

รูปแบบของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 ที่มีอัตราการกรองของไตต่าง ๆ

ศุภกร อ่อนงาม

กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลลาดยาว จังหวัดนครสวรรค์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษารูปแบบของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอัตราการกรองของไตต่าง ๆ **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบย้อนหลังเชิงพรรณนาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 ณ โรงพยาบาลลาดยาว จังหวัดนครสวรรค์ การศึกษาเก็บข้อมูลดังนี้ เพศ อายุ โรคร่วม ระดับ creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร และ hemoglobin A1c ขนาดยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน และการเกิดภาวะแลคติกเอซิโตซิส จำนวนครั้งของการนัดตรวจติดตามที่มีการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับการตรวจค่า eGFR มีทั้งหมด 5,480 ครั้งของการนัดตรวจติดตามในผู้ป่วย 2,115 ราย **ผลการวิจัย:** การสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างเหมาะสมกับการทำงานของไตคิดเป็นร้อยละ 87.01 ของจำนวนครั้งในการนัดตรวจติดตามทั้งหมด เมื่อผู้ป่วยมีค่า $eGFR \geq 90$ mL/min/1.73m² (chronic kidney disease หรือ CKD stage 1 ซึ่งแนะนำให้ขนาดยาไม่เกิน 2,550 mg/day) พบว่า มีการสั่งใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมร้อยละ 87.96 เมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR ระหว่าง 60-<90 mL/min/1.73m² (CKD stage 2 ซึ่งแนะนำให้ขนาดยาไม่เกิน 2,550 mg/day) มีการสั่งใช้ขนาดยาที่เหมาะสมร้อยละ 92.44 เมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR ระหว่าง 45-<60 mL/min/1.73m² (CKD stage 3a ซึ่งแนะนำให้ขนาดยาไม่เกิน 2,000 mg/day) มีการสั่งใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมร้อยละ 86.62 เมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR ระหว่าง 30-<45 mL/min/1.73m² (CKD stage 3b ซึ่งแนะนำให้ขนาดยาไม่เกิน 1,000 mg/day) มีการสั่งใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมร้อยละ 64.79 เมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR ระหว่าง 15-<30 mL/min/1.73m² (CKD stage 4 ซึ่งไม่แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาซึ่งเป็นข้อห้ามใช้) พบว่า ยังมีการใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อผู้ป่วยมีค่า $eGFR < 15$ mL/min/1.73m² (CKD stage 5 ซึ่งไม่แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาเพราะเป็นข้อห้ามใช้) พบว่าไม่มีการสั่งใช้ยานี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทั้ง 5 ราย (เหมาะสมร้อยละ 100.00) การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีภาวะแลคติกเอซิโตซิสจำนวน 1 รายใน 1 ครั้งของการนัดตรวจติดตาม **สรุป:** ควรมีการปรับขนาดยาเมทฟอร์มินให้กับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม **คำสำคัญ:** เมทฟอร์มิน แลคติกเอซิโตซิส อัตราการกรองของไต การสั่งใช้ยาเมทฟอร์มิน

รับต้นฉบับ: 20 ก.ย. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 31 ต.ค. 2562, รับลงตีพิมพ์: 9 ธ.ค. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: ศุภกร อ่อนงาม กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลลาดยาว อำเภอลาดยาว จังหวัดนครสวรรค์

E-mail: suphakorn0843@hotmail.com

Prescribing Pattern of Metformin in Type 2 Diabetic Patients with Various Estimated Glomerular Filtration Rates (eGFR)

Suphakorn Onngam

Pharmacy and Health Consumer Protection Department, Ladyao Hospital, Nakhon Sawan

Abstract

Objective: To study prescribing pattern of metformin in type 2 diabetic patients with various estimates glomerular filtration rate (eGFR). **Methods:** The research was a retrospective descriptive study in patients with type 2 diabetes receiving metformin between July 1, 2017 and June 30, 2019 at Lat Yao Hospital, Nakhon Sawan. The study collected the following data: gender, age, comorbidity, creatinine levels, eGFR, fasting blood sugar, hemoglobin A1c, daily dose of metformin and the occurrence of lactic acidosis. Total number of visit with metformin prescribing and the measurement of eGFR was 5,480 in 2,115 patients. **Results:** The prescriptions of metformin with doses appropriate to patients' renal function were accounted for 87.01% of total visits. In patients with $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 1 with recommended dose of not more than 2,550 mg/day), the appropriate dose was prescribed in 87.96% of visits. In patients with eGFR between $60 < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 2 with recommended dose of not more than 2,550 mg/day), the appropriate dose was prescribed in 92.44% of visits. In patients with $\text{eGFR } 45 < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 3A with recommended dose of not more than 2,000 mg/day), the appropriate dose was prescribed in 86.62% of visits. In patients with $\text{eGFR } 30 < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 3b with recommended dose of not more than 1,000 mg/day), the appropriate dose was prescribed in 64.79% of visits. In patients with $\text{eGFR } 15 < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 4 with metformin as contraindication), some of them received metformin. In patients with $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (CKD stage 5 with metformin as contraindication), no metformin were prescribed to all 5 patients in this group (100.00% appropriate). This study found 1 patient with lactic acidosis in 1 visit. **Conclusion:** The dosage of metformin should be adjusted for patients with renal function changes.

Keywords: metformin, lactic acidosis, estimates glomerular filtration rate, metformin prescribing

บทนำ

ยาเมทฟอร์มิน (metformin: M) ถูกค้นพบและนำมาใช้ทางคลินิกในปี พ.ศ. 2500 ยา M อยู่ในกลุ่ม biguanide (1) และใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศสหรัฐอเมริกามานาน เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาถูก มีความปลอดภัยสูง และมีผลดีต่อหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (2) หลังจากรับประทานเข้าสู่ร่างกาย M มีระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดที่เวลา 2.5 ชั่วโมง ยา M จับกับโปรตีนในเลือดไม่มาก M มีปริมาตรการกระจายยา 63 ถึง 276 ลิตร ยา M ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolite) และถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลักประมาณร้อยละ 90 ด้วยกระบวนการ tubular secretion และ glomerular filtration นอกจากนี้ ยา M ถูกกำจัดได้จากการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี hemodialysis หรือ hemofiltration ยา M มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6.5 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และยาวนานขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (3)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา M ที่พบบ่อยมักเกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหาร (ประมาณร้อยละ 5-30 ของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้) เช่น อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย (พบบ่อยกว่าร้อยละ 10) ส่วนภาวะแลคติกเอซิดอซิส หรือ metformin-associated lactic acidosis (MALA) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยกว่าร้อยละ 1 แต่รุนแรงมาก โดยมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30-50 (3-5)

Florent และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้ใช้ยา M 77,601 ราย พบอุบัติการณ์การเกิด MALA ที่ 10.37 ราย [95% CI 7.22–14.42] ต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา M (6) นอกจากนี้ยังพบว่า ส่วนใหญ่อุบัติการณ์การเกิด MALA มักน้อยกว่า 10 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา M (7) ในระยะหลังมีรายงานเพิ่มมากขึ้นถึง 47-57 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา M (8,17) อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ที่แท้จริงของภาวะ MALA นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด เพราะมักทราบการเกิดจากการรายงานตามความสมัครใจ หรือจากประสบการณ์ของผู้ให้การรักษา รวมถึงการตระหนักถึงอาการไม่พึงประสงค์ในการใช้ยา อุบัติการณ์ที่ประเมินไว้ที่ผ่านมาจึงอาจต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากบางครั้งอาจสับสนกับภาวะอื่น ๆ เช่น ketoacidosis และอัตราที่พบบ่อยขึ้นอยู่กับแหล่งรายงานอุบัติการณ์ด้วยเช่นกัน (4, 7, 8)

นอกจากนี้ Florent และคณะยังพบว่า อุบัติการณ์ของ MALA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อได้มีการทำงานลดลง โดยเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตอยู่ในระยะสุดท้าย จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ MALA 4-5 เท่าเมื่อเทียบกับการทำงานของไตในระดับปกติ (6) ในปัจจุบันยังไม่มี การทดลองเชิงสุ่มทางคลินิกที่ทดสอบความปลอดภัยของการใช้ยา M หรือขนาดยา M ที่จำเพาะในแต่ละระดับของอัตราการกรองของไต (estimates glomerular filtration rate: eGFR) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (2)

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MALA เกิดจากการที่ไตของผู้ป่วยทำงานลดลง ความชุกของการเกิดโรคไตเรื้อรังคือ ร้อยละ 40 ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีการดำเนินโรคเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease: ESRD) (11) ส่งผลให้มีการคั่งของยา M มากขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดเท่าเดิม ดังนั้นในปี พ.ศ. 2559 (ค.ศ. 2016) องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) จึงได้ปรับปรุงคำแนะนำการใช้ยา M ใหม่คำเตือนก่อนหน้านี้ คือ ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยเพศชายที่มีค่า serum creatinine หรือ Scr > 1.5 mg/dL และเพศหญิงที่มีค่า Scr > 1.4 mg/dL โดยได้เปลี่ยนคำแนะนำใหม่ตามระดับ eGFR ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ดังนี้ (10) 1. ผู้ป่วยที่มี eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² สามารถใช้ยาได้อย่างปลอดภัย โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ต้องมีการตรวจติดตามการใช้ยาอย่างต่อเนื่องทุกปี ทั้งนี้ไม่ควรใช้ยาเกินขนาดยาสูงสุดต่อวัน คือ 2,550 mg 2. ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ระหว่าง 45-60 mL/min/1.73 m² สามารถใช้ยาต่อได้ แต่ต้องมีการตรวจการทำงานของไตเป็นระยะทุก 3-6 เดือน แต่ไม่ได้แนะนำขนาดยา M ที่จำเพาะไว้ 3. ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ระหว่าง 30-45 mL/min/1.73 m² นั้น ไม่ควรเริ่มยา M ในผู้ป่วยรายใหม่ที่อยู่ในกลุ่มนี้ แต่ในผู้ป่วยที่ใช้ยาอยู่แล้วในปัจจุบัน สามารถใช้ยาต่อได้ แต่ควรลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ทั้งนี้ไม่ได้แนะนำขนาดยา M ที่จำเพาะไว้ นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจการทำงานของไตทุก 3 เดือน และ 4. ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <30 mL/min/1.73m² M เป็นข้อห้ามใช้

คำแนะนำข้างต้นสอดคล้องกับแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวาน ปี ค.ศ. 2018 โดยสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาที่ให้คำแนะนำว่า ไม่ควรใช้ยา M เมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR <30 mL/min/1.73m² และขนาดยารวมต่อวันไม่ควรเกิน 2,550 mg/day โดยไม่มี

คำแนะนำขนาดยาจำเพาะว่าในช่วง eGFR ระหว่าง 30-60 mL/min/1.73m² ควรใช้ยาในขนาดเท่าไรต่อวัน (18)

สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยได้ให้คำแนะนำดังนี้ (11) กรณีมีค่า eGFR ระหว่าง 30-45 mL/min/1.73 m² สามารถใช้ยา M ได้ไม่เกิน 1,000 mg/day และติดตามควร eGFR ทุก 3-6 เดือน ในกรณีผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <30 mL/min/1.73m² เป็นข้อห้ามใช้ยา M ทั้งนี้ไม่ได้แนะนำขนาดยา M ที่จำเพาะเมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR ระหว่าง 45-60 mL/min/1.73m²

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นในปัจจุบันที่สนับสนุนให้มีการปรับขนาดยา M ลงเมื่อผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตลดลง เช่น การศึกษาของ Talha ซึ่งได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการใช้ยา M ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เป็นโรคไตร่วมด้วย (12) พบว่า มีหลักฐานเกี่ยวกับความปลอดภัยเมื่อใช้ยา M ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <30 mL/min/1.73m² ทำให้ในหลายประเทศได้ประกาศข้อห้ามใช้ (contraindication) ยา M ในผู้ป่วยที่มี eGFR <30 mL/min/1.73m² เช่น ในประเทศออสเตรเลียถ้าผู้ป่วยมีค่า eGFR <30 mL/min/1.73m² ถือว่าเป็นข้อห้ามใช้และสามารถใช้ยาได้ด้วยความปลอดภัยเมื่อ eGFR อยู่ระหว่าง 30-45 mL/min/1.73m² ประเทศแคนาดาได้ออกแนวทางในการรักษาล้างกันและแนะนำให้ลดขนาดยา M ลงเมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR 30-59 mL/min/1.73m² สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาและสมาคมศึกษาโรคเบาหวานแห่งยุโรปก็ได้ร่วมกันออกแนวทางในการใช้ยา M ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน กล่าวคือ ถ้าผู้ป่วยมีค่า eGFR <30 mL/min/1.73m² ถือว่าเป็นข้อห้ามใช้และเมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR อยู่ระหว่าง 30-45 mL/min/1.73m² ควรลดขนาดยาร่วมกับตรวจติดตามค่า eGFR เป็นระยะ และควรหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำและภาวะออกซิเจนในเลือดน้อย

อย่างไรก็ตาม European Medicines Agency และ Advisory Board of European Renal Best Practice ให้คำแนะนำว่าสามารถใช้ยา M ได้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <30 mL/min/1.73 m² โดยแนะนำให้ปรับขนาดยาตามการเปลี่ยนแปลงของไต แต่ไม่มีขนาดยาที่จำเพาะที่แนะนำ (13, 14) KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) แนะนำว่าควรทบทวนขนาดยา M เมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR 30-44 mL/min/1.73 m² (15) ถึงอย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะมีการกำหนดระดับ cut-off ที่ eGFR <30 mL/min/1.73m² แต่จากการศึกษาของ Mani (16) ใน

ประเทศอินเดียที่มีการใช้ยา M ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 มากกว่า 1,000 ราย ยังไม่มีรายงานการเกิดภาวะ MALA

ในปัจจุบัน ยังไม่มีการทดลองเชิงสุ่ม (randomized controlled trial: RCT) ที่ทดสอบว่า ยา M มีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตที่เสื่อมเล็กน้อยถึงปานกลาง หากมีการศึกษาดังกล่าวจะทำให้มีข้อมูลสำหรับสร้างแนวทางในการรักษาได้ดียิ่งขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากภาวะ MALA นั้นพบน้อยมาก การศึกษาแบบ RCTs จึงต้องการขนาดตัวอย่างหลายแสนคนและใช้เวลาทำการศึกษานานปี ซึ่งเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก สำหรับหลักฐานที่มีอยู่ ณ ปัจจุบันยังไม่เอื้อต่อการวิเคราะห์หือภิมาน (meta-analysis) เพื่อหาข้อสรุป (2) ทำให้หน่วยงานต่าง ๆ ที่ออกแนวทางในการใช้ยา M ไม่มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกเพื่อสนับสนุนการกำหนดขนาดยาในแต่ละระดับการทำงานของไต

จากเหตุผลดังกล่าว Inzucchi และคณะ (2) จึงได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic analysis) เพื่อหาขนาดของยา M เพื่อใช้เป็นแนวทางในการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ตารางที่ 1) แต่ข้อสรุปที่ได้ยังไม่ผ่านการประเมินผลในการศึกษาทางคลินิก แนวทางที่ได้อาจได้ผลดีในกลุ่มเฉพาะ เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมซับซ้อน เป็นต้น การกำหนดขนาดยาในลักษณะนี้ ยังไม่มีการประกาศออกเป็นแนวทางการใช้ยาในสหรัฐอเมริกา ประกอบกับในปัจจุบันนี้มีการใช้ยา M มากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมากขึ้นเนื่องจากมีผลดีต่อหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ทำให้ต้องมีแนวทางในการประเมินขนาดยาและการติดตามผู้ป่วยอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันภาวะ MALA

คำแนะนำของ USFDA ที่ผ่านมาประกอบกับแนวเวชปฏิบัติในการรักษาโรคเบาหวานทั้งของในประเทศไทยและต่างประเทศยังมีข้อบกพร่องบางประการ ที่ไม่ได้ให้คำแนะนำขนาดของยา M จำเพาะตามอัตราการกรองของไตในแต่ละระดับ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่ามีความโน้มเอียงของการเกิด MALA สูงขึ้น ประกอบกับยังไม่มีแนวทางในการกำหนดขนาดยาที่ใช้ในโรงพยาบาลอย่างเป็นเอกฉันท์ ทำให้สหวิชาชีพมีความเข้าใจไม่ตรงกันในเรื่องความเหมาะสมของขนาดยา M ในแต่ละระดับการกรองของไต ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงในการใช้ยาเกินขนาด นำไปสู่การเกิดภาวะ MALA ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตสูง นอกจากนี้ในการวินิจฉัย

ตารางที่ 1. วิธีการที่อาจเป็นไปได้ในการกำหนดขนาดยา M ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (2)

ระดับของโรคไต	eGFR (mL/min/1.73m ²)	ขนาดยา M สูงสุดที่ควรได้รับต่อวัน (mg/day)	คำแนะนำอื่น ๆ
1	≥90	2,550	-
2	60-<90	2,550	-
3A	45-<60	2,000	ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเมื่อการทำงานของไตเริ่มไม่เสถียร และควรพิจารณาการติดตามการทำงานของไตเป็นระยะ
3B	30-<45	1,000 ¹	ไม่ควรเริ่มยา M ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตในระดับนี้ แต่ผู้ป่วยที่เคยใช้ยาอยู่แล้ว สามารถใช้ยาต่อได้ แต่ควรติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเมื่อการทำงานของไตไม่เสถียร
4	15-<30	ไม่ควรใช้ ^{1,2}	-
5	<15	ไม่ควรใช้ ^{1,2}	-

1: สอดคล้องกับคำแนะนำของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย

2: สอดคล้องกับคำแนะนำของ USFDA และสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา

ภาวะ MALA หากสหวิชาชีพไม่ตระหนักถึงโอกาสเกิดอาการนี้ อาจทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานได้ เนื่องจากอาการแสดงทางคลินิกของภาวะนี้อาจคล้ายภาวะอื่น ๆ เช่น severe metabolic acidosis, ketoacidosis หรือแม้กระทั่งภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นต้น จากปัญหาดังกล่าวทำให้มีการศึกษาในโรงพยาบาลลาตเวียว่า การสั่งใช้ยา M มีความเหมาะสมกับอัตราการกรองของไต โดยประยุกต์ใช้แนวทางการกำหนดขนาดยาของ Inzucchi และคณะ (2) ดังตารางที่ 1 ร่วมกับคำแนะนำของ USFDA สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา และสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ข้อมูลที่ได้สามารถนำไปเป็นแนวทางในการป้องกันภาวะ MALA ในโรงพยาบาลลาตเวีย และป้องกันการใช้นาฬิกาเกินความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อีกทั้งยังเป็นข้อมูลให้สหวิชาชีพเข้าใจตรงกันในการกำหนดขนาดยาให้ผู้ป่วย และสอดคล้องกับโครงการใช้ยาอย่างสมเหตุผลผลที่รณรงค์โดยกระทรวงสาธารณสุขตามตัวชี้วัดที่สำคัญคือ ไม่ควรยา M เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง (eGFR <30 mL/min/1.73m²)

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัยและตัวอย่าง

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา เกณฑ์การคัดเลือก คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (โดยมี

รหัส ICD-10 คือ E11) ที่ได้รับยา M จากโรงพยาบาลลาตเวีย จังหวัดนครสวรรค์ และได้รับการตรวจค่า eGFR ทุกครั้งที่มาตามนัดตรวจติดตามระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 เกณฑ์การคัดออก คือผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจค่า eGFR

ขนาดตัวอย่างที่ต้องการ คือ อย่างน้อย 144 ราย จากสูตรการคำนวณสำหรับการประมาณค่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ MALA ในประชากรกลุ่มเดียว (19) โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95 ระดับความแม่นยำมีความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 5 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ MALA จากการศึกษาขนาดใหญ่ของ Florent และคณะ(6) เท่ากับ 10.37 การศึกษานี้มีตัวอย่างทั้งหมด 2,115 รายซึ่งมีจำนวนการนัดตรวจติดตาม (visit) 5,480 ครั้ง

เครื่องมือและการเก็บข้อมูล

การศึกษาเก็บข้อมูล HN, AN เพศ อายุ โรคร่วม SCr, eGFR, FBS, HbA1c ขนาดยา M ที่ได้รับต่อวัน การเกิด MALA และระดับ eGFR ตามการศึกษาของ Inzucchi และคณะ (2) (ตารางที่ 1) ผู้วิจัยออกแบบการนำเข้าข้อมูลและดำเนินการป้องกันความผิดพลาดในการเก็บข้อมูล ดังนี้ (20) กำหนดให้ทุกช่องของข้อมูลในแบบฟอร์ม google form เป็นข้อมูล "จำเป็น" โดยมีเครื่องหมายดอกจันสีแดงกำกับ ถ้าไม่กรอกข้อมูลจำเป็นจะไม่สามารถกดส่งข้อมูลได้ ข้อมูล HN, AN อายุ SCr, FBS, HbA1c, eGFR, ขนาดยา M ที่ได้รับต่อวัน ถูกกำหนดให้ตอบเป็นตัวเลขเท่านั้น

ข้อมูลที่ได้ทั้งหมดถูกดึงจากโปรแกรม Hospital OS ของโรงพยาบาลที่ใช้ในการตรวจรักษาผู้ป่วย โดยเมื่อกรอกเลข HN หรือ AN ลงไปในโปรแกรม จะสามารถย้อนดูประวัติการรักษาของผู้ป่วยได้ทั้งหมด และมีข้อมูลครบถ้วนเนื่องจากทางโรงพยาบาลได้ใช้ระบบ paperless เช่น อาการ อาการแสดง สัญญาณชีพ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ รายการยาและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น

โรงพยาบาลใช้วิธี enzymatic method ในการตรวจค่า SCr และรายงานค่า eGFR ที่คำนวณด้วยสมการ CKD-EPI ซึ่งเป็นสมการที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้สำหรับทุกโรงพยาบาลในประเทศไทย

การวิเคราะห์ข้อมูล

เนื่องจากผู้ป่วย 1 รายอาจมาโรงพยาบาลได้หลายครั้งใน 1 ปี และอาจมีการสั่งตรวจค่า eGFR หรือผลตรวจอื่น ๆ ทางห้องปฏิบัติการหลายครั้ง ทำให้ใน 1 ปี ผู้ป่วยอาจมีค่า eGFR หลายค่า และมีโอกาสได้รับการปรับขนาดยา M ได้ตามระดับ eGFR ของผู้ป่วยที่พบในแต่ละครั้ง ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสใช้ขนาดยา M หลายขนาดใน 1 ปีเช่นกัน นอกจากนี้เมื่อค่า eGFR เปลี่ยนระยะของโรคไตของผู้ป่วยก็

เปลี่ยนตาม ดังนั้น ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ข้อมูลโดยมีหน่วยการวิเคราะห์ คือ การนัดตรวจติดตามที่ผู้ป่วยได้รับ M ร่วมกับการสั่งตรวจค่า eGFR ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยถูกรวบรวมโดยการใช้สถิติเชิงพรรณนา อัตราอุบัติการณ์ของภาวะ MALA จำนวนโดยมีหน่วยเป็น ต่อ 100,000 รายต่อปี เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ได้ การคำนวณได้คัดออกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ ketoacidosis หรือ severe metabolic acidosis

ผลการวิจัย

ตัวอย่างในการศึกษานี้มีผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยา M ทั้งหมด 2,115 รายจากทั้งหมด 5,480 ครั้งของการนัดตรวจติดตาม ตัวอย่างเป็นเพศหญิงในร้อยละ 69.30 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 61 ปี ร้อยละ 54.99 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด โรคร่วมที่พบความถี่สูงสุด 3 ลำดับแรก คือ โรคไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 80.96 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด) โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 79.06) และโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 (ร้อยละ 42.44) ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยมีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 90, 60- <90, 45- <60, 30- <45, 15- <30 และ <15 mL/min/1.73 m²

ตารางที่ 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้ยา M

ข้อมูล	จำนวนครั้งของการติดตาม	ร้อยละของจำนวนครั้ง
การนัดตรวจติดตามทั้งหมด (จำนวนผู้ป่วย)	5,480 ครั้ง (2,115 คน)	
เพศ		
ชาย	1,682	30.70
หญิง	3,798	69.30
อายุ (ปี): เฉลี่ย 62±12 ปี		
<50	961	17.53
51-60	1,506	27.48
>61	3,013	54.99
โรคร่วม		
โรคไขมันในเลือดสูง	4,437	80.96
โรคความดันโลหิตสูง	4,333	79.06
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 1	2,326	42.44
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 2	1,957	35.71
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a และ 3b	1,157	21.11
อื่น ๆ	1,026	18.70

ตารางที่ 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ใช้อยา M (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนครั้งของการติดตาม	ร้อยละของจำนวนครั้ง
eGFR (mL/min/1.73m ²)		
≥90 (CKD stage 1)	2,326	42.44
60-<90 (CKD stage 2)	1,957	35.71
45-<60 (CKD stage 3A)	748	13.65
30-<45 (CKD stage 3B)	409	7.46
15-<30 (CKD stage 4)	40	0.73
<15 (CKD stage 5)	0.00	0.00
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด
Scr (mg/dL)	0.88±0.30	0.32- 2.22
FBS (mg%)	150±67	55-543
HbA1c	6.5±1.9	4.8-16.9
ขนาดยา metformin (mg/day)	1,500±750	250-3,000

จำนวนร้อยละ 42.44, 35.71, 13.65, 7.46, 0.73 และ 0 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด ตามลำดับ ทั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 รายใดใช้อยา M ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย Scr 0.88±0.30 mg/dL ค่าเฉลี่ย FBS 150±67 mg% ค่าเฉลี่ย HbA1c 6.5±1.9 และตัวอย่างได้รับยา M เฉลี่ย 1,500±750 mg/day ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 2

จากตารางที่ 3 เมื่อใช้คำแนะนำของ USFDA (2), Inzucchi และคณะ (10) และสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย (11) ดังแสดงในตารางที่ 1 เป็นเกณฑ์ในการตัดสินใจขนาดยา M ที่เหมาะสม พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ≥90, 60-<90, 45-<60, 30-<45, 15-<30 และ <15 mL/min/1.73m² ได้รับขนาดยาที่เหมาะสมตามคำแนะนำ จำนวนร้อยละ 87.96, 92.44, 86.63, 64.79, 0 และ 100 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด ผู้ป่วยมีค่า eGFR 15-<30 mL/min/1.73m² ไม่ควรใช้อยา M เพราะเป็นข้อห้ามใช้ แต่พบการใช้อยา M ทุกครั้ง (ทั้ง 40 ครั้ง) ของการนัดตรวจติดตาม ซึ่งมีการใช้ยาตั้งแต่ขนาด 250-2,000 mg/day จากตารางที่ 3 ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <15 mL/min/1.73m² ไม่มีผู้ใดที่ได้รับยา M เลย ผลการศึกษาโดยภาพรวมพบว่าการสั่งใช้อยา M เหมาะสมกับค่าการทำงานของไตร้อยละ 87.01 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด 5,480 ครั้ง

จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเพศชายที่มีค่า SCr > 1.5 mg/dL ยังคงใช้อยา M อยู่ 121 ครั้งของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด 1,682 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 2.21 ผู้ป่วยเพศหญิงที่มีค่า SCr > 1.4 mg/dL และยังคงใช้อยา M อยู่มี

จำนวน 176 ครั้งของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด 3,798 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 3.21 ในภาพรวมผู้ป่วยที่ยังมีการใช้อยา M เมื่อถึงเกณฑ์จุดตัดของ SCr นั้นมีทั้งหมด 297 ครั้งของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด 5,480 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 5.42 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด

จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MALA 1 ราย ใน 1 ครั้งของการนัดตรวจติดตาม คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ 33.61 รายต่อ 100,000 ครั้งของการนัดตรวจติดตาม-ปี ที่ได้รับยา M หรือคิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ 78.93 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปี ที่ได้รับยา M (จำนวนการนัดตรวจติดตามกลางปีของผู้ที่ใช้อยา M เท่ากับ 2,975 ครั้ง ประชากรกลางปีของผู้ที่ใช้อยา M เท่ากับ 1,267 ราย) ผู้ป่วยรายนี้ใช้อยา M มาเป็นเวลา 4 ปี และพบว่าขนาดยาที่ใช้ล่าสุด คือ 2,000 mg/day โดยมีผลตรวจทางปฏิบัติการก่อนหน้า 1 ครั้งที่มาตามนัดตรวจติดตามครั้งก่อน ดังนี้ Scr: 2.01 mg/dL และ eGFR: 28.59 mL/min/1.73m² ประวัติการรับยาร่วม ณ ปัจจุบัน คือ folic acid, furosemide, propranolol, ferrous fumarate, glipizide และ sodamint ซึ่งไม่มีอันตรกิริยากับยา M ผู้ป่วยไม่มีประวัติรับประทานอาหารเสริม ยาชุด หรือยาสมุนไพร

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ณ วันแรกรับผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาล ซึ่งแพทย์วินิจฉัยว่ามีภาวะ MALA มีดังนี้ SCr: 2.12 mg/dL, eGFR: 17.52 mL/min/1.73m², serum lactate: 12.5 mmol/L ครั้งแรก และทำการตรวจซ้ำครั้งที่สองได้ 9.0 mmol/L, arterial pH: 7.24, serum ketone:

negative, WBC: 10,430 cell/cumm, การเพาะเชื้อจากเลือดไม่พบเชื้อใน 5 วันทั้งสองขวดที่ทดสอบ โดยพบว่าผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยชักนำ คือ CKD stage 4

การอภิปรายผล

ลักษณะของตัวอย่างในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต (21) ที่พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่

ตารางที่ 3. ขนาดยา M ที่ผู้ป่วยได้รับจำแนกตามอัตราการกรองของไต (eGFR)

ระดับของโรคไต	ระดับ eGFR (mL/min/1.73m ²)	ขนาดยา M (mg/day)	จำนวนครั้งของการตรวจติดตาม	ร้อยละ
1	≥90	250	12	0.22
		500	353	6.44
		750	4	0.07
		850	4	0.07
		1,000	604	11.02
		1,500	288	5.26
		1,700	20	0.36
		2,000	685	12.5
		2,500	64	1.17
		2,550	12	0.22
		3,000	280	5.11
ขนาดยาค่าเฉลี่ย 1,522.72 mg/day				
2	60-<90	250	24	0.44
		500	300	5.47
		1,000	561	10.24
		1,500	284	5.18
		1,700	8	0.15
		2,000	504	9.2
		2,500	104	1.9
		2,550	24	0.44
		3,000	148	2.7
ขนาดยาค่าเฉลี่ย 1,483.44 mg/day				
3A	45-<60	250	8	0.15
		500	104	1.9
		750	4	0.07
		1,000	188	3.43
		1,500	144	2.63
		1,700	8	0.15
		2,000	192	3.5
		2,500	32	0.58
		2,550	8	0.15
		3,000	60	1.09
ขนาดยาค่าเฉลี่ย 1,522.72 mg/day				

ตารางที่ 3. ขนาดยา M ที่ผู้ป่วยได้รับจำแนกตามอัตราการกรองของไต (eGFR) (ต่อ)

ระดับของโรคไต	ระดับ eGFR (mL/min/1.73m ²)	ขนาดยา M (mg/day)	จำนวนครั้งของการตรวจติดตาม	ร้อยละ
3B	30-<45	250	28	0.51
		500	100	1.82
		750	4	0.07
		1,000	133	2.43
		1,500	40	0.73
		1,700	4	0.07
		2,000	80	1.46
		3,000	20	0.36
ขนาดยาค่าเฉลี่ย 1,173.10 mg/day				
4	15-<30	250	8	0.15
		500	8	0.15
		1,000	12	0.22
		1,500	4	0.07
		2,000	8	0.15
ขนาดยาค่าเฉลี่ย 1,000.00 mg/day				
5	<15	0	0	0.00

เป็นเพศหญิงมีอายุมากกว่า 60 ปี และมีค่า eGFR ≥ 45 mL/min/1.73m² มากกว่าร้อยละ 90 และมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดยาสูงสุดต่อวันที่ 3,000 mg/day ร้อยละ 9.26

การศึกษานี้พบว่า ขนาดยา M ที่ผู้ป่วยได้รับมีแนวโน้มที่ลดลงตามระดับของค่า eGFR ที่ลดลง โดยพบว่าเมื่อระดับ eGFR ของผู้ป่วย คือ ≥ 90 , 60-<90, 45-<60, 30-<45, 15-<30 และ <15 mL/min/1.73m² ค่าเฉลี่ยขนาดยา M ต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 1,572.01, 1,483.44, 1,522.72, 1,173.10, 1,000 และ 0 mg/day ตามลำดับ เมื่อระดับ eGFR <15 mL/min/1.73m² ไม่มีผู้ป่วยรายใดใช้ยา M เลย สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต (21) ที่พบว่า ผู้ป่วยได้รับขนาดยา M ที่ลดลงตามระดับการทำงานของไต กล่าวคือโรคไตเรื้อรังระยะ 3b (eGFR 30-<45 mL/min/1.73m²) ได้รับขนาดยาเฉลี่ย 1,930.8 mg/day ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 4 และ 5 (eGFR <30 mL/min/1.73m²) ได้รับขนาดยาเฉลี่ย 1,609.4 mg/day การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดสูงสุดในแต่ละระดับการทำงานของไตเป็นจำนวนมากเช่นกัน การไม่ปรับขนาดการใช้ยา M เมื่อระดับการทำงานของไตเปลี่ยนแปลงไป อาจมีสาเหตุหลายประการ เช่น ความ

เชี่ยวชาญเฉพาะด้านของแพทย์ ประสบการณ์ในการทำงาน (21) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อ MALA อุบัติการณ์การเกิด MALA เพิ่มขึ้นเมื่อ eGFR ลดลง (10, 22, 23) แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาในครั้งนี้พบว่า ขนาดยา M เฉลี่ยต่อวันที่ผู้ป่วยได้รับน้อยกว่าเมื่อเทียบกับระดับ eGFR ที่เท่ากันกับการศึกษาก่อนหน้า (21) ปัจจัยอย่างหนึ่งที่สำคัญส่งผลต่อการปรับขนาดยา ได้แก่ การตระหนักถึงความปลอดภัยในการใช้ยาของแพทย์และเภสัชกรที่มากขึ้น อันเกี่ยวเนื่องมาจากการดำเนินโครงการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลซึ่งมีแนวทางปฏิบัติในการใช้ยา M ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของกระทรวงสาธารณสุข ทำให้มีการคัดกรองขนาดยาก่อนจ่ายให้ผู้ป่วยโดยเภสัชกร ทำให้มีแนวโน้มในการใช้ยาเหมาะสมกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่ละระดับมากขึ้น เห็นได้จากขนาดยาเฉลี่ยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3b 4 และ 5 ในการศึกษานี้มีแนวโน้มน้อยกว่าของการศึกษาก่อนหน้า (21)

ผู้ป่วยร้อยละ 5.42 มีการใช้ยา M อยู่เมื่อ SCr ถึงเกณฑ์การหยุดยา โดยผู้ป่วยเพศชายที่มีค่า SCr >1.5 mg/dL แต่ยังมีการใช้ยา M คิดเป็นร้อยละ 2.21 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมดในเพศชาย เพศหญิงที่มีค่า SCr >1.4 mg/dL และยังมีการใช้ยา M คิดเป็นร้อยละ 3.21 ของการ

นัดตรวจติดตามทั้งหมด ในเพศหญิง ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในอดีต (24) ที่พบว่าร้อยละ 19.3 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา M มีข้อห้ามใช้ยาอย่างน้อย 1 ข้อ และข้อห้ามใช้เหล่านี้มีสาเหตุมาจากการเสื่อมลงของไตถึงร้อยละ 78

จากการนัดตรวจติดตามทั้งหมด 5,480 ครั้งใน 2 ปี พบว่ามีรายงานการเกิด MALA 1 รายใน 1 ครั้งของการนัดตรวจติดตาม ซึ่งผ่านการประเมินและวินิจฉัย MALA โดยอายุรแพทย์ อาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้ากันได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย MALA คือ มีอาการคลื่นไส้ หายใจหอบลึก อึดท้อง มีประวัติใช้ยา M ขนาด 2,000 มก. ต่อวัน มีค่า arterial pH<7.35 และ plasma lactate > 5.0 mmol/L (25, 26) ผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยชักนำ คือ โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 (ค่า eGFR <30 mL/min/1.73m²) ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ M ตามคำแนะนำของ USFDA และสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย เพราะจะเกิดการคั่งของยา M ในร่างกายมากเกินไปเนื่องจากยา M ถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลักมากกว่าร้อยละ 90 การศึกษาในอดีต (28) พบว่า ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและการได้รับยา M ในขนาดสูงมากกว่า 2 กรัมต่อวัน ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ MALA จึงเป็นเหตุผลที่ต้องมีการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และควรปรับขนาดยาเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตอยู่ในระดับที่น้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับผลการศึกษาในอดีต (25) ที่พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic (lactic acid) acidosis มากที่สุด คือ การทำงานของไตลดลงมากถึงร้อยละ 91.93 และร้อยละ 22-94 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา M นั้นมักมีข้อห้ามใช้ยาร่วมด้วย (17)

การศึกษานี้พบอัตราอุบัติการณ์ของ MALA 33.61 ราย ต่อ 100,000 ครั้งของการนัดตรวจติดตาม-ปีที่ได้รับยา M หรือ คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ 78.93 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปี ที่ได้รับยา M ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ van Berlo-van de Laar และคณะ (17) ในประเทศเนเธอร์แลนด์ ในปี ค.ศ.2011 ที่รายงานว่า อัตราอุบัติการณ์โดยเฉลี่ยที่พบจากการศึกษาในอดีตก่อนหน้า คือ 3-9 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา แต่การศึกษาของเขา (17) พบ 47 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา ซึ่งสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ 5-16 เท่า อุบัติการณ์ที่ประเมินได้อาจต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจาก MALA อาจถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็นภาวะอื่น ๆ เช่น ketoacidosis หรือ severe metabolic acidosis และมีแนวโน้มการพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในอนาคต ภาวะ MALA

นั้นมียอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30- 50 (8) นอกจากนี้ การศึกษาในปี พ.ศ. 2551 (1) รายงานการเกิด MALA จำนวน 4 รายในช่วง 3 เดือน การศึกษาในอดีต (27) ในปี พ.ศ. 2551 พบผู้ป่วยที่ถูกส่งมายังห้องไตเทียม จำนวน 8 ราย ในระยะเวลา 2 ปี (เฉลี่ย 4 ราย/ปี) และการศึกษาเกี่ยวกับการเกิด MALA ในโรงพยาบาลนครพนม (25) พบว่ามีผู้ป่วยถูกวินิจฉัยด้วยภาวะ MALA จำนวน 62 ราย ในระยะเวลาเพียง 4 ปี (เฉลี่ย 15.5 รายต่อปี) แต่การศึกษาครั้งนี้พบภาวะ MALA เพียง 1 รายในระยะเวลา 2 ปี เมื่อเทียบกับการศึกษาดังกล่าวที่ผ่านมา

อุบัติการณ์ของ MALA ในการศึกษาครั้งนี้ คือ 78.93 ราย ต่อ 100,000 ราย-ปี ซึ่งสูงกว่าที่พบในรายงานก่อนหน้านี้ประมาณ 7 เท่า ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่โรงพยาบาลสามารถตรวจหาค่า arterial blood gas, serum lactate และ serum ketone ได้เอง ทำให้มีความพร้อมในการวินิจฉัย MALA ซึ่งโรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ไม่สามารถตรวจได้เอง โดยเฉพาะ serum lactate ซึ่งต้องส่งตัวอย่างไปตรวจนอกโรงพยาบาลทำให้โอกาสในการพบหลักฐานเพื่อวินิจฉัยภาวะนี้น้อยลง ส่งผลให้การรายงานอุบัติการณ์น้อยลงตามไปด้วย สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่สามารถตรวจจับภาวะ MALA ได้เร็วซึ่งมีการรายงานการเกิด MALA จำนวน 4 รายในช่วง 3 เดือน (1) เนื่องมาจากโรงพยาบาลมีความพร้อมทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการตระหนักถึงภาวะ MALA ของแพทย์มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยา M การคัดกรองที่มีประสิทธิภาพเมื่อผู้ป่วยมีอาการเข้ากันได้กับภาวะ MALA ทำให้สามารถวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็วและไม่สับสนกับภาวะอื่น เช่น ketoacidosis หรือ severe metabolic acidosis ทำให้ค้นพบผู้ป่วยง่ายขึ้น ส่งผลให้รักษาผู้ป่วยได้ทันทั่วทั้งที่และลดอัตราการตายได้

ปัจจัยที่ทำให้การรายงานอุบัติการณ์การเกิด MALA น้อยในอดีตนั้น มาจากการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะ severe metabolic acidosis ซึ่งมีอาการและอาการแสดงไม่จำเพาะ การวินิจฉัยภาวะ MALA ทำได้ยากและมักวินิจฉัยได้เมื่อผู้ป่วยมีอาการมากแล้ว (1) ความไม่พร้อมทางห้องตรวจปฏิบัติการทำให้ต้องมีการวินิจฉัยโดยอ้อมจากประวัติการได้รับยา M (27) ซึ่งหากวินิจฉัยได้รวดเร็วและมีประสิทธิภาพจะช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงเนื่องจากความรุนแรงไม่ขึ้นกับขนาดยาแต่ขึ้นกับความรุนแรงของอาการ (25)

แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศตุรกี (30) ในปี ค.ศ. 2016 พบว่า ระดับ serum lactate ไม่แตกต่างกันในขณะที่ผู้ป่วยกำลังใช้ยา M เมื่อเทียบกับระดับหลังหยุดยา M ในการศึกษาดังกล่าวไม่มีผู้ป่วยเกิดภาวะ MALA ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะ MALA และทำให้เชื่อว่ายา M นั้นปลอดภัยและไม่ทำให้เกิดภาวะ MALA ในหลายกรณี การศึกษาในประเทศเกาหลี (31) ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2017 พบว่า ระดับ serum lactate ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยา M และพบว่าความชุกของภาวะ hyperlactatemia และ lactic acidosis ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้และไม่ใช้ยา M ก็ไม่แตกต่างกัน โดยผลการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <60 mL/min/1.73m² ก็ให้ผลการศึกษาเช่นเดียวกัน และยังพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MALA ล้วนมีปัจจัยชักรุนแรงมาก่อน เช่น ภาวะขาดออกซิเจนหรือภาวะเนื้อเยื่อมีเลือดไปหล่อเลี้ยงน้อย การศึกษาดังกล่าวสรุปว่า ยา M ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะ hyperlactatemia และ lactic acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ combined cohort และ case-control study ขนาดใหญ่ในตัวอย่าง 10,652 รายในประเทศเดนมาร์ก (32) ในปี ค.ศ. 2018 ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ lactic acidosis โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้ pH <7.35 และ serum lactate ≥ 2.0 mmol/L (การศึกษาที่ผ่านมาในอดีตใช้เกณฑ์ pH <7.35 และ serum lactate ≥5.0 mmol/L) ผลการศึกษาพบว่า อัตราอุบัติการณ์ของการนอนโรงพยาบาลฉับพลันด้วยภาวะ lactic acidosis เท่ากับ 391 ราย/100,000 ราย-ปี และพบว่า การใช้ยา M ไม่สัมพันธ์กับภาวะ lactic acidosis (odds ratio คือ 0.79; 95%CI 0.54–1.17)

จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ยังมีความขัดแย้งกันของผลการศึกษาในอดีตที่ผ่านมา โดยจากข้อมูล 3 การศึกษาข้างต้นนั้นยังไม่มีการศึกษาใดที่จำเพาะเมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR < 30mL/min/1.73m² (โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5) ที่แสดงผลชัดเจนว่า ยา M ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะ MALA เพื่อหักล้างหลักฐานในอดีตที่ผ่านมา ประกอบกับการการศึกษาแบบย้อนหลัง ดังนั้น ณ ปัจจุบันจึงต้องรอข้อมูลยืนยันการศึกษาทางคลินิกแบบ RCT เพื่อเป็นการยืนยันผลการศึกษาว่า ยา M ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MALA จริง ๆ (2) แต่ถึงอย่างไรก็ตามการศึกษา

เหล่านี้ก็ยังคงแนะนำให้ปรับขนาดยา M ลดลงเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ≥90, 60-<90, 45-<60, 30-<45, 15-<30 และ <15 mL/min/1.73m² ได้รับขนาดยาที่เหมาะสมตามคำแนะนำจำนวนร้อยละ 87.96, 92.44, 86.63, 64.79, 0 และ 100 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด โดยภาพรวมพบว่าการสั่งใช้ยา M เหมาะสมกับค่าการทำงานของไตร้อยละ 87.01 ของการนัดตรวจติดตามทั้งหมด 5,480 ครั้ง ผู้ป่วย CKD stage 1 และ 2 ได้รับขนาดยาที่ไม่เหมาะสมร้อยละ 12.04 และร้อยละ 7.56 ตามลำดับ โดยทั้งหมดนั้นเกิดจากการสั่งใช้ยา M ขนาด 3,000 mg/day ทั้งหมด ในส่วนของผู้ป่วย CKD stage 3A นั้นขนาดยาที่ไม่เหมาะสมร้อยละ 13.37 มาจากการสั่งใช้ยา M มากกว่า 2,000 mg/day ถึงร้อยละ 1.82 (โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยา M 3,000 mg/day ในระดับนี้จำนวนร้อยละ 1.09) ในผู้ป่วย CKD stage 3B มีการสั่งขนาดยาไม่เหมาะสมร้อยละ 35.21 มาจากการสั่งใช้ยา M มากกว่า 1,000 mg/day ร้อยละ 2.62 (โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยา M 3,000 mg/day ในระดับนี้จำนวนร้อยละ 0.36) ในผู้ป่วย CKD stage 4 มีการสั่งขนาดยาไม่เหมาะสมร้อยละ 100.00 (CKD stage 4 ไม่ควรใช้ยา) โดยในระดับนี้มีการสั่งใช้ยา M ตั้งแต่ขนาด 250-2,000 mg/day จำนวนรวมกันทั้งหมด 40 ครั้งของการตรวจติดตาม

การศึกษาที่ผ่านมา (21) พบว่าไม่มีการปรับขนาดยา M ตามการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปโดยเฉพาะในผู้ป่วย CKD stage 4 ที่ยังมีการใช้ยา M อยู่ในสัดส่วนร้อยละ 100.00 (สัดส่วนเท่ากันทั้งสองการศึกษา) ซึ่งการใช้ยา M ที่ไม่เหมาะสมกับการทำงานของไตนั้น มีปัจจัยมาจากความเชี่ยวชาญเฉพาะด้านของแพทย์ ประสบการณ์ในการทำงานของแพทย์ (21) และประสบการณ์ของเภสัชกรในการคัดกรองใบสั่งยาร่วมด้วย การศึกษานี้พบการสั่งใช้ยาที่เหมาะสมกับการทำงานของไตร้อยละ 87.01 โกล่เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (21) ที่พบที่ร้อยละ 85.00

Jean-Daniel Lalau และคณะ (29) ศึกษาขนาดการใช้ยา M ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a 3b และ 4 โดยแนะนำขนาดยา M ในระดับ 3a ไม่เกิน 1,500 mg/day (0.5 g เช้า และ 1.0 g เย็น) และระดับ 3b ไม่เกิน 1,000 mg/day (0.5 g เช้า และ 0.5 g เย็น) และแนะนำให้ติดตามการทำงานของไตทุก 6 เดือน การศึกษาในประเทศไทย (28) แนะนำขนาดยา M ตามระดับ creatinine clearance (CrCl)

โดยเมื่อผู้ป่วยมีค่า CrCl 120 mL/min ขนาดสูงสุดของยา M คือ ไม่เกิน 3,000 mg/day เมื่อผู้ป่วยมีค่า CrCl 60 mL/min ขนาดสูงสุดของยา M คือ ไม่เกิน 2,000 mg/day เมื่อผู้ป่วยมีค่า CrCl 30 mL/min ขนาดสูงสุดของยา M คือ ไม่เกิน 1,000 mg/day และเมื่อผู้ป่วยมีค่า CrCl 15 mL/min ขนาดสูงสุดของยา M คือ ไม่เกิน 500 mg/day

ผลการศึกษาทั้งหลาย (2, 10, 11, 28, 29) แสดงให้เห็นว่า การปรับขนาดยาเมื่อระดับการทำงานของไตลดลงนั้นสำคัญมากและสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกันในหลายการศึกษา ดังนั้นเพื่อป้องกันภาวะ MALA วิธีการกำหนดขนาดยาที่ควรปรับนั้นโดยหลักการและข้อมูลที่ได้จากการสังเคราะห์ก็สามารถอ้างอิงตามตารางที่ 1 ได้ ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ (28, 29) ซึ่งสอดคล้องกันในหลายการศึกษา โดยแนะนำให้ตรวจการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดร่วมด้วย โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตไม่เสถียร

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังเพียง 2 ปี อาจมีผลต่ออัตราอุบัติการณ์ MALA โดยอาจต้องเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยอาจเก็บข้อมูล 5-10 ปี เพื่อยืนยันอัตราอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นอีกครั้ง นอกจากนี้การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เกิด MALA เพียงรายเดียว ดังนั้นจึงอาจมีความคลาดเคลื่อนในการประมาณค่าอุบัติการณ์ แต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้สามารถเป็นแนวทางเบื้องต้นในการดูแลผู้ป่วย นอกจากนี้ การศึกษายังมีข้อจำกัดของข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา M ที่ไม่สอดคล้องกับค่าการทำงานของไต (day of exposure) รวมไปถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยา M ให้สอดคล้องตามค่าการทำงานของไตในภายหลัง

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากภาวะ MALA นั้นคล้ายกันกับภาวะ ketoacidosis และ severe metabolic acidosis ภาวะ MALA ต้องมีการค้นหาอย่างรวดเร็วเนื่องจากมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 30-50 ผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยา M เมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการที่เข้ากันได้กับภาวะ MALA เช่น คลื่นไส้ จุกแน่นหน้าอก หายใจหอบลึก ควรได้รับการตรวจค่า arterial blood gas, serum ketone, serum lactate, anion gap, eGFR และ SCr เพื่อประเมินภาวะ MALA

นอกจากนี้ ยังควรหามาตรการป้องกัน MALA เช่น มีการแจ้งเตือนในระบบให้แสดงค่า eGFR เมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR <60 mL/min/1.73m² ทุกครั้งโดยอาจผูกคำสั่งให้ขึ้นเมื่อผู้ป่วยใช้ยา M (ทั้งยังสามารถประยุกต์ใช้กับยาอื่นได้ เช่น NSAIDs) นอกจากนี้ยังควรจัดทำแนวทางการกำหนดขนาดยาดังแสดงในตารางที่ 1 และมีแนวทางคัดกรองภาวะ MALA ในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยา M

สรุปผล

ในภาพรวมพบว่าการสั่งใช้ยา M ส่วนใหญ่มีความเหมาะสมกับอัตราการกรองของไต ซึ่งเป็นผลมาจากการทำงานร่วมกันของสหสาขาวิชาชีพที่ช่วยกันดูแลผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง และควรมีการปรับขนาดการใช้ยา M ให้กับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเพื่อป้องกันภาวะ MALA

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณทีมแพทย์ พยาบาล และเภสัชกรของโรงพยาบาลลาดยาว และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกคนที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Rimchala W. Metformin associated lactic acidosis: Report of 4 cases in 3 month at Prapokkiao Hospital. Journal of Prapokkiao Hospital Clinical Medical Education Center 2008; 25: 179-84.
2. 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; 312:2668-75.
3. 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; 66:185-90.
4. Leesumlan W. Metformin-induced metabolic acidosis: Case report. Medical and Health Product Bulletin 2003; 6:16-23.
5. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and

- dose on glycemic control. *Diabetes Care* 2012; 35: 446-54.
6. 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.
 7. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65: 20-9.
 8. Jakmatakul R. Metformin-associated lactic acidosis. *Journal of Preventive Medicine Association of Thailand* 2018; 8:147-51.
 9. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755-72.
 10. 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 [online]. 2016 [cited Aug 20, 2019]. Available from: www.fda.gov/media/96771/download.
 11. Diabetes Association of Thailand. Clinical practice guideline for diabetes 2017. 3rd ed. Pathum Thani: Romyen Media; 2017.
 12. Imam TH. Changes in metformin use in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10: 301-4.
 13. European Medicines Agency. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function [online]. 2016 [cited Aug 22, 2019]. Available from: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced_en.pdf
 14. Henk Bilo, Luis Coentrão, Cécile Couchoud, Adrian Covic, Johan De Sutter, Christiane Drechsler, et al. Clinical practice guidelines on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR $\leq$ 45ml/min). *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: ii1-142.
 15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
 16. Mani MK. Metformin in renal failure: weigh the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2287-8.
 17. van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36:376-82.
 18. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018 ; 41(Suppl.1): S73-85.
 19. Chaimay B. Sample size determination in descriptive study in public health. *Thaksin Journal* 2013; 16: 9-18.
 20. Suwankeeree W. Ongroungrueng S. Data validation of logistics management information system air force with shadow database. *Journal of Applied Science* 2015; 14: 72-84.
 21. 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: 131-40.
 22. Lazarus B, Wu A, Shin J, Sang Y, Alexander C, Secora A, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 903-10.
 23. DGNews. Metformin Is Safe for Most Patients With Diabetes, Kidney Disease [online]. 6 June 2018 [cited Aug 22, 2019]. Available from: www.docguide.com/metformin-safe-most-patients-diabetes-kidney-disease4a44e4b087e4f552.
 24. Pongwecharak J, Tengmeesri N, Malanusorn N, Panthong M, Pawang kapin N. Prescribing

- metformin in type 2 diabetes with a contraindication: prevalence and outcome. *Pharm World Sci* 2009; 31: 481-6.
25. Raumcharoen F. Metformin-induced metabolic acidosis in diabetic patients attending nakhon phanom hospital, 2010- 2013. *Journal of Health Science* 2015; 24: 337-46.
26. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin user. *Diabetes Care* 1999; 22: 925-7.
27. Pisutpaisan C. Treatment of metformin associated lactic acidosis with hemodialysis. *Sawanpracharak Medical Journal* 2008; 5: 926-36.
28. Russameethum W, Tewthanom K. The effect of high dose metformin on kidney function and the appropriate dose in renal impairment patients. *Veridian E-Journal, Science and Technology Silpakorn University* 2018; 5: 139-48.
29. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3a, 3b, or 4. *Diabetes Care* 2018; 41: 547-53.
30. Sipahi S, Solak Y, Acikgoz SB, Genc AB, Yildirim M, Yilmaz U, et al. Retrospective analysis of lactic acidosis-related parameters upon and after metformin discontinuation in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1305-12.
31. Lee EY, Hwang S, Lee YH, Lee SH, Lee YM, Kang HP, et al. Association between metformin use and risk of lactic acidosis or elevated lactate concentration in type 2 diabetes. *Yonsei Med J* 2017; 58: 312-8.
32. Aharaz A, Pottegård A, Henriksen DP, Hallas J, Beck-Nielsen H, Lassen AT. Risk of lactic acidosis in type 2 diabetes patients using metformin: A case control study. *PLoS One* 2018; 13: e0196122.