อกัน
เป็นเวลา 2 ปี

ผลการตรวจร่างกาย:

สัญญาณชีพแรกรับ: T 36.8 °C, BP 131/117 mmHg, RR
32/min, HR 40 bpm

คลื่นไฟฟ้าหัวใจ: wide QRS complex with tall T wave ต่อมา
ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจหยุดเต้น แพทย์ได้ให้การกู้ชีพฉุกเฉินด้วย
การกดหน้าอก (cardio pulmonary resuscitation; CPR) จน
สัญญาณชีพปรากฏแต่คลื่นชีพจรไม่ได้ (pulseless electrical
activity; PEA)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ: ประเมินวันที่ 3 กรกฎาคม 2564 เมื่อผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาล

ค่าเคมีของเลือด (arterial blood gas; ABG): pH 6.9, pCO₂ =
25, HCO₃ = 5.4, iCa 3.7, lactate 13 mmol/L

ค่าเกลือแร่ในเลือด (electrolyte): Na 121 mEq/L, K 8.4 mEq/L,
Cl 93 mEq/L, HCO₃ 8 mEq/L

ค่าระดับน้ำตาลปลายนิ้ว: 111 mg/dl

ค่าการทำงานของไต:

	1 กุมภาพันธ์ 2564	3 กรกฎาคม 2564
BUN (mg/dl)	33.7	82.6
Serum creatinine (mg/dl)	2.01	10.66
eGFR (ml/min/1.73m ²)	30	3.96

การวินิจฉัย:

Post cardiac arrest due to severe hyperkalemia and
severe metabolic acidosis

การรักษาด้วยยาที่ผู้ป่วยได้รับ:

- 10% calcium gluconate 20 ml slowly push x 4 doses
- 7.5% NaHCO₃ 50 ml IV push then 100 ml IV drip in 1 hr
then 150 ml in D5W 850 ml IV infusion rate 100ml/hr 50%
glucose + regular insulin 10 unit IV push dopamine 250

mg in NSS 125 ml IV infusion rate 5 ml/hr then titrate up
to 30 ml/hr

- adrenaline 10 mg in NSS 100 ml IV infusion rate 5 ml/hr
then titrate up to 20 ml/hr initiate emergency hemodialysis
- Admit

รายการยากลับบ้านที่ผู้ป่วยได้รับ:

aspirin 81 mg 1x1 po pc
atorvastatin 40 mg 1x1 po hs
glipizide 5 mg 1x2 po ac
sodamint 300 mg 2x3 po pc
manidipine 10 mg 1x1 po pc

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยชาย อายุ 83 ปี มีโรคประจำตัว คือ โรคเบาหวานชนิดที่
2 โรคความดันโลหิตสูง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคไตเรื้อรัง
ระยะที่ 3 มีประวัติการได้รับยา metformin ขนาดยา 2 กรัมต่อวัน
ติดต่อกันเป็นเวลาหลายปี โดยไม่เคยมีการปรับขนาดยา ครั้งนี้มา
โรงพยาบาลด้วยอาการเหนื่อย และมีภาวะหัวใจหยุดเต้นที่ห้อง
ฉุกเฉิน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบภาวะ severe metabolic
acidosis ชนิด pure wide gap บ่งบอกถึงภาวะเลือดเป็นกรดจาก
การมีกรดบางชนิดเพิ่มขึ้นในร่างกาย

เมื่อพิจารณาสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ของภาวะ wide anion gap
metabolic acidosis ในผู้ป่วยรายนี้ มี 3 สาเหตุ ได้แก่

(1) ภาวะเลือดเป็นกรดจากการติดเชื้อ (sepsis induced lactic
acidosis) เมื่อพิจารณาประวัติการเจ็บป่วยของผู้ป่วยที่มีอาการ
ท้องเสีย อาเจียน ก่อนมาโรงพยาบาล ซึ่งการติดเชื้อในระบบ
ทางเดินอาหารอาจทำให้เกิดการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ
ไม่เพียงพอ (poor tissue perfusion) และทำให้เกิด metabolic
acidosis ได้

(2) ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนในผู้ป่วยโรคเบาหวาน
(diabetic ketoacidosis) อย่างไรก็ตาม ค่าน้ำตาลปลายนิ้วแรกกับ
อยู่ที่ 111 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และไม่มีค่าวัดระดับคีโตนในเลือด
จึงทำให้คิดถึงภาวะดังกล่าวน้อยลง

(3) ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติกซึ่งสัมพันธ์กับ
การใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin associated lactic acidosis;
MALA) จากประวัติที่ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ร่วมกับ
ได้รับยา metformin ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลานาน และมี
ภาวะท้องเสีย อาเจียน ก่อนมาโรงพยาบาล อาจส่งเสริมให้เกิด
ภาวะขาดน้ำ อันนำไปสู่ภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ซึ่งภาวะ
ดังกล่าว อาจทำให้การขับออกของยา metformin ลดลง จนนำไปสู่
ภาวะ MALA ในที่สุด

เมื่อแรกรับผู้ป่วยรายนี้ แพทย์ไม่ได้ให้การวินิจฉัยโดยทันทีว่า
เป็น MALA แต่จากประวัติอาการเจ็บป่วย ร่วมกับประวัติการใช้ยา
ทำให้ได้ข้อสรุปในเบื้องต้นว่า ผู้ป่วยมีภาวะเลือดเป็นกรดจากการ

คั่งของแลคติกซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin associated lactic acidosis; MALA) เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิด MALA พบว่า ผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงค่า BUN และค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นจากเมื่อ 5 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล เมื่อค่าการทำงานของไตลดลงอย่างเฉียบพลัน ส่งผลต่อการจัดยา metformin ซึ่งถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงถึงร้อยละ 90²⁸ ทำให้ยาถูกขับออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา metformin ในขนาดที่ไม่เหมาะสม กล่าวคือได้รับยาในขนาดที่สูงเกินไป (2 กรัมต่อวัน) เมื่อเทียบกับค่าการทำงานของไต ซึ่งก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยรายนี้ มีค่า eGFR อยู่ในช่วง 30-44 ml/min/1.73m² ขนาดยา metformin ที่ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับไม่เกิน 1 กรัมต่อวัน³⁰ จากสาเหตุดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นที่มาของการเกิดภาวะ MALA ในที่สุด นอกจากนี้ ผลตรวจร่างกายและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ก็ไม่พบสาเหตุอื่นอันน่าจะเป็นต้นเหตุของภาวะ metabolic acidosis ในผู้ป่วยรายนี้

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบมากในการเกิด MALA จากกรณีศึกษาของ Goonoo และคณะ²² พบว่า ภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI) พบในผู้ป่วยทุกรายที่มาได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะ MALA และส่วนใหญ่มียปัจจัยกระตุ้นอื่น ๆ ที่สนับสนุนให้เกิดภาวะ AKI ขึ้น เช่น ภาวะขาดน้ำจากการที่ร่างกายผู้ป่วยสูญเสียจากอาการท้องเสียและอาเจียน จนทำให้เกิดภาวะ AKI และ MALA ตามมา สำหรับผู้ป่วยในกรณีศึกษานี้คาดว่า AKI เกิดจากอาการท้องเสีย อาเจียนก่อนมาโรงพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยา colchicine ในขนาด 1.8 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเมื่อพิจารณาร่วมกับ อายุ และโรคร่วมของผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 พบว่า ขนาดยาดังกล่าวสูงเกินไป โดยคำแนะนำในการปรับขนาดยา colchicine ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยโรคเกาต์ ปี พ.ศ. 2555³² ได้ระบุว่า การปรับขนาดยา colchicine ต้องพิจารณาค่า creatinine clearance ประกอบด้วย สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance อยู่ในช่วง 10 - 34 มิลลิลิตรต่อนาที พิจารณาใช้ยา colchicine 0.6 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ทุก 2 - 3 วัน และไม่ควรใช้ยา colchicine หากมีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที เมื่อพิจารณาค่า creatinine clearance ของผู้ป่วยรายนี้ อยู่ที่ประมาณ 27 มิลลิลิตรต่อนาที (S_{cr} 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, น้ำหนัก 70 กิโลกรัม) ดังนั้นขนาดยา colchicine ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยรายนี้ คือ 0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ทุก 2-3 วัน การที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาด 1.8 มิลลิกรัมต่อวัน จึงเป็นขนาดยาที่สูงเกินไป และอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยรายนี้เกิดผลข้างเคียงจากยา colchicine คือ ท้องเสีย อาเจียน จนทำให้เกิดภาวะร่างกายขาดน้ำ และเกิดภาวะ AKI ในที่สุด

เมื่อพิจารณาสาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิดภาวะ AKI โดยเฉพาะการรับประทานยาอื่นที่ส่งผลทำให้การทำงานของไตลดลงนั้น เมื่อพิจารณารายการยาของผู้ป่วยแล้ว ไม่พบว่ามียาอื่นที่อาจส่งผลให้ค่าการทำงานของไตลดลง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมีประวัติรับประทานถึงเข้าสัปดาห์ และสมุนไพรอื่น ๆ อีกหลายชนิด โดยถึงเข้าสัปดาห์เป็นสมุนไพรที่ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในมนุษย์ ถึงแม้ว่าประเทศไทยจะพบรายงานอุบัติการณ์เรื่องภาวะไตเสื่อมในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับประทานถึงเข้าสัปดาห์³³ แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้รับประทานติดต่อกันมาเป็นเวลา 2 ปีแล้ว โดยไม่มีการเพิ่มขนาดยา จึงไม่น่าจะเป็นสาเหตุของภาวะ AKI ในครั้งนี้

เมื่อมาถึงโรงพยาบาล ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง เช่น การให้สารน้ำทดแทนในกรณีขาดน้ำ การแก้ไขความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ในเลือด ด้วย 10% calcium gluconate และ 7.5% NaHCO₃ โดยยา 10% calcium gluconate เป็นยาสำคัญที่ช่วยลดระดับโพแทสเซียมในเลือด มีคุณสมบัติออกฤทธิ์เร็ว จึงช่วยรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ และยา 7.5% NaHCO₃ ในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำก็มีข้อบ่งใช้ในภาวะความเป็นกรดในเลือดสูงที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงร่วมด้วย³⁴

หลังจากที่แพทย์ได้ให้การักษาแบบประคับประคองแล้ว ยังไม่สามารถแก้ไขภาวะ metabolic acidosis ได้ จากผลการศึกษาและตัวอย่างกรณีศึกษาที่ผ่านมา แนะนำวิธีการรักษาภาวะ MALA ด้วยการฟอกเลือด โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดภายในระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มน้อยกว่า 12 ชั่วโมง ซึ่งการฟอกเลือดเป็นวิธีการรักษาที่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากช่วยปรับสมดุลเกลือแร่ในเลือด และช่วยจัดยา metformin ออกจากร่างกายได้^{3,4,22,26} ในผู้ป่วยรายนี้เริ่มให้การรักษาด้วยการฟอกเลือดฉุกเฉินภายใน 4 ชั่วโมงตั้งแต่แรกเริ่ม หลังจากการฟอกเลือดเพียง 1 ครั้ง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงภาวะเลือดเป็นกรดดีขึ้น และผู้ป่วยได้ถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหลังจากรักษาตัวนาน 5 วัน

ผู้ป่วยได้รับยา glipizide 5 mg เพียง 1 ชนิดในการรักษาโรคเบาหวานเป็นยาหลักที่บ้าน โดยไม่ได้มีการสั่งใช้ยา metformin และเมื่อผู้ป่วยไปติดตามการรักษาต่อที่หน่วยตรวจผู้ป่วยนอก แพทย์ได้เพิ่มยา linagliptin 5 mg เป็นยารักษาโรคเบาหวานอีกหนึ่งชนิด โดยแนวทางการรักษาโรคเบาหวานของผู้ป่วยรายนี้ในอนาคคือ ไม่กลับไปใช้ยา metformin อีก แม้ว่าค่าการทำงานของไตของผู้ป่วยจะดีขึ้นจนกลับมาเป็นปกติ (S_{cr} 1.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร วันที่ 2 ตุลาคม 2564) อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน ยา metformin เป็นยาตัวเลือกอันดับแรก¹ แต่การที่ผู้ป่วยเคยประสบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา metformin มาแล้ว การเลือกใช้ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มอื่น ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่แตกต่างกัน แต่มีความปลอดภัยมากกว่า และมีความเหมาะสมต่อเศรษฐฐานะของ

ผู้ป่วย ย่อมเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในการนำมาพิจารณาสำหรับผู้ป่วยรายนี้ หลังจากได้รับการรักษาด้วยยา glipizide และ ยา linagliptin ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้เป็นไปตามเป้าหมาย

สรุป

ภาวะ MALA เป็นภาวะฉุกเฉินที่มีอุบัติการณ์การเกิดต่ำ แต่มีอัตราการเสียชีวิตสูง อีกทั้งผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้ในระหว่างการรักษา การวินิจฉัยภาวะนี้ได้ต้องถูกต้องและรวดเร็วเพื่อให้ได้รับการรักษาอย่างทันที่ ซึ่งเป็นสิ่งจำเป็นอย่างมากเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีและลดอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ภาวะ MALA สามารถป้องกันได้ และเภสัชกรมีบทบาทที่สำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว โดยการหมั่นทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ ร่วมกับการพิจารณาปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตร่วมด้วยเสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณี que ผู้ป่วยได้รับยาที่มีการจัดทางไตเป็นหลักอย่างมีนัยสำคัญ เช่น metformin และ colchicine ดังในกรณีศึกษา นี้ เป็นต้น นอกจากนี้ เภสัชกรสามารถมีบทบาทในการให้คำแนะนำกับผู้ป่วยที่ใช้อย่า metformin เกี่ยวกับอาการแสดงของภาวะ MALA และการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดภาวะดังกล่าว เช่น การใช้ยาที่มีผลลดค่าการทำงานของไต ยาสมุนไพรต่าง ๆ เป็นต้น ยิ่งไปกว่านั้น เภสัชกรยังสามารถมีบทบาทในการป้องกันเชิงระบบ เช่น การบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิด MALA แล้ว เพื่อป้องกันการสั่งยา metformin ซ้ำ หรือการเชื่อมโยงข้อมูลที่แสดงถึงค่าการทำงานของไต โดยอาจแสดงข้อมูลเป็นค่า eGFR ของผู้ป่วยในฐานข้อมูลรายการยา เพื่อป้องกันการสั่งยา metformin ให้กับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เป็นต้น

References

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
2. Asif S, Bennett J, Marakkath B. Metformin-associated lactic acidosis: An unexpected scenario. *Cureus* 2019;11(4):1-5.
3. Siangtrong W, Iamrersiri B, Yimrattanabowon P, Chindavech N, Prajansan J, U. K. Risk factors related to mortality of metformin associated lactic acidosis in patients with type 2 diabetes mellitus of Buriram Hospital, Thailand. *J Health Sci* 2019;28(5):1066-1067. (in Thai)
4. Jakmatakul R. Review article: Metformin-associated lactic acidosis. *J Prev Med Assoc Thai* 2018;8(1):147-151. (in Thai)
5. 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. *Am J Med* 1997;103(6):491-497.
6. Misbin RI. The Phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diab Care* 2004;27(7):1791-1793.
7. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2010;33(9):727-740.
8. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016;65(2):20-29.
9. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diab Metab* 2013;39(3):179-190.
10. Kim MJ, Han JY, Shin JY, et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 30(1):78-83.
11. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diab Care* 1999;22(6):925-927.
12. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338(4):265-266.
13. Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diab Endocrinol* 2015;3(8):605-614.
14. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):Cd002967.
15. Friesoeck S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care* 2010; 14(6):1-5.
16. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Renal Failure* 2016;38(9):1560-1565.
17. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005;20(5):255-271.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diab Care* 2012;35(6):1364-1379.
19. Smith ZR, Horng M, Rech MA. Medication-induced hyperlactatemia and lactic acidosis: A systematic review of the literature. *Pharmacother J Human Pharmacol Drug Ther* 2019;39(9):946-963.
20. Pham AQT, Xu LHR, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis. *F1000Research*. 2015;4(F1000 Faculty Rev):1460.
21. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108(8):1167-1174.
22. Goonoo MS, Morris R, Raithatha A, Creagh F. Metformin-associated lactic acidosis: reinforcing learning points. *BMJ Case Reports* 2020; 13(9):e235608.
23. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diab Med* 2016;33(11):1536-1543.
24. Molioli A, Maresca B, Manzione A, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol* 2016; 29(6):783-789.
25. Prikis M, Mesler EL, Hood VL, Weise WJ. When a friend can become an enemy! Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. *Kidney Inter* 2007;72(9):1157-1160.
26. Doenya-Barak K, Beberashvili I, Marcus R, Efrati S. Lactic acidosis and severe septic shock in metformin users: a cohort study. *Crit Care* 2016; 20(10):1-6.

27. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: Systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015;43(8):1716-1730.
28. National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 4091, metformin. (Accessed on Jun. 30, 2021, at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>)
29. Wang DS, Jonker JW, Kato Y, Kusuha H, Schinkel AH, Sugiyama Y. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302(2):510-515.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Inter* 2020;98(4s):S1-S115.
31. Donnan K, Segar L. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2019;846:23-29.
32. Thai Rheumatism Association. Guideline for management of gout 2012. (Accessed on Jun. 28, 2021, at <https://www.thairheumatology.org/wp-content/uploads/2016/08/Guideline-for-Management-of-Gout.pdf>)
33. The Nephrology Society of Thailand. The use of *Ophiocordyceps sinensis* in patients with kidney disease. (Accessed on Jun. 25, 2021, at https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2021/02/1.%E0%B8%82%E0%B9%89%E0%B8%AD%E0%B9%81%E0%B8%99%E0%B8%B0%E0%B8%99%E0%B8%B3_%E0%B8%96%E0%B8%B1%E0%B9%88%E0%B8%87%E0%B9%80%E0%B8%8A%E0%B9%88%E0%B8%B2%E0%B9%81%E0%B8%A5%E0%B8%B0%E0%B9%82%E0%B8%A3%E0%B8%84%E0%B9%84%E0%B8%95_300164.pdf) (in Thai)
34. Satirapoj B. Hyperkalemia - clinical spectrum and current Management. *Royal Thai Army Med J* 2007;60(3-4):119-128.(in Thai)