

การประเมินความเหมาะสมของขนาดการสั่งใช้ยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอินทร์บุรี

Assessing the appropriateness of Metformin prescribing in Diabetes type 2 patients, Inburi Hospital

ปิยะวัฒน์ รัตนพันธุ์

Piyawat Rattanapan

โรงพยาบาลอินทร์บุรี จังหวัดสิงห์บุรี

Inburi Hospital, Singburi province

Corresponding author: rattanapanp@gmail.com

Received: January 18, 2023 Revised: January 25, 2023 Accepted: February 17, 2023

บทคัดย่อ

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง เพื่อประเมินความเหมาะสมของขนาดการสั่งใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 และศึกษาอุบัติการณ์ metformin-associated lactic acidosis (MALA) ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอินทร์บุรี โดยวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคเบาหวาน (รหัสโรค ICD10 E11.0-E11.9) และรับการรักษาแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลอินทร์บุรี ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565 พบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวน 2,596 คน จากการติดตามรวม 10,580 ครั้ง พบขนาดการสั่งใช้ยา metformin อย่างสมเหตุผลร้อยละ 96.12 (n = 10,169) พบผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 0.48 ครั้งของการติดตาม (n = 51) นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากยา metformin คือ ภาวะ metformin-associated lactic acidosis (MALA) คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.03 ครั้งของการติดตาม (n = 3) (115.56 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปี ที่ได้รับยา metformin) โดยผู้ป่วยทั้ง 3 รายเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและมีผู้ป่วย 1 รายได้รับการบำบัดทดแทนไต จากข้อมูลการศึกษานี้ บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนักเรื่องการใช้ยาอย่างสมเหตุผล รวมทั้งควรสร้างแนวทางปฏิบัติเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล เพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยา

คำสำคัญ: เมทฟอร์มิน, ภาวะเลือดเป็นกรด, การใช้ยาอย่างสมเหตุผล

Abstract

This retrospective descriptive study aimed to determine the appropriateness of metformin prescribing in diabetic type 2 patients and to study the incidence of metformin-associated lactic acidosis (MALA) in diabetic type 2 patients. This study was conducted by analyzing the data of patients diagnosed with diabetes type 2 (ICD10 disease code E11.0-E11.9) who were treated at Inburi hospital Between October 1, 2021 and September 30, 2022. A total of 2,596 diabetes patients with 10,580 visits were included. Metformin was appropriately prescribed in 96.12% of follow-ups ($n = 10,169$). The incidence of acute renal failure was 0.48% during the study ($n = 51$). In addition, three patients with metformin-associated lactic acidosis (MALA) were found to have a serious adverse reaction with an incidence of 0.03% ($n = 3$) (115.56 cases per 100,000 cases-years receiving metformin). All three patients developed acute kidney injury and one patient received renal replacement therapy. From this data, healthcare professionals should be aware of drug use rationally and guidelines for rational drug use should be established.

Keywords: metformin, lactic acidosis, rational drug use

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุข โดยสถิติปี พ.ศ. 2564 พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลกถึง 463 ล้านรายและประเทศไทยมีผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่เพิ่มสูงถึงปีละ 3 แสนรายต่อปี ปัจจุบันประเทศไทยมีผู้เป็นเบาหวานไม่น้อยกว่า 4 ล้านราย⁽¹⁾ ถ้าหากผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวานและไม่ได้รับการดูแลรักษาที่ถูกต้องจะก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระบบร่างกาย ได้แก่ ภาวะตาผิดปกติจากเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง และภาวะแทรกซ้อนที่เท้าและขา เป็นต้น ส่งผลกระทบต่อวิถีการดำรงชีวิต ภาระทางเศรษฐกิจของผู้ป่วย ครอบครัว และประเทศชาติ ซึ่งการรักษาผู้ป่วยเบาหวานจึงเน้นให้ผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น⁽²⁾

แนวเวชปฏิบัติสมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2566 (ADA 2023) ได้แนะนำให้ยาในกลุ่ม Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GPI RA) หรือ ยาในกลุ่ม Sodium glucose co-transporter subtype 2

(SGLT2) inhibitors เป็นยาชนิดแรกที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง⁽³⁾ แต่ยังมีข้อจำกัดในการประยุกต์ใช้ในประเทศไทย เนื่องจากยามีราคาสูง สำหรับประเทศไทยแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวานปี พ.ศ. 2560 ได้แนะนำยาเพื่อใช้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดทางเลือกแรกคือ metformin เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี ราคาถูก และมีความเสี่ยงต่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยกว่าอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา metformin ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น ลดความอยากอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน เสียดท้อง⁽²⁾ metformin ขับออกทางไตร้อยละ 90 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้ระดับยา metformin สูงขึ้น 2-4 เท่า ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อย แต่มีอาการรุนแรงได้แก่ metformin-associated lactic acidosis (MALA) ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตสูง ถึงร้อยละ 30-50⁽⁴⁻⁷⁾

การศึกษาของ Florent ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้ใช้ยา metformin 77,601 ราย พบอุบัติการณ์เกิด MALA ร้อยละ 0.05 หรือคิดเป็น 10.37 รายต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา metformin และยังพบว่าอุบัติการณ์ของ MALA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อไตทำงานลดลง โดยเมื่อมีการทำงานของไตอยู่ในระยะสุดท้าย ความเสี่ยงต่อภาวะ MALA จะเพิ่มขึ้น 4-5 เท่าเมื่อเทียบกับการทำงานของไตในระดับปกติ⁽⁴⁾ เนื่องจากการที่ไตทำงานลดลง ยา metformin ถูกกำจัดออกน้อยลงและปริมาณในร่างกายสูงขึ้น แม้จะใช้ยาในขนาดเท่าเดิม

ในปี พ.ศ. 2559 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา จึงได้ปรับปรุงคำแนะนำการใช้ยา metformin ใหม่ โดยได้เปลี่ยนคำแนะนำใหม่ตามระดับอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ⁽⁸⁾ คำแนะนำดังกล่าวสอดคล้องกับแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวาน ปี พ.ศ. 2561 โดยสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา ส่วนสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ได้ให้คำแนะนำดังนี้⁽²⁾ กรณีมีค่า eGFR ระหว่าง 30-45 mL/min/1.73 m² สามารถใช้ยา metformin ได้ไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัมต่อวันและติดตามควร eGFR ทุก 3-6 เดือน ในกรณีผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 30 mL/min/1.73 m² เป็นข้อห้ามใช้ยา metformin ทั้งนี้ไม่ได้แนะนำขนาดยา metformin ที่จำเพาะเมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR ระหว่าง 45-60 mL/min/1.73 m²

จากแนวเวชปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยเบาหวานของไทยและต่างประเทศ ได้ให้ความสำคัญในการติดตามการใช้ยา metformin โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีภาวะไตวายเรื้อรังแทรกซ้อน เนื่องจากเสี่ยงต่อ MALA ได้ หากใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมกับการทำงานของไต ซึ่งปัจจุบันโรงพยาบาลอินทบุรี จากสถิติปีงบประมาณ 2565 พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานที่มารับบริการถึง 20,772 ครั้ง คิดเป็นจำนวนผู้ป่วย 3,710 คน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา metformin (ร้อยละ 64.62) เพื่อควบคุมระดับน้ำตาล

ในเลือด จากการดำเนินงานที่ผ่านมายังพบการสั่งใช้ยาเกินขนาดจากแนวเวชปฏิบัติกำหนด และโรงพยาบาลยังไม่ได้กำหนดแนวทางการปรับขนาดยา metformin ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งอาจเสี่ยงต่อ MALA ได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ศึกษาและประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานโรงพยาบาลอินทบุรี โดยพิจารณาตามระดับการทำงานของไต เพื่อให้ทราบขนาดของปัญหาการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสม รวมทั้งอุบัติการณ์ MALA ซึ่งเป็นข้อมูลที่ช่วยให้การสั่งใช้ยาสมเหตุผล และผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น

นิยามศัพท์เฉพาะ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 หมายถึง โรคเบาหวานประเภทไม่พึ่งอินซูลิน ตับอ่อนยังผลิตอินซูลินได้บ้าง แต่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ร่วมกับความบกพร่องในการผลิตอินซูลินที่เหมาะสม (relative insulin deficiency) อาการมักไม่รุนแรงและค่อยเป็นค่อยไป มักเกิดกับผู้ที่มียประวัติโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในครอบครัว น้ำหนักมาก อายุมากกว่า 30 ปีหรือการเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ โดยเกณฑ์การวินิจฉัย คือ พลาสมากลูโคสขณะอดอาหาร (FBS) ≥ 126 mg/dL หรือ ฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA1C) ≥ 6.5 mg%⁽²⁾

Metformin-associated lactic acidosis (MALA) คือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแลคติกที่สัมพันธ์กับการใช้ยา metformin โดยผู้ป่วยมี metabolic acidosis (arterial pH < 7.35) ร่วมกับมี ระดับ lactate > 5.0 mmol/L มีอาการแสดงทางคลินิกมักไม่จำเพาะเจาะจง ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อาจมีอาการ เชื่องซึม หายใจหอบ หรือความดันเลือดต่ำ⁽⁴⁻⁷⁾

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury, AKI) หมายถึง ภาวะที่ไตมีการเสื่อมหน้าที่ลงอย่างรวดเร็ว ในระยะเวลาเป็นวัน โดยมีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ภายใน 48 ชั่วโมง⁽⁹⁾

ความเหมาะสมของขนาดยา metformin หมายถึง ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดไม่เกินคำแนะนำของแต่ละระดับการศึกษาสามารถใช้เครื่องมือจากการศึกษาก่อนหน้า ซึ่ง

ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาเครื่องมือกำหนดขนาดยา metformin ที่เหมาะสม ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁽¹⁰⁾ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงแนวทางการปรับขนาดยา metformin ในการทำงานของไตระดับต่างๆ

ระดับของโรคไต	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	ขนาดยาสูงสุดที่ควรได้รับต่อวัน (mg/day)	คำแนะนำอื่นๆ
1	≥ 90	2,550	-
2	60- $<$ 90	2,550	-
3A	45- $<$ 60	2,000	ควรหลีกเลี่ยงเมื่อการทำงานของไตไม่คงที่ และควรติดตามการทำงานของไตเป็นระยะ
3B	30- $<$ 45	1,000	ไม่ควรเริ่มยา ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตระดับนี้ แต่ผู้ป่วยที่เคยใช้ยาอยู่แล้ว สามารถใช้ยาต่อได้ แต่ควรติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเมื่อการทำงานของไตไม่คงที่
4	15- $<$ 30	ไม่ควรใช้	-
5	$<$ 15	ไม่ควรใช้	-

วัตถุประสงค์

1. เพื่อประเมินความเหมาะสมของขนาดการสั่งจ่าย metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอินทร์บุรี

2. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิด metformin-associated lactic acidosis (MALA) ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 โรงพยาบาลอินทร์บุรี

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ที่โรงพยาบาลอินทร์บุรี อำเภอินทร์บุรี จังหวัดสิงห์บุรี โดยวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่มารับบริการระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565

กลุ่มประชากรที่จะศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคเบาหวาน (รหัสโรค E11.0-E11.9) ที่รับการรักษาโรงพยาบาลอินทร์บุรี ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 (รหัสโรค E11.0-E11.9) และได้รับยา metformin จากคลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลอินทร์บุรี ที่เข้ารับการรักษา ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565 มีทั้งหมด 2,596 คน จากสูตรการคำนวณสำหรับการประมาณค่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ MALA ในประชากรกลุ่มเดียว⁽⁶⁾ โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95 ระดับความแม่นยำมีความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 5 (กำหนดค่า $e = 0.05$) โดยการคำนวณกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย ใช้สูตรการคำนวณของ Taro Yamane พบว่าขนาดกลุ่มตัวอย่าง คือ อย่างน้อย 347 ราย การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 2,596 คน คิดเป็นจำนวนครั้งที่มาพบแพทย์ (visit) เท่ากับ 10,580 ครั้ง

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 (รหัสโรค E11.0-E11.9) และได้รับยา metformin จากคลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลอินทร์บุรี ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565

2. ผู้ป่วยได้รับการตรวจค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine (Scr), Fasting Blood Sugar (FBS), Hemoglobin A1c (HbA1c) ที่มาตามนัดตรวจติดตาม อย่างน้อย 1 ครั้ง ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ด้วยการวินิจฉัยโรคอื่น นอกจากโรคเบาหวาน เนื่องจาก metformin มีข้อบ่งชี้รักษาโรคอื่นได้ เช่น Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

2. ผู้ป่วยไม่มีการตรวจค่า eGFR, Scr, FBS, HbA1c ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลในรูปแบบตารางที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้น เพื่อพร้อมนำเข้าสู่การวิเคราะห์ในโปรแกรม Stata version 14 ประกอบด้วย

1. แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยประกอบด้วย HN, VN, วันที่มารับบริการ, เพศ, อายุ, สิทธิการรักษา
2. แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย ประกอบด้วย HN, VN, วันที่สั่งจ่าย, รายการยา, ความแรงยา, วิธีใช้ยา
3. แบบบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย ประกอบด้วย HN, VN, วันที่ส่งตรวจ, Scr, eGFR, FBS, HbA1C, lactate, Blood gas

การวิเคราะห์ข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ผู้ป่วยนอกมาวิเคราะห์ โดยเมื่อพบผู้ป่วยรับยา metformin จะนำเข้ามาศึกษาโดยพิจารณาขนาดการใช้ยาเทียบกับ eGFR นับเป็น 1 ครั้งของการติดตามการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลในรูปแบบจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานตามชนิดข้อมูล โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป STATA version 14 ในการวิเคราะห์และอธิบายข้อมูล โดยแบ่งหัวข้อการวิเคราะห์ ดังนี้

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
- ข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วย
- ข้อมูลผลการตรวจติดตามการทำงานของไต
- การประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่าย Metformin ที่ระดับการทำงานของไตในระยะต่าง ๆ

- อุบัติการณ์การเกิด metformin associated lactic acidosis (MALA)

ผู้ป่วย 1 รายอาจมาโรงพยาบาลได้หลายครั้งใน 1 ปี ดังนั้นการนับจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้จะนับเป็นจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตาม (visit) และการส่งตรวจ eGFR ในทางปฏิบัติจะไม่มี การส่งตรวจในทุกครั้งที่มาพบแพทย์ ดังนั้นการประเมินความเหมาะสมของขนาดยา Metformin โดยพิจารณาตามค่า eGFR จะใช้ค่า eGFR ที่มีการสั่งในการมาตรวจติดตามครั้งนั้น หากไม่มีการตรวจติดตามใน visit นั้น ผู้วิจัยจะนำค่า eGFR ครั้งก่อนหน้าที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มาใช้ในการประเมิน

อุบัติการณ์ของภาวะ MALA วิเคราะห์โดยนำ HN ของผู้ป่วยที่มีการติดตามคลินิกผู้ป่วยนอกทั้งหมด ไปวิเคราะห์ห้สืบค้นในฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยพิจารณาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย (arterial pH < 7.35 ร่วมกับมี ระดับ lactate > 5.0 mmol/L) อุบัติการณ์ของภาวะ MALA จะแสดงในหน่วยร้อยละ เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ได้ การคำนวณได้ตัดผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ ketoacidosis, severe metabolic acidosis หรือ sepsis ออกจากการศึกษา เนื่องจากภาวะดังกล่าวผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจะมีความคล้ายคลึงกับ MALA ซึ่งผู้วิจัยได้

พิจารณาปัจจัยอื่น ๆ เพื่อประกอบการพิจารณาคัดออก เช่น ผลเพาะเชื้อ, ผลตรวจ ketone ในเลือด, การบันทึกเวชระเบียนของแพทย์

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
งานวิจัยนี้ได้พิทักษ์สิทธิ์ของผู้ร่วมการวิจัย โดยผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสิงห์บุรี (เลขที่รับรอง SEC10/2565) และได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลอินทร์บุรีให้ดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูลภายในโรงพยาบาล

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

จากกลุ่มตัวอย่าง ร้อยละ 62.62 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 63 ปี ส่วนมากใช้สิทธิบัตรทอง (ร้อยละ 74.97) การทำงานของไตโดยเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ในระดับ 2 (ค่า eGFR เฉลี่ย 77.57 mL/min/1.73 m²) ผู้ป่วยใช้ยา metformin ในขนาดเฉลี่ย 1,438.16 mg/day อย่างไรก็ตามผู้ป่วยยังคงควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ได้เห็นได้จากค่า FBS เฉลี่ย 140.01 mg/dL และ HbA1C เฉลี่ยเท่ากับ 7.7 mg% ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวนครั้งของการติดตาม	ร้อยละของจำนวนครั้ง
การนัดติดตามทั้งหมด (จำนวนผู้ป่วย)	10,580 ครั้ง (ผู้ป่วย 2,596 คน)	
เฉลี่ยจำนวนครั้ง/คน	4.08 ครั้งต่อคน	
เพศ		
ชาย	3,955	37.38
หญิง	6,625	62.62
อายุ (ปี): เฉลี่ย 63.35±12.00 ปี		
< 30	162	0.53
30-39	233	2.20
40-49	815	7.70
50-59	2,350	22.21
60-69	3,718	35.14
70-79	2,501	23.64
≥ 80	801	7.57
สิทธิการรักษา		
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า (บัตรทอง)	7,932	74.97
เบิกได้ จ่ายตรง	1,918	18.13
ประกันสังคม	604	5.71
เบิกได้ (รัฐวิสาหกิจ)	68	0.64
อื่นๆ	58	0.55
eGFR (mL/min/1.73 m²)		
≥90 (CKD stage 1)	3,856	36.45
60-<90 (CKD stage 2)	4,512	42.65
45-<60 (CKD stage 3A)	1,502	14.20
30-<45 (CKD stage 3B)	672	6.35
15-<30 (CKD stage 4)	38	0.36
<15 (CKD stage 5)	0	0.00
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	77.57±21.93	16.85 - 164.09
FBS (mg/dL)	140.01±46.53	50 - 502
HbA1c (mg%)	7.70±1.85	4.4 - 18.3
ขนาดยา metformin (mg/day)	1,438.16±660.22	250 - 3,000

2. การประเมินความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา metformin ต่อการทำงานของไตในระดับต่างๆ

กลุ่มตัวอย่างพบจำนวนการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมพบ 411 ครั้ง (n = 136) ขนาดการสั่งใช้ยา metformin ไม่เหมาะสมในระดับการทำงานของไตระดับ 3B มากที่สุด 135 ครั้ง (n = 49) ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงขนาดการสั่งใช้ยา metformin ต่อการทำงานของไตในระดับต่างๆ*

ขนาดยา metformin (mg/day)	ระดับการทำงานของไต					
	1	2	3A	3B	4	5
250	78	122	64	37	6	0
500	495	573	196	183	11	0
750	30	51	18	6	3	0
1,000	1,037	1,098	536	311	8	0
1,250	11	16	0	0	0	0
1,500	311	432	177	33	4	0
1,750	1	0	0	0	0	0
2,000	1,593	1,960	497	98	6	0
2,500	180	156	8	4	0	0
3,000	120	104	6	0	0	0
รวม (ครั้ง)	3,856	4,512	1,502	672	38	0
จำนวนสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม (ครั้ง)	120 (n = 34)	104 (n = 28)	14 (n = 9)	135 (n = 49)	38 (n = 16)	0
ร้อยละการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสม	3.11	2.30	0.93	20.09	100.00	0

* พื้นหลังสีเทาแสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา metformin ไม่เหมาะสมในการทำงานของไตในระดับต่างๆ

3. การเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของไตในผู้ป่วย

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของไตในผู้ป่วย (ร้อยละ 97) ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 4 นอกจากนี้ยังพบการเกิด Acute

kidney injury ในผู้ป่วยจำนวน 51 ครั้งของการติดตาม (n = 44) คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.48 ของการติดตาม โดยพบผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของไตมากที่สุดที่ระดับ 3A เป็น 3B 106 ครั้งของการติดตาม (n = 22)

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของไตในผู้ป่วย

การเปลี่ยนแปลงระดับการทำงานของไต	จำนวนครั้งของการติดตาม (ครั้ง)	ร้อยละของจำนวนครั้ง
ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	10,263	97.00
มีการเปลี่ยนแปลง	317	3.00
Stage 1 เป็น Stage 2	104	0.98
Stage 1 เป็น Stage 3A	8	0.08
Stage 2 เป็น Stage 3A	85	0.80
Stage 2 เป็น Stage 3B	10	0.09
Stage 3A เป็น Stage 3B	106	1.00
Stage 3B เป็น Stage 4	4	0.04

4. อุบัติการณ์การเกิด metformin associated lactic acidosis (MALA)

การศึกษานี้พบผู้ป่วยเกิดภาวะ metformin associated lactic acidosis (MALA) คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.03 (n = 3) หรือคิดเป็นอุบัติการณ์ 28.36 รายต่อ 100,000 ครั้งของการนัดตรวจติดตาม-ปีที่ได้รับยา metformin (115.56 รายต่อ 100,000 ราย-ปี ที่ได้รับยา metformin)

ผู้ป่วยที่เกิด MALA ทั้ง 3 ราย มีการทำงานของไตอยู่ในระดับ 2 เกิดภาวะ AKI ต้องเข้ารับรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักเพื่อติดตามอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยมีอาการแรกรับคล้ายกัน คือ คลื่นไส้ อาเจียน ทานได้น้อย ถ่ายเหลว ผู้ป่วยไม่มีประวัติได้รับยาที่มีผลต่อไต มีผู้ป่วย 1 ราย มีโรคตับร่วมด้วย ซึ่งพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยทั้ง 3 รายได้รับ คือ 2,000 mg ต่อวัน ซึ่งไม่เกินขนาดแนะนำ ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยให้สารน้ำและมีผู้ป่วย 1 รายได้รับการบำบัดทดแทนไต (hemodialysis) ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลนานเฉลี่ย 8 วัน หลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล 1 เดือน ระดับการทำงานของไตของผู้ป่วยสามารถฟื้นกลับคืนสู่ระดับเดิม ปัจจัยชักนำที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด MALA ของผู้ป่วยในการศึกษานี้คือ ภาวะขาดน้ำ, โรคตับ

อภิปราย

การใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลเป็นปัญหาสำคัญในระบบสุขภาพ โดยข้อมูลประเทศไทยปี พ.ศ. 2557 พบว่ามูลค่าการบริโภคยาสูงถึง 1.6 แสนล้านบาท ซึ่งเป็นการใช้จ่ายเกินจำเป็นสูงถึง 2 พันล้านบาท ที่สำคัญพบการใช้ยาอย่างไม่สมเหตุผลในทุกระดับ ตั้งแต่ระดับสถานพยาบาลจนถึงชุมชน⁽¹¹⁾ แผนยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ. 2555-2559 ได้กำหนดให้ยุทธศาสตร์การใช้จ่ายอย่างสมเหตุผลเป็นเรื่องหนึ่งในยุทธศาสตร์การพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เพื่อให้สถานพยาบาลตระหนักถึงความสำคัญและดำเนินการเรื่องการใช้จ่ายสมเหตุผลได้อย่างเป็นรูปธรรม⁽¹²⁾

โรคเบาหวาน เป็นโรคไม่ติดต่อที่สำคัญและส่งผลกระทบอย่างมากต่อระบบสาธารณสุขของประเทศไทย ตามแนวेषปฏิบัติผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แนะนำให้ใช้ยา metformin เป็นยาขนานแรกในการรักษา และมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีการประเมินค่า eGFR ต่ำกว่า 30 mL/min/1.73 m² และควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตในแต่ละระดับ⁽²⁾ ซึ่งการศึกษานี้พบขนาดการสั่งใช้ยา metformin อย่างสมเหตุผล ร้อยละ 96.12 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ สุทธิพงษ์ มีขำณูย์ ที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลชุมชน ขนาด 30 เตียง (ร้อยละ 96.21)⁽¹³⁾

และการศึกษาของ คีรานันต์ พลเยี่ยมหาญ ที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลทั่วไป ขนาด 345 เตียง พบว่าการใช้ยา (ร้อยละ 97.22) แต่สูงกว่าการศึกษาของ ศุภกร อ่อนงาม ที่ทำการศึกษาในโรงพยาบาลชุมชน ขนาด 90 เตียง (ร้อยละ 87.01)⁽¹⁰⁾ ทั้งนี้เนื่องจากโรงพยาบาลอินทร์บุรี ได้มีการดำเนินงานโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลอย่างต่อเนื่อง, มีแพทย์อายุรศาสตร์โรคไตและการระบบสารสนเทศช่วยในการตัดสินใจสั่งยาเพื่อส่งเสริมการสั่งใช้ยาให้ถูกต้องสมเหตุผล แต่อย่างไรก็ตามยังพบว่าการสั่งใช้ยา metformin ไม่เหมาะสมอยู่

จากการศึกษานี้พบการสั่งใช้ยาขนาดไม่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยที่มี eGFR ต่ำกว่า 30 mL/min/1.73 m² ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ยา metformin จำนวน 38 ครั้ง (n = 16) ซึ่งเกิดจากไม่มีระบบล๊อคคำสั่งใช้ยาในโปรแกรมสั่งยา, การไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน, ขาดความเข้มงวดในการตรวจสอบ มักเกิดที่คลินิกเวชปฏิบัติทั่วไป ซึ่งเป็นแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปหมุนเวียนมาตรวจผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาของ ปราวณา ปันทะ และคณะ ได้ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสั่งยา metformin อย่างไม่สมเหตุผลผลในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง พบว่าการสั่งใช้ยา metformin ที่ไม่เหมาะสมสัมพันธ์กับสาขาเฉพาะทางของแพทย์และระยะเวลาการทำเวชปฏิบัติของแพทย์⁽¹⁴⁾ ดังนั้นจึงควรมีการกำกับควบคุมการสั่งใช้ยาอย่างต่อเนื่อง, ฟื้นฟูความรู้ของบุคลากรทางการแพทย์, ปฐมนิเทศแพทย์ใหม่ทุกปีและควรพัฒนาระบบแนวทางปฏิบัติเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลอย่างต่อเนื่อง

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดแนะนำจำนวน 1,853 ครั้งของการติดตาม (n=603) ซึ่งแนวเวชปฏิบัติแนะนำขนาดยาเริ่มต้น คือ 850 – 1,000 mg/day และโดยค่อย ๆ ปรับขนาดยาขึ้นจนผู้ป่วยเริ่มทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้⁽²⁻³⁾ การศึกษานี้ยังพบโดยรวมผู้ป่วยยังควบคุมระดับน้ำตาลไม่ดี (FBS เฉลี่ย 140.01 mg/dL และ HbA1C เฉลี่ยเท่ากับ 7.7 mg%) ซึ่งการที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ต่ำเกินไปอาจเป็นปัจจัยหนึ่ง

ทำให้ผู้ป่วยควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นได้ ดังนั้นจำเป็นต้องวางระบบเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมต่อไป อย่างไรก็ตามการพิจารณาสั่งใช้ยาอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ซึ่งพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น การได้รับยาอื่นร่วมด้วย, การทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยาของผู้ป่วย, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยา

การสั่งใช้ยา metformin ที่ไม่เหมาะสม โดยเฉพาะการสั่งใช้ยาที่สูงกว่าขนาดยาแนะนำในการทำงานของไตแต่ละระดับ อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยเฉพาะภาวะเลือดเป็นกรดหรือ MALA แต่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่มีความรุนแรงและมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30-50⁽⁴⁾ จากการศึกษาพบผู้ป่วยเกิด MALA ร้อยละ 0.03 (n = 3) ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ ปัญจพล กอบพิงตันและคณะ ซึ่งทำการศึกษาที่โรงพยาบาลเชียงใหม่ราชประชานุเคราะห์และติดตามผู้ป่วย 2 ปี ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.87 ทั้งนี้การศึกษานี้ติดตามเพียง 1 ปี และเป็นโรงพยาบาลขนาดเล็กกว่า จึงทำให้พบผู้ป่วยน้อยและอุบัติการณ์ต่ำกว่า การศึกษาขนาดใหญ่ในต่างประเทศของ Floren พบอุบัติการณ์เกิด MALA ร้อยละ 0.05 หรือคิดเป็น 10.37 รายต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา metformin ซึ่งมีการติดตามผู้ป่วยนาน 5 ปี และมีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวนมาก (n = 77,601) จึงทำให้พบอุบัติการณ์มากกว่า การศึกษานี้พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด MALA คือ การขาดน้ำและมีโรคตัวร่วมด้วยซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของปัญจพล กอบพิงตัน พบปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิด MALA ในผู้ป่วย คือ ผู้ป่วยที่มี eGFR ต่ำกว่า 60 mL/min/1.73 m² การได้รับยา metformin ในขนาดมากกว่า 1,500 มิลลิกรัมต่อวันและการได้รับยากลุ่ม NSAIDs⁽¹⁶⁾ การศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะสั้นและพบผู้ป่วยเกิด MALA น้อย อาจทำให้การเก็บข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน การศึกษาในครั้งต่อไปควรวางแผนเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในระยะเวลายาวนานขึ้น เพื่อให้ได้อุบัติการณ์ MALA ที่แท้จริงและข้อมูลปัจจัย

เสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิด MALA ได้อย่างครบถ้วน เพื่อจะได้นำข้อมูลมาพัฒนาระบบให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น

การส่งเสริมการใช้ยา metformin อย่างสมเหตุผลจะสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม ถูกต้อง สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด MALA ได้ โดยการศึกษาของ ศิรนนต์ พลเยี่ยมหาญ ได้ศึกษาประสิทธิภาพของการใช้แนวทางเวชปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรงพยาบาลนครพนม โดยออกแบบระบบเพื่อให้มีการสั่งใช้ยา metformin อย่างสมเหตุผล โดยการติดตามการทำงานของไต, การปรับขนาดยาให้เหมาะสม, การให้คำแนะนำเรื่องการใช้ยาแก่ผู้ป่วย, การแจ้งเตือนเรื่องยา ซึ่งการดำเนินการทำให้เกิดการสั่งใช้ยาสมเหตุผลมากขึ้น และลดอุบัติการณ์การเกิด MALA อย่างมีนัยสำคัญ จากร้อยละ 0.4 เป็นร้อยละ 0.1 ($p < 0.05$)⁽¹⁵⁾ ดังนั้นสถานพยาบาลทุกระดับควรพัฒนาระบบแนวทางปฏิบัติเพื่อส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล แต่อย่างไรก็ตามการเกิด MALA สามารถเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น การทำงานของตับที่ลดลงจากโรคพิษสุราเรื้อรัง ภาวะติดเชื้อ ภาวะหัวใจวาย ซึ่งการสั่งใช้ยาควรนำปัจจัยดังกล่าวมาพิจารณาด้วย

จากข้อมูลการศึกษาทำให้ทราบถึงปัญหาการสั่งใช้ยา metformin ในขนาดไม่เหมาะสม ซึ่งส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยสามารถนำข้อมูลมาสะท้อนปัญหาให้กับทีมสหวิชาชีพเพื่อวางระบบส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ในโรงพยาบาลต่อไป การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์และทำการศึกษาเพียง 1 ปี ซึ่งทำให้พบผู้ป่วยเกิด MALA น้อย ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไปควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษาให้มากขึ้นและเก็บข้อมูลไปข้างหน้า เพื่อศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิด MALA ให้ละเอียดมากขึ้น รวมทั้งควรให้ความรู้ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin เกี่ยวกับอาการที่สัมพันธ์กับ MALA เช่น เบื่ออาหาร

คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เชื่องซึม หายใจหอบ หรือความดันเลือดต่ำ ควรมาพบแพทย์ทันที

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาและความช่วยเหลือจากบุคคลหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลอินทร์บุรี ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูลภายในโรงพยาบาล ขอขอบคุณเภสัชกรและเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่กรุณาให้ความช่วยเหลือในการวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Disease Control. ACCESS TO DIABETES CARE [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 1]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/brc/news.php?news=21692&deptcode=brc> (in Thai)
2. Diabetes Association of Thailand. Clinical practice guideline for diabetes 2017. 3 rd ed. Pathum Thani: Romyen Media;2017. (in Thai)
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 2023 Jan 1;46(1): S140-57.
4. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism 2016;65: 20-9.
5. Bruijstens LA, van Luin M, Buscher-Jungerhans PM, Bosch FH. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. Neth J Med 2008;66(5): 185-90.

6. Leesumlan W. Metformin-induced metabolic acidosis: Case report. *Medical and Health Product Bulletin* 2003;6: 16-23. (in Thai)
7. 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: 2291-5.
8. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 14]. Available from: <https://www.fda.gov/media/96771/download>
9. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4): c179-84.
10. Onngam S. Prescribing Pattern of Metformin in Type 2 Diabetic Patients with Various Estimated Glomerular Filtration Rates (eGFR). *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2021;13(1): 175-88. (in Thai)
11. Thochu S, Muenpa R. Outcomes of the Program on Rational Drug Use Hospital in Nonghong District, Buriram. *Thai Journal of Pharmacy Practice* 2017;9(2): 463-74. (in Thai)
12. Chayakhun C, Jongtrajul P, Wananukul W, Punnupurot P, Kanjanarat P, Yotsombat K, et al. Rational drug use hospital manual. Bangkok: House of agricultural cooperative federation of Thailand;2015. (in Thai)
13. Meechumnarn S. Promoting Rational use of Metformin in Diabetic Patients, at Thawatburi Hospital Roi-Et Province. *Journal of Research and Health Innovative Development* 2022;3(1): 241-50. (in Thai)
14. Panta P, Techakehakij W. The prevalence of and factors associated with inappropriate metformin prescription in type 2 DM patients with contraindications: a case study in Thailand. *Region 11 Medical Journal* 2019;33(1):131-40. (in Thai)
15. Ponhiamhan S. The effectiveness of using the protocol for monitoring incidence of Metformin Associated Lactic Acidosis in diabetic mellitus patients at Nakhonphanom Hospital. *Nakornphanom Hospital Journal* 2021;8(1): 52-62. (in Thai)
16. Kobpungton P, Chueamuangphan N. Associated factors of metformin associated lactic acidosis in diabetic patients at Chiangrai Prachanukroh Hospital. *Chiangrai Medical Journal* 2020;12(1): 44-51. (in Thai)