

Metformin Associated Lactic Acidosis

Sitthipong Yimsawad

Health Promotion Center Region 1 Chiangmai, Department of Health, Ministry of Health, Thailand

Abstract

Metformin is recommended as the first-line treatment for type 2 diabetes mellitus and its use is widespread all over the world. The drug can be prescribed as a single agent or in combination with other glucose lowering medications. The use of metformin is associated with a reduction in the risk of death from cardiovascular disease. Gastrointestinal symptoms are the most frequent side effect. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) is a less common but life-threatening complication of metformin. MALA is caused by an accumulation of metformin and lactic acid in the body as a result of reduced renal excretion. Prompt diagnosis and management are required to reduce adverse patient outcomes. The management includes close monitoring, correction of electrolytes and acid-base disturbances, treatment of other comorbid conditions and, in severe cases, removal of metformin from the body by hemodialysis. Prevention can be achieved through risk assessment prior to prescribing the medication and adjustment of the dosage in patients with reduced kidney function. The patients should be advised to stop taking the medication when suspicious symptoms of MALA occur and promptly seek medical attention.

Keywords: DM; metabolic acidosis; metformin; lactic acidosis; chronic kidney disease; renal failure

Corresponding author: Sitthipong Yimsawad

Email: yimsawad@gmail.com

Received: 14 April 2023; *Revised* 19 June 2023; *Accepted:* 24 June 2023



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน

สิทธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์

ศูนย์อนามัย เขต 1 เชียงใหม่ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

เมทฟอร์มิน (Metformin) ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จึงทำให้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก ยาเมทฟอร์มินสามารถใช้เป็นยาเบาหวานเพียงชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่น ๆ จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาเมทฟอร์มิน สามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อาการทางระบบทางเดินอาหาร เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis, MALA) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้ไม่บ่อย แต่บางครั้งอาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิต สาเหตุเกิดจากการคั่งของยาเมทฟอร์มินและกรดแล็กติกในร่างกาย เนื่องจากความสามารถในการขับยาออกจากร่างกายทางไตลดลง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน ซึ่งการดูแลรักษานั้นประกอบไปด้วย การติดตามอาการอย่างใกล้ชิด การรักษาภาวะสมดุลกรด-ด่างและเกลือแร่ การรักษาโรคร่วมอื่นๆ และการเร่งขับยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกาย ซึ่งในกรณีที่รุนแรงอาจจำเป็นต้องอาศัยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การป้องกันสามารถทำได้โดย พิจารณาใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และปรับขนาดยาลดลงตามระดับการทำงานของไต นอกจากนี้ยังต้องให้คำแนะนำเพื่อเฝ้าระวังอาการของภาวะกรดแล็กติกคั่ง โดยให้หยุดยาทันทีเมื่อมีอาการดังกล่าว และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยเร็วที่สุด

คำสำคัญ: ยาเบาหวาน; ภาวะเลือดเป็นกรด; เมทฟอร์มิน; โรคไตเรื้อรัง; ไตวาย

บทนำ

เมทฟอร์มิน (Metformin) เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่ม biguanide (1,1-dimethylbiguanide) ซึ่งได้มาจากพืชกลุ่ม Galega officinalis (French lilac) ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ ค.ศ. 1950 กันอย่างแพร่หลายและราคาถูก⁽¹⁾ ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีประโยชน์ช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (Insulin sensitivity) ลดน้ำหนัก ลดภาวะไขมันพอกตับ (hepatic steatosis) ลดระดับกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) และลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด^(2,3) ยามีกลไกลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยลดการสร้างกลูโคสจากตับ (hepatic gluconeogenesis) ผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) และ fructose-1, 6 biphosphatase pathway ทำให้อัตราส่วนของ AMP/ATP เพิ่มขึ้น⁽⁴⁾ ส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์กลูโคสและการสลายไกลโคเจน

จากตับลดลง การดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารลดลง เพิ่มการใช้กลูโคสของเซลล์กล้ามเนื้อ ไขมันและตับจากการช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน⁽⁵⁾

เมทฟอร์มินเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี oral bioavailability ร้อยละ 40-60 น้ำหนักโมเลกุล 165 ดาลตัน ดูดซึมได้ดีบริเวณลำไส้เล็ก ส่วนต้นร้อยละ 90 บางส่วนของลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 10⁽⁶⁾ โดยผ่านโปรตีนบนผิวเซลล์ที่มีชื่อว่า Plasma membrane monoamine transporter (PMAT) และ Organic cation transporter 1 และ 3 (OCT1 and OCT3) ระดับยาในเลือดสูงสุด 1-3 ชั่วโมง หลังรับประทานยาแบบการปลดปล่อยตัวยาทันที (intermediate release) และ 6-8 ชั่วโมง หลังรับประทานยาคอนกรีต (extended release) ระดับยาในเลือดหลังรับประทานยาเมทฟอร์มิน 500 มก. และ 1,500 มก. อยู่ระหว่าง 1.0-1.6 มก./ลิตร และ 3.0 มก./ลิตรตามลำดับ ซึ่ง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สิทธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์

อีเมล: yimsawad@gmail.com

รับบทความ: 14 เมษายน 2566; ปรับปรุงแก้ไข 19 มิถุนายน 2566; รับผิดชอบ: 24 มิถุนายน 2566



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ระดับยาในเลือดที่เหมาะสมในภาวะอดอาหาร คือ 0.5-1.0 มก./ลิตร และหลังรับประทานอาหาร คือ 1-2 มก./ลิตร ยาเมทฟอร์มมีนมีค่าครึ่งชีวิตของประมาณ 1.5-4.9 ชั่วโมง^(7,8) ไม่จับกับโปรตีนในเลือด มีปริมาณการรองรับการกระจายยาของร่างกาย (volume of distribution; V_d) อยู่ระหว่าง 63-276 ลิตร และขจัดยาแบบไม่เปลี่ยนรูปแบบออกทางไต โดยผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ Organic cation transporter 2 (OCT2) ซึ่งจะนำยาเข้าสู่เซลล์ท่อไต และขับออกทางปัสสาวะ การขับยาเมทฟอร์มมีนออกทางไตนั้นคิดเป็นประมาณร้อยละ 90 ของปริมาณยาทั้งหมดในร่างกาย ส่วนที่เหลือขับออกทางน้ำดีผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ Multidrug and toxin extrusion 1 transporter (MATE1) และ MATE2-K⁽⁸⁾

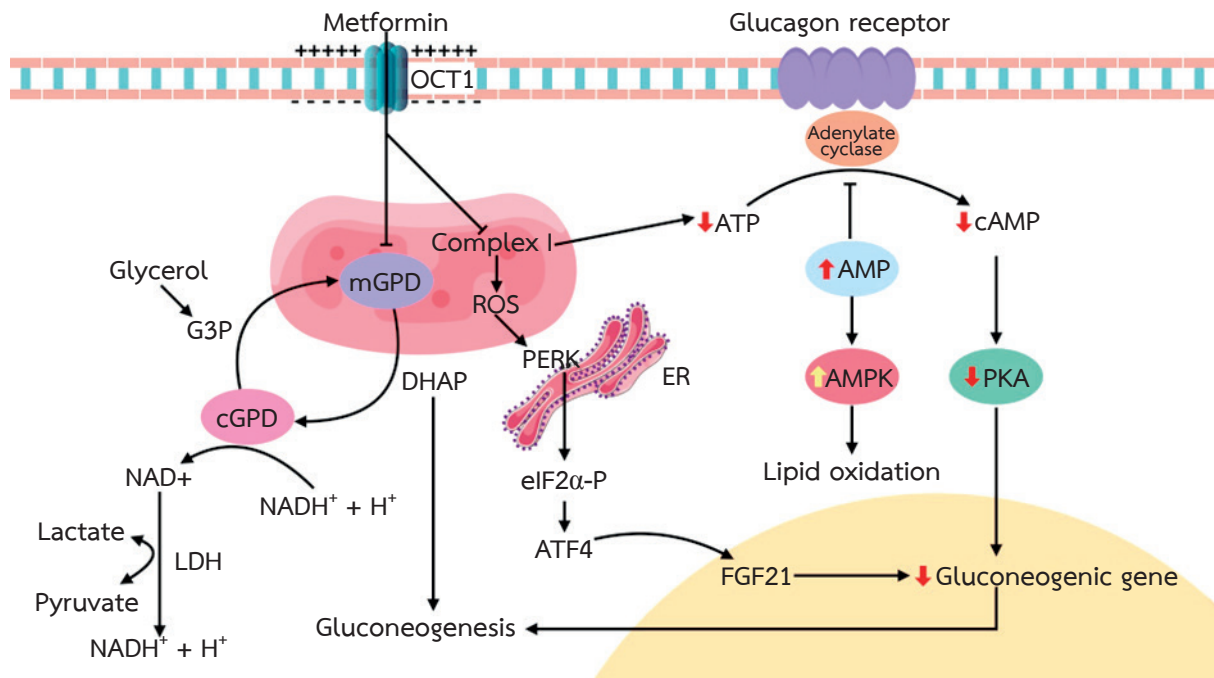
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเมทฟอร์มมีนที่พบได้บ่อยคืออาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้พบได้ร้อยละ 11.7 อาเจียน ร้อยละ 5.8 อึดแน่นท้อง ร้อยละ 15.4 ท้องเสีย ร้อยละ 14.4-23.7⁽⁹⁾ ส่วนภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่พบบ่อยแต่มีความรุนแรง คือ ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน (Metformin-Associated Lactic Acidosis, MALA) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 36.2-50^(10,11) จากรายงานผู้ป่วยจำนวน 77,601 รายที่ได้รับยาเมทฟอร์มมีน พบอุบัติการณ์เกิด MALA จำนวน 7.61 รายต่อผู้ป่วย 100,000 รายต่อปี ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ แต่อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 17.18-39 รายต่อผู้ป่วย 100,000 รายต่อปี ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงปานกลางถึงรุนแรง⁽¹²⁾ เนื่องจากเมทฟอร์มมีนเป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จึงทำให้มีการใช้ยากันอย่างแพร่หลาย บทความนี้ได้ทบทวนและรวบรวมองค์ความรู้เกี่ยวกับภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีนเพื่อให้เป็นประโยชน์ในการ วินิจฉัย รักษา และป้องกันโรคได้อย่างเหมาะสม

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน

การออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มมีนส่งผลต่อการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) โดยยับยั้งการทำงานของ respiratory-chain Complex I ภายในไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้การสร้าง ATP ลดลง อัตราส่วน ADP/ATP, AMP/ATP เพิ่มขึ้น adenosine monophosphate (AMP) และ AMP-activated protein kinase (AMPK) เพิ่มขึ้นซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ fructose-1, 6-bisphosphatase (FBPase), pyruvate carboxylase⁽¹³⁻¹⁵⁾, adenylate cyclase ทำให้ลดการสร้าง cyclic adenosine monophosphate (cAMP) และลดการทำงานของเอนไซม์ protein kinase A (PKA) ส่งผลยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกลูโคสภายในตับ (gluconeogenic gene) ลดการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกลูโคส ตับจึงผลิต

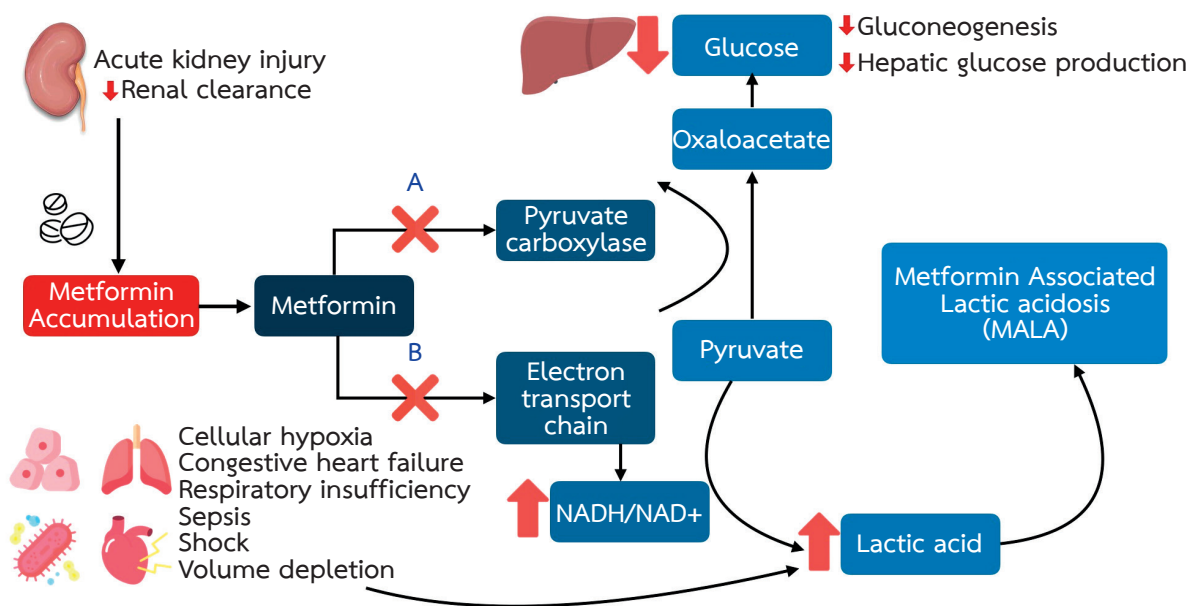
กลูโคส (hepatic gluconeogenesis) ได้น้อยลง AMPK ที่เพิ่มขึ้นยังยับยั้งการทำงานของ acetyl-CoA carboxylase 1, 2 (ACC1, ACC2) ของกระบวนการสร้างไขมัน (Lipid oxidation) ในตับจึงลดการสะสมไขมันและเพิ่มความไวต่ออินซูลิน เมื่อ Respiratory-Chain Complex I ภายในไมโทคอนเดรียถูกยับยั้งทำให้อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ในร่างกายเพิ่มขึ้น กระตุ้นการทำงานของ Protein kinase like endoplasmic reticulum (PERK) บริเวณระหว่างเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียและ endoplasmic reticulum เกิดการกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านกระบวนการ eukaryotic translation factor 2 α (eIF2 α) phosphorylation และ activating transcription factor 4 (ATF4) กระตุ้นการทำงานของ fibroblast growth factor 21 (FGF21) เพื่อยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกลูโคส ตับจึงผลิตกลูโคสได้น้อยลง (รูปที่ 1)

ยาเมทฟอร์มมีนยังออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ mitochondrial Glycerophosphate Dehydrogenase (mGPD) ในไมโทคอนเดรีย โดยไม่ยับยั้ง Glycerophosphate Dehydrogenase บริเวณไซโตพลาสซึม (cGPD) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการสร้างน้ำตาลในตับ (Redox regulation of gluconeogenesis) โดยขัดขวางการเปลี่ยน glyceral-3-phosphate (G3P) เป็น dihydroxyacetone phosphate (DHAP) ทำให้ glycerol จากเซลล์ไขมันไม่สามารถเปลี่ยนเป็นกลูโคสได้ส่งผลให้ตับสร้างกลูโคสได้ลดลง ทั้งยังทำให้กระบวนการออกซิเดชันของ NAD^+ ลดลง เกิดการคั่งของ cytosolic NADH อัตราส่วน NADH/NAD^+ เพิ่มขึ้นซึ่งจะขัดขวางการนำ pyruvate เข้าสู่วัฏจักรเครบส์ (Krebs' cycle) pyruvate จึงเปลี่ยนเป็น lactate โดยใช้เอนไซม์ lactate dehydrogenase (LDH) ได้มากขึ้นเกิดการคั่งของกรดแล็กติกในเลือด⁽¹⁴⁾ ในภาวะที่ไตทำงานได้ปกติ กรดแล็กติกในเลือดที่เกิดขึ้นสามารถขับผ่านอัตราการกรองของไต ท่อไต และออกทางปัสสาวะได้ตามลำดับ ทำให้ไม่เกิดภาวะภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน กล่าวคือยาเมทฟอร์มมีนออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกลูโคสโดยการลดซับสเตรตที่สำคัญ คือ pyruvate และ glycerol ทำให้กระบวนการสร้างกลูโคสจากตับช้าลงและสร้างกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น⁽¹⁶⁾ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มมีน ได้แก่ การขับยาออกจากร่างกายได้น้อยลงเนื่องจากการทำงานของไตลดลง ซึ่งพบได้บ่อยขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุที่ใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของไตและความดันโลหิต การขับกรดแล็กติกได้ลดลงซึ่งพบได้ในภาวะตับทำงานผิดปกติ การสร้างกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะขาดน้ำรุนแรง หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อในกระแสเลือด ช็อค ขาดออกซิเจน และการบริโภคแอลกอฮอล์ปริมาณมาก⁽¹⁷⁾ (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 กลไกการทำงานของเมทฟอร์มินในการยับยั้งการกลูโคสจากตับ (Molecular Mechanisms of Metformin-Induced Inhibition of Hepatic Glucose Output)

ดัดแปลงมาจาก Foretz M et al. *Cell Metab.* 2014;20(6):953-66⁽⁴⁾ และ Hur KY et al. *J Diabetes Investig.* 2015;6(6):600-9⁽¹⁶⁾
 ATF4, activating transcription factor 4; AMPK, AMP-activated protein kinase; cAMP, cyclic AMP; Complex 1, respiratory chain complex 1; DHAP, dihydroxyacetone phosphate; eIF2 α , eukaryotic translation factor 2 α ; FGF21, fibroblast growth factor 21; G3P, glycerol-3-phosphate; cGPD, cytosolic glycerophosphate dehydrogenase; mGPD, mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase; OCT1, organic transporter 1; PKA, protein kinase A; PERK, Protein kinase like endoplasmic reticulum; ROS, reactive oxygen species



รูปที่ 2 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน

ดัดแปลงมาจาก Asif S et al. *Cureus.* 2019;11(4):e4397⁽¹⁸⁾

การเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (MALA) ในภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง (hypovolemia) และไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) ทำให้ระดับยาในร่างกายที่สูงขึ้นส่งผลให้ 1) มีการยับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกลูโคสจากตับ (gluconeogenesis) ขัดขวางการแปลง pyruvate เป็นกลูโคส และ 2) ยับยั้งห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอนของไมโทคอนเดรีย (electron transport chain) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยน pyruvate เป็นกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น

การวินิจฉัยโรค

อาการของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ไม่มีลักษณะเฉพาะ อาการคล้ายกับภาวะเลือดเป็นกรดที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย อ่อนเพลีย น้ำตาลในเลือดต่ำ หายใจหอบเหนื่อย ใจสั่น ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ ระดับความรู้สึกตัวลดลงจนถึงโคม่าได้⁽¹⁹⁻²¹⁾ การวินิจฉัยอาศัยจากประวัติการรับประทานยาเมทฟอร์มิน ร่วมกับตรวจพบภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ซึ่งพิจารณาจากค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของเลือดแดงน้อยกว่า 7.35 หรือไบคาร์บอเนตในเลือดน้อยกว่า 15 มิลลิโมลต่อลิตร ค่าระดับกรดแล็กติกในเลือดมากกว่า 5.0 มิลลิโมลต่อลิตร^(22,23) ผลตรวจวิเคราะห์ไตรโกลีเซอิดพบ High anion gap metabolic acidosis⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ถ้าสามารถตรวจระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดได้ และมีค่ามากกว่า 5 มก./ลิตร ก็จะช่วยสนับสนุนว่าเป็นสาเหตุได้ ถ้าระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดน้อยกว่า 2.5 มก./ลิตร จะมีโอกาสเกิดพิษจากยาด้านน้อยมาก⁽⁸⁾ ส่วนภาวะอื่นๆ ที่ควรวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ภาวะ ketoacidosis จากเบาหวาน หรือ การรับประทานแอลกอฮอล์ การได้รับสารพิษ เช่น methanol, ethylene glycol, toluene, salicylate ยาอื่นๆ ที่ทำให้ภาวะกรดแล็กติกคั่งเช่น linezolid, propofol, isoniazid, ยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), acetaminophen (massive overdose) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ช็อคและตับวาย เป็นต้น^(14,24) จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์การเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ มีความรุนแรงของโรคมามากโดยมีคะแนนสูงจากการประเมินด้วย APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) เริ่มรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) นานกว่า 6 ชั่วโมง และไม่ได้เลือกวิธีบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis)⁽¹¹⁾ ส่วนระดับกรดแล็กติก ความเป็นกรด-ด่างและระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต^(10,25)

การรักษา

ในการดูแลรักษาผู้ป่วยประกอบไปด้วยการรักษาตามอาการ

และ การรักษาภาวะเลือดเป็นกรด การรักษาแบบตามอาการ ได้แก่ การดูแลทางเดินหายใจ สัญญาณชีพ ให้สารน้ำทดแทนอย่างเพียงพอ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถ้าพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ควรให้สารน้ำทดแทนที่มีน้ำตาลเดกซ์โทรสทางหลอดเลือดดำ 0.5-1 กรัมต่อ กิโลกรัม นอกจากนี้ต้องดูแลความผิดปกติของเกล็ดเลือดอื่น ๆ และ ให้การรักษาโรคและปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของภาวะเลือดเป็นกรด⁽²⁶⁾ ส่วนการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดนั้น ประกอบไปด้วย การให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนต ตามข้อบ่งชี้ คือ ถ้าภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง pH น้อยกว่า 7.1 หรือน้อยกว่า 7.2 มีเป้าหมายในการรักษาคือให้ระดับ pH มากกว่า 7.1 หรือมากกว่า 7.3 ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย การใช้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตในการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแล็กติก ยังเป็นที่ถกเถียงกันเพราะอาจเกิดผลเสียเกิดขึ้นกับร่างกาย เช่น ภาวะโซเดียมเกิน ภาวะเลือดเป็นด่างมากเกินไป เกิดการเลื่อนไปทางซ้ายของ hemoglobin dissociation curve ส่งผลทำให้ฮีโมโกลบินปล่อยออกซิเจนได้ยากขึ้น เกิดภาวะผิดปกติของโพแทสเซียม แคลเซียม เพิ่มการผลิตคาร์บอนไดออกไซด์ กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลง และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด หลังได้รับการฉีดโซเดียมไบคาร์บอเนต⁽²⁷⁻²⁹⁾ ดังนั้นการรักษาจึงจำเป็นต้องระมัดระวังอย่างสูง

นอกจากการให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตแล้ว ยังสามารถขจัดยาออกจากร่างกายได้โดยอาศัย Extracorporeal treatments หรือ ECTRs⁽³⁰⁾ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงควรได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต โดยเฉพาะวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เนื่องจากยาเมทฟอร์มินมีโมเลกุลเล็ก น้ำหนักโมเลกุลเพียง 165 ดาลตัน ยาไม่จับกับโปรตีนในเลือด การรักษาวิธีนี้จึงสามารถเร่งขจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกาย และแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดได้ดี⁽³¹⁾ ข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือดมีดังต่อไปนี้ ระดับกรดแล็กติกในเลือดมากกว่า 20 มิลลิโมล/ลิตร ภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง pH น้อยกว่าเท่ากับ 7.0 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนต และการรักษาตามอาการภายใน 2-4 ชั่วโมง การมีภาวะเหล่านี้ร่วมด้วย ได้แก่ ภาวะช็อค ระบบการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (Hemodynamic instability) และจำเป็นต้องใช้ยากระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด (vasopressors) แม้ว่า จะได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดอย่างเพียงพอแล้ว (30 มล./กก.) ภาวะไตวาย ซีรัมครีเอตินินมากกว่า 2 มก./ดล. ในผู้ใหญ่ หรือมากกว่า 1.5 มก./ดล. ในผู้สูงอายุ หรือมากกว่า 2 เท่าของค่าขอบบนของค่าปกติในเด็ก หรือ เป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3b ขึ้นไป (อัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ปัสสาวะออกน้อย (oliguria) หรือไม่มีปัสสาวะ (anuria) ภาวะตับวาย มีการทำงานผิดปกติของตับ โดยมีค่าการแข็งตัวของเลือด (INR) มากกว่า 1.5 และมีกลุ่มอาการผิดปกติทางสมองระดับต่างๆ

จากโรคตับ ระดับความรู้สึกตัวลดลง การเลือกวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ให้พิจารณาจากความเสถียรของระบบการไหลเวียนโลหิต และสัญญาณชีพของผู้ป่วย ถ้าคงที่สามารถเลือกวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบเป็นช่วง (Intermittent hemodialysis) ร่วมกับน้ำยาฟอกเลือดชนิดไบคาร์บอเนต ถ้าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตค่อนข้างต่ำ หรือมีแนวโน้มจะเกิดความไม่เสถียรของระบบไหลเวียนโลหิตระหว่างการฟอกเลือด หรือมีสัญญาณชีพไม่คงที่ สามารถเลือกวิธีฟอกเลือดเป็นช่วงแบบยืดระยะเวลา (Sustained low efficiency hemodialysis, SLED) หรือใช้วิธีบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)⁽³²⁻³⁴⁾

การป้องกัน

เนื่องจากยาเมทฟอร์มินถูกขับแบบไม่เปลี่ยนรูปแบบออกทางไต ดังนั้นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจึงสามารถขับยาออกจากร่างกายได้ลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียง และการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่ง ดังนั้นในการใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวัง และปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไตเมื่อค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45-59 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.มีความเสี่ยงต่อภาวะปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลง และภาวะขาดออกซิเจนในเลือด ชนิดและขนาดของยาที่แนะนำให้ใช้ในช่วงแรก คือ ยาชนิดออกฤทธิ์เร็ว (immediate release) ขนาดเริ่มต้น 500 มก. หรือ 850 มก. วันละครั้ง เพิ่มขนาดยา 500 มก./วัน หรือ 850 มก./วัน ทุก 7 วันจนถึงขนาดสูงสุด ปรับลดขนาดยาตามระดับการทำงานของไตเมื่อค่าอัตราการกรองของไตเท่ากับ 30-44 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ถ้าเป็นยาชนิดออกฤทธิ์ยาว (extended release) พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากระบบทางเดินอาหาร โดยให้เริ่มยาในขนาดครึ่งหนึ่งของปกติ และเพิ่มขนาดยาถึงครึ่งหนึ่งของขนาดยาสูงสุด ห้ามใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ให้ติดตามระดับการทำงานของไตทุก 3-6 เดือน ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และหยุดยาเมทฟอร์มินทันทีเมื่อพบความเสี่ยงต่อภาวะปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลง และภาวะขาดออกซิเจนในเลือด เช่น ภาวะขาดน้ำรุนแรง หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อในกระแสเลือด ช็อค ไตวายเฉียบพลัน แนะนำให้หยุดยาเมทฟอร์มินเป็นเวลา 3 วัน หลังจากการฉีดสารทึบรังสีเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30-60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และเริ่มยาใหม่ได้หลังการติดตามการทำงานของไตแล้วพบว่าไม่ลดลง แนะนำให้หยุดยาเมทฟอร์มินเป็นเวลา 2 วัน ก่อนหรือระหว่างการงดน้ำและอาหารเพื่อทำการผ่าตัดที่ต้องใช้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย (General anesthesia) เนื่องจากอาจนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำและ

การทำงานของไตลดลง⁽³⁵⁻³⁸⁾

บทสรุป

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่มีความรุนแรง มีอัตราการเสียชีวิตสูง ไม่มียาต้านพิษ จึงจำเป็นต้องให้การวินิจฉัย และดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน การดูแลรักษาต้องเป็นแบบบูรณาการ ประกอบไปด้วย การรักษาตามอาการ การรักษาภาวะสมดุลกรด-ด่างและเกลือแร่ การรักษาโรคร่วม และพยายามเร่งส่งตัวผู้ป่วยออกจากห้องฉุกเฉินตามข้อบ่งชี้ การป้องกันสามารถทำได้โดยอาศัยความระมัดระวังการให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไตที่ลดลง นอกจากนี้ยังต้องให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน แนะนำให้หยุดยาทันทีเมื่อมีอาการดังกล่าว และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Hadden DR. Goat's rue - French lilac - Italian fitch - Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: the Edinburgh connection. J R Coll Physicians Edinb. 2005;35(3):258-60.
2. 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;46(Suppl 1):S140-S157.
3. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:191.
4. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. Cell Metab. 2014;20(6):953-66.
5. Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, Sim BM, Disilvio L, Featherbe D, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 1987;36(5):632-40.
6. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. Diabetologia. 2008;51(8):1552-3.
7. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. New England Journal of Medicine. 1996;334(9):574-9.
8. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet. 2011;50(2):81-98.
9. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. Diabetes Obes Metab. 2017;19(4):473-81.

10. Blumenberg A, Benabbas R, Sinert R, Jeng A, Wiener SW. Do Patients Die with or from Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA)? Systematic Review and Meta-analysis of pH and Lactate as Predictors of Mortality in MALA. *J Med Toxicol*. 2020;16(2):222-9.
11. Thammavaranucupt K, Phonyangnok B, Parapiboon W, Wongluechai L, Pichitporn W, Sumrittivanicha J, et al. Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273678.
12. Richy FF, Sabido-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.
13. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
14. Pham AQ, Xu LH, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res*. 2015;4.
15. Hunter RW, Hughey CC, Lantier L, Sundelin EI, Peggie M, Zeqiraj E, et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1-6-bisphosphatase. *Nat Med*. 2018;24(9):1395-406.
16. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig*. 2015;6(6):600-9.
17. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
18. Asif S, Bennett J, Marakkath B. Metformin-associated Lactic Acidosis: An Unexpected Scenario. *Cureus*. 2019;11(4):e4397.
19. Ashraf S, Upreti P, Karki S, Khan M, Nasr R. Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Case Report and Review. *Cureus*. 2022;14(4):e24220.
20. Schadle P, Tschritter O, Kellerer M. Metformin Associated Lactic Acidosis in Clinical Practice - A Case Series. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(11):842-7.
21. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1992;152(11):2333-6.
22. Almirall J, Briculle M, Gonzalez-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2436-8.
23. Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. *Clin Drug Investig*. 2011;31(6):435-8.
24. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(5):274-85.
25. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf*. 1999;20(4):377-84.
26. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia*. 1998;53(7):698-701.
27. Feeney-Stewart F. The sodium bicarbonate controversy. *Dimens Crit Care Nurs*. 1990;9(1):22-8.
28. Cuhaci B, Lee J, Ahmed Z. Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis. *Chest*. 2000;118(3):882-4.
29. Rosival V. Evaluating sodium bicarbonate controversy. *Chest*. 2001;119(5):1622-3.
30. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1716-30.
31. Harding SA, Biary R, Hoffman RS, Su MK, Howland MA. A Pharmacokinetic Analysis of Hemodialysis for Metformin-Associated Lactic Acidosis. *J Med Toxicol*. 2021;17(1):70-4.
32. Correia MS, Horowitz BZ. Continuous extracorporeal clearance in metformin-associated lactic acidosis and metformin-induced lactic acidosis: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(11):1266-76.
33. Deepak V, Neel S, Lohana AC, Tanase A. Metformin-associated Lactic Acidosis Successfully Treated with Continuous Renal Replacement Therapy. *Cureus*. 2019;11(8):e5330.
34. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of Metformin Intoxication Complicated by Lactic Acidosis and Acute Kidney Injury: The Role of Prolonged Intermittent Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):290-6.
35. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med*. 2023;176(3):381-7.
36. Hanna RM, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Metformin in chronic kidney disease: a strong dose of caution. *Kidney Int*. 2020;98(5):1101-5.
37. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ*. 2003;326(7379):4-5.
38. Landewe-Cleuren S, van Zwam WH, de Bruin TW, de Haan M. [Prevention of lactic acidosis due to metformin intoxication in contrast media nephropathy]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;144(40):1903-5.