

อันตรกิริยาระหว่างยา Metformin และยาอื่นในการรักษาโรคเบาหวาน

ภัทรพร กำเนิดสิทธิเสรี, ประภัสสร ทับทิว

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

metformin เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในกลุ่ม biguanides กลไกการออกฤทธิ์ของยา metformin คือ การยับยั้งการผลิตน้ำตาลที่ตับ ส่งผลยับยั้งกระบวนการสร้างกลูโคสและการสลายไขมัน อีกทั้งยังลดการหลั่ง growth hormone, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และ follicle stimulating hormone (FSH) จากต่อมใต้สมอง ทำให้การดื้ออินซูลินลดลง ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมอยู่ในช่วงร้อยละ 1-2 จากระดับเดิม ยา metformin หลังจากถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะแพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายผ่านตัวรับ OCT1 และ OCT3 โดยไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ และขับออกในรูปแบบเดิมโดยขับผ่านตัวพา OCT1 และ MATE1 ซึ่งพบได้ทั้งที่ตับและไต การได้รับยา metformin ร่วมกับยาที่มีผลยับยั้งตัวพา OCT และ MATE จึงส่งผลเพิ่มระดับยา metformin ในกระแสเลือดได้ เช่น ยาด้านไวรัสกลุ่ม INSTI, trimethoprim, cephalexin, rifampicin, pyrimethamine, ยายับยั้งการหลั่งกรดในทางเดินอาหารกลุ่ม H₂ receptor inhibitors, proton pump inhibitors, ranolazine, ยาด้านรักษามะเร็ง ยากลุ่ม beta-adrenergic blockers เป็นต้น นอกจากนี้การได้รับยา metformin ร่วมกับยาที่เพิ่ม gastric emptying time เช่น ยากลุ่ม anticholinergics อาจทำให้การดูดซึม metformin ผ่านลำไส้เล็กเพิ่มขึ้นได้ อีกทั้งการได้รับสารที่บ่งชี้ที่มีความเป็นพิษต่อไต เมื่อเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน การรับยา metformin ทางไตลดลง อาจทำให้ระดับยา metformin ในเลือดสูงจนเกิดภาวะ lactic acidosis ได้ นอกจากนี้ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากอาจทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการดแลคติก ผู้ที่ได้รับยา metformin จึงไม่ควรดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนักเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้ การเกิดปฏิกิริยาที่ส่งผลเพิ่มระดับยา metformin อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ metformin-induced lactic acidosis (MILA) หรือ metformin-associated lactic acidosis (MALA) ได้ ดังนั้นการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเป็นหนึ่งในประเด็นที่สำคัญที่ควรคำนึงในการใช้ยา metformin ร่วมกับการพิจารณาโรคร่วมและยาอื่น ๆ ของผู้ป่วย การให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยมีความสำคัญเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้

คำสำคัญ: อันตรกิริยาระหว่างยา เมทฟอร์มิน อาการไม่พึงประสงค์จากยา

รับต้นฉบับ: 30 ธ.ค. 2567, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 10 ก.พ. 2568, รับผิดชอบพิมพ์: 12 ก.พ. 2568

ผู้ประสานงานบทความ: ประภัสสร ทับทิว ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 E-mail: mamai.prapatsorn@gmail.com

Drug-Drug Interactions of Metformin in Diabetes Treatment

Pattraphorn Kamnirdsittiseree, Prapatsorn Thubthawee

Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Metformin is a blood sugar-lowering medication in the biguanide class. Its mechanism of action involves inhibiting glucose production in the liver, which suppresses gluconeogenesis and lipolysis. Additionally, it reduces the secretion of growth hormone, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and follicle stimulating hormone (FSH) from the pituitary gland, thereby decreasing insulin resistance. The effectiveness of metformin in lowering HbA1c ranges from 1-2% from baseline. After absorption into the bloodstream, metformin is distributed throughout the body via OCT1 and OCT3 transporters. It does not undergo hepatic metabolism and is excreted unchanged through OCT1 and MATE1 transporters found in the liver and kidneys. Concomitant use of metformin with drugs that inhibit OCT and MATE transporters can increase metformin levels in the bloodstream. Such drugs include INSTI antiviral drugs, trimethoprim, cephalexin, rifampicin, pyrimethamine, H₂ receptor inhibitors, proton pump inhibitors, ranolazine, anti-cancer drugs, and beta-adrenergic blockers. Additionally, the use of metformin with drugs that increase gastric emptying time, such as anticholinergics, may enhance metformin absorption in the small intestine. Furthermore, exposure to radiographic contrast agents that are nephrotoxic can lead to acute kidney failure, reducing metformin excretion and increasing the risk of lactic acidosis. Heavy alcohol consumption may also contribute to lactic acidosis. Therefore, patients taking metformin should avoid excessive alcohol intake to minimize the risk of this condition. Drug interactions that increase metformin levels may lead to severe adverse effects, including metformin-induced lactic acidosis (MILA) or metformin-associated lactic acidosis (MALA). Thus, drug interaction is a critical issue to be concerned together with comorbidities and concurrent medications. Patient counseling is essential to prevent severe adverse effects resulting from drug interactions.

Keywords: drug interactions, metformin, adverse drug reactions

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่พบได้บ่อยติดอันดับ 1 ใน 10 โดยในปี ค.ศ. 2021 ประชากรทั่วโลกที่มีอายุ 20-79 ปีเป็นโรคเบาหวานมากถึง 537 ล้านคนและคาดการณ์ว่า จำนวนผู้ป่วยเบาหวานอาจเพิ่มขึ้นจนถึง 643 ล้านภายในปี ค.ศ. 2030 โรคนี้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรจำนวน 6.7 ล้านคนทั่วโลกในปีค.ศ. 2021 หรือเฉลี่ย 1 คนทุก ๆ 5 วินาที นอกจากนี้ยังพบผู้ที่มีระดับน้ำตาลผิดปกติ (impaired glucose tolerance: IGT) จำนวน 541 ล้านคน ซึ่งประชากรในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (1) ในประเทศไทย ประชากรที่มีอายุ 25 ปีขึ้นไปเป็นโรคเบาหวานมากถึง 4.8 ล้านคน และคาดว่าจะเพิ่มจำนวนเป็น 5.3 ล้านคนในปี ค.ศ. 2039 (2-3)

metformin เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในกลุ่ม biguanides ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาสำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเคยเป็นยาทางเลือกแรก (first-line drug) สำหรับการรักษาจนกระทั่งในปี ค.ศ. 2022 สมาคมโรคเบาหวานสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association) ปรับคำแนะนำการใช้ยาในผู้เป็นเบาหวานจากการใช้ยา metformin เป็นทางเลือกแรก เป็นเลือกยาให้เหมาะสมกับผู้เป็นเบาหวานแต่ละราย โดยอ้างอิงจากโรคร่วม (4) แต่สำหรับประเทศไทย แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2566 ระบุว่า หากผู้เป็นเบาหวานมีปัญหาค่าใช้จ่ายในการรักษาด้านยา ยา metformin ยังคงเป็นยาทางเลือกแรก (5) และจัดเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (6)

metformin เป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย เนื่องจากมีราคาถูกและมีประสิทธิผล (efficacy) ในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้สูง (7) โดยสามารถลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) ได้ร้อยละ 1-2 ยาไม่ผ่านการเมแทบอลิซึมที่ตับ และขับทางไตในรูปแบบเดิม นอกจากใช้ metformin ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 แล้ว ยังสามารถใช้ นอกเหนือข้อบ่งใช้ ได้แก่ ป้องกันโรคเบาหวานประเภทที่ 2 สำหรับผู้มีความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวาน (pre-diabetes) รักษาโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) ป้องกันภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (ovarian hyperstimulation syndrome) ในผู้เป็นโรคถุงน้ำรังไข่ (polycystic ovary syndrome) และจากกระบวนการเทคโน-โลยีช่วยการเจริญพันธุ์ และรักษาภาวะน้ำหนักเพิ่มขึ้นจาก

การใช้ยาทางจิตเวช (antipsychotic-induced weight gain) (8-9) นอกจากนี้ยังมีมีการศึกษาถึงประโยชน์ของยา metformin ที่สามารถชะลอความชรา (anti-aging effect) ได้ (10) อีกทั้งยังมีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (11) การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดสมองเสื่อมต่ำกว่าการได้รับยาเบาหวานชนิดอื่น (12) แม้ว่ายา metformin จะเป็นยาที่ใช้มาอย่างยาวนาน แต่ยังคงพบการศึกษาวิจัยใหม่ ๆ ถึงประโยชน์ของยา metformin ในเรื่องอื่น ๆ นอกจากใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม การใช้ยาชนิดนี้อาจก่อให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (metformin-associated lactic acidosis: MALA) ซึ่งรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้หากได้รับการรักษาไม่ทันเวลาที่ โดยมีรายงานการเกิดภาวะ MALA 10.37 คนต่อ 100,000 คน-ปี (13) และมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังวินิจฉัยสูงถึงร้อยละ 36.2 (14-15) การคั่งของยา metformin อาจมาจากการได้รับยาเกินขนาด หรือการขับออกของยาลดลง ซึ่งเกิดได้จากหลายปัจจัยตั้งแต่ตัวโรค ภาวะร่างกาย หรืออันตรกิริยาระหว่างยา (16-17)

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา metformin กับยาอื่นจึงเป็นหนึ่งในประเด็นที่น่าสนใจ เนื่องจากยา metformin มีการใช้อย่างแพร่หลายในหลายข้อบ่งใช้ รวมทั้งมีการศึกษาใหม่ ๆ ถึงประโยชน์ของยา ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin บางรายยังมีโรคร่วมที่จำเป็นต้องได้รับยาอื่น ๆ อาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา metformin ได้ และอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหรือเกิดพิษต่อยา โดยเฉพาะอันตรกิริยาระหว่างยาที่ส่งผลเพิ่มระดับยา metformin ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิด MALA ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา metformin และอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วยได้ บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมความรู้เกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา metformin กับยาอื่น ๆ ได้แก่ ยาด้านจุลชีพ ยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ยารักษาอาการเจ็บแค้นหัวใจ ยาด้านรักษา มะเร็ง ยาในกลุ่ม beta-adrenergic blockers ยาในกลุ่ม anticholinergics สารที่บั้งสี และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งเป็นยากลุ่มที่บุคลากรทางการแพทย์ต้องเฝ้าระวังเมื่อผู้ป่วยได้รับยา metformin ผู้ที่สนใจสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการดูแลรักษาผู้ป่วยให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

พยาธิกำเนิดของโรคเบาหวานชนิดที่ 2

โดยปกติร่างกายมนุษย์มีกลไกการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลายกลไก เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดต่ำจะหลั่งฮอร์โมนเพื่อเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด ในทางกลับกันเมื่อร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงจะหลั่งฮอร์โมนเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด ฮอร์โมนนั้นคืออินซูลิน ซึ่งผลิตจากเบตาเซลล์ของตับอ่อน เมื่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ ส่งผลให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกินระดับที่ไตสามารถดูดกลับได้ น้ำตาลส่วนเกินจะถูกขับออกทางปัสสาวะ

ในปี ค.ศ. 2016 Schwartz และคณะได้นำเสนอโมเดลการเกิดโรคเบาหวาน เรียกว่า β -cell-centric classification ซึ่งอธิบายว่า โรคเบาหวานเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งจากทางพันธุกรรม การดื้ออินซูลิน ปัจจัยจากสภาพแวดล้อม เช่น การติดเชื้อไวรัส อาหาร เชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ และกระบวนการอักเสบหรือผลของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของเบตาเซลล์ Schwartz และคณะอธิบายการเกิดความผิดปกติผ่าน 11 กลไกที่รู้จักกันในนาม “egregious eleven” ได้แก่ 1) การทำงานของเบตาเซลล์ในตับอ่อนลดลงหรือปริมาณเบตาเซลล์ลดลง ทำให้การหลั่งอินซูลินลดลง 2) เกิดการดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ที่เซลล์กล้ามเนื้อลาย ส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อลายนำน้ำตาลเข้าสู่เซลล์เพื่อเผาผลาญเป็นพลังงานได้น้อย 3) เกิดการดื้ออินซูลินที่เซลล์ตับ ทำให้เกิดการผลิตน้ำตาลมากขึ้น 4) เซลล์ไขมัน (adipocyte) เกิดการดื้อต่อฤทธิ์ต้านการสลายไขมัน (antilipolytic effect) ของอินซูลิน ส่งผลเพิ่ม free fatty acid ในเลือดซึ่งกระตุ้นกระบวนการผลิตน้ำตาล 5) การหลั่งฮอร์โมน incretin จากทางเดินอาหารลดลง ทำให้มีการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินลดลง 6) ตับอ่อนหลั่ง glucagon มากขึ้น ส่งผลให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น 7) ตัวพา sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) ที่ไตมีการดูดกลับกลูโคสมากขึ้น ส่งผลให้น้ำตาลถูกขับออกทางปัสสาวะจากไตลดลง 8) เกิดความผิดปกติของสารสื่อประสาท ทำให้กลไกการควบคุมความอยากอาหารของอินซูลินทำหน้าที่บกพร่อง 9) ระบบภูมิคุ้มกันทำงานไม่ปกติหรือเกิดกระบวนการอักเสบ ทำให้ความต้องการอินซูลินเพิ่มขึ้น 10) การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียประจำถิ่นในทางเดินอาหาร และ 11) การลดลงของ amylin ทำให้ gastric emptying time ลดลง มีผลให้ดูดซึมน้ำตาลมากขึ้น (18)

ข้อมูลยา metformin

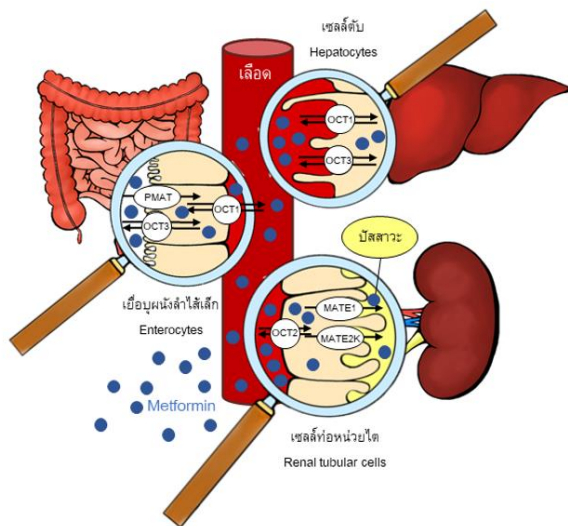
metformin (N,N-dimethylbiguanide) เป็นอนุพันธ์ของสาร galegine ซึ่งเป็นสารสกัดจากพืช ชื่อ *Galega officinalis* จัดเป็นยาในกลุ่ม biguanides ชนิดเดียวที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ขึ้นทะเบียนครั้งแรกในประเทศแคนาดาปี ค.ศ. 1972 และในประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1994 ส่วนในประเทศไทยได้รับการอนุมัติขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ. 2540 (ค.ศ. 1997) ใช้สำหรับรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยสามารถลดทั้งระดับน้ำตาลพื้นฐาน (basal plasma glucose) และระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหาร (postprandial plasma glucose) มีประสิทธิภาพ (efficacy) ในการลดระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) อยู่ในช่วงร้อยละ 1-2 จากระดับเดิม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากจากการใช้ยา metformin คือ อาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย พบได้มากถึงร้อยละ 53 อาการคลื่นไส้อาเจียน พบได้ร้อยละ 26 และอาการท้องอืดพบได้ร้อยละ 12 (8)

เภสัชจลนศาสตร์

metformin มีคุณสมบัติเป็น cation ในระดับที่ pH ของร่างกาย (มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน) ดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนต้นผ่าน plasma membrane monoamine transporter (PMAT) และ organic cation transporter (OCT) ชนิดที่ 1 และ 3 ซึ่งกระจายอยู่ตามเซลล์ผนังลำไส้เล็ก (enterocytes) หลังจากดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะแพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายอย่างรวดเร็วผ่านตัวรับ OCT1 และ OCT3 ยา metformin ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ ขับออกในรูปแบบเดิมโดยขับผ่านตัวพา OCT1 และ multi-drug and toxin extrusion 1 (MATE1) ซึ่งพบได้ทั้งที่ตับ และไต ดังรูปที่ 1 โดยมีอัตราส่วนการขับออกทางไตร้อยละ 50 และผ่านทางอุจจาระร้อยละ 27 มีค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาประมาณ 2-6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (19)

เภสัชพลศาสตร์

metformin มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ซับซ้อน เนื่องจากเป็นอนุพันธ์สารสกัดจากพืช ปัจจุบันยังไม่สามารถศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลได้อย่างครบถ้วน กลไกการศึกษาหลักที่ค้นพบในมนุษย์ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 คือ ยับยั้งกระบวนการผลิตน้ำตาล (gluconeogenesis) ที่ตับ โดยยับยั้งที่กระบวนการหายใจ



รูปที่ 1. การดูดซึมและขับออกของยา metformin (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 19 และ 20)

ระดับเซลล์ในไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้อัตราส่วน AMP:ATP เพิ่มขึ้น กระตุ้นการทำงานของ AMP-activated protein kinase (AMPK) และลดปริมาณ cyclic AMP ส่งผลยับยั้งกระบวนการผลิตน้ำตาลและการสลายไขมัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการออกฤทธิ์ในสัตว์ทดลอง พบว่า metformin ลดการหลั่ง growth hormone, ACTH, FSH จากต่อมใต้สมอง มีผลลดการดื้ออินซูลิน (19,21)

พิษวิทยา

ขนาดทั่วไปของ metformin ที่ใช้ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 อยู่ที่ไม่เกิน 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน หรือมีระดับความเข้มข้นของ metformin ในเลือด (therapeutic level) อยู่ที่ 0.5-3 มิลลิกรัมต่อลิตร หากรับประทาน metformin มากกว่า 5 กรัมในผู้ใหญ่หรือมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวในเด็ก จะก่อให้เกิดความเป็นพิษจากยา แต่หากระดับยาในกระแสเลือดสูงตั้งแต่ 50 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไปจะก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต (lethal plasma dose) ภาวะความเป็นพิษจาก metformin แบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) ภาวะเลือดเป็นกรดจากการได้รับยา metformin เกินขนาด (metformin-induced lactic acidosis: MILA) เกิดเมื่อระดับ metformin ในเลือดสูง ทั้งจากการได้รับ metformin มากกว่า 20 กรัมอย่างเฉียบพลัน หรือมีการสะสมของ metformin ในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องติดต่อกันนาน 1 เดือน 2) ภาวะเลือดเป็นกรดจากการตั้งของแลคติกซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยา metformin (metformin-associated lactic acidosis: MALA) มักเกิดกับผู้ป่วยวิกฤต

เช่น มีการติดเชื้อในกระแสเลือด หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว และได้รับยา metformin มาก่อน โดยไม่ได้รับยาเกินขนาด ในภาวะวิกฤตดังกล่าว ยา metformin ทำให้มีระดับแลคติกในเลือดสูงขึ้น จนเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (lactic acidosis) ภาวะ MALA เป็นภาวะที่รุนแรง อาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที

ภาวะความเป็นพิษจาก metformin มักมีอาการแสดงเริ่มต้น คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เบื่ออาหาร ท้องเสีย ซึ่งเป็นอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง เมื่อตรวจร่างกายอาจพบหัวใจเต้นเร็ว หายใจหอบเหนื่อย อุณหภูมิร่างกายต่ำ หรือความดันโลหิตต่ำ

การรักษาภาวะความเป็นพิษจาก metformin เริ่มจากการให้สารน้ำ (IV fluid resuscitation) ด้วย balanced fluid และ sodium bicarbonate ในรายที่จำเป็นต้องได้รับ รวมถึงสามารถใช้การบำบัดทดแทนไต (hemodialysis) เพื่อลดระดับ metformin ได้ เนื่องจาก metformin ถูกขับออกผ่านการบำบัดทดแทนไตได้ หากความเป็นพิษเกิดจากการรับประทาน metformin ปริมาณมาก อาจพิจารณาให้ activated charcoal ในรายที่รู้สึกตัว และได้รับ metformin ไม่นาน (17)

ข้อบ่งใช้และขนาดยาทั่วไป

ยา metformin ปัจจุบันขึ้นทะเบียนสำหรับรักษาโรคเบาหวานประเภทที่ 2 โดยใช้ขนาดเริ่มต้นที่ 500 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถปรับเพิ่มได้หลังติดตามค่าระดับน้ำตาลในเลือด แต่ใช้ขนาดสูงสุดไม่เกิน 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากข้อบ่งใช้ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้ว metformin ยังสามารถใช้นอกเหนือข้อบ่งใช้ (off-labeled use) ได้ดังนี้

1. การป้องกันโรคเบาหวานประเภทที่ 2 สำหรับผู้มีความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวาน (pre-diabetes): จากการศึกษา Diabetes Prevention Program (DPP) ซึ่งศึกษาการลดอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยให้อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) หรือรับประทานยา metformin ขนาด 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (รวม 1,700 มิลลิกรัมต่อวัน) เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา metformin ลดอุบัติการณ์โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ร้อยละ 31 (95% CI 17-43%,) (22) เมื่อติดตามอาสาสมัครในโครงการ DPP ต่อไปอีก 15 ปี พบว่า metformin ลดการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน

ได้แก่ ผู้ที่ระดับน้ำตาลขณะอดอาหารสูง และผู้มีน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1C) สูง รวมถึงผู้หญิงที่มีประวัติเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์มาก่อนได้ร้อยละ 17 (HR 0.83; 95% CI 0.73-0.93, RD -1.25 ราย/100 คน-ปี; 95% CI -2.01-0.49) (23)

ปัจจุบันการใช้ metformin สำหรับป้องกันเบาหวานประเภทที่ 2 ยังไม่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย ทั้งนี้ การศึกษาพบว่า บุคคลที่ได้รับประโยชน์จากการใช้ยานี้คือ ประชากรที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีอายุไม่เกิน 60 ปี และผู้ที่เคยมีประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมไม่ได้ผล โดยเริ่มต้นที่รับประทาน metformin 850 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 1 เดือน จากนั้นเพิ่มขนาดเป็น 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

2. การรักษาโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์: ปัจจุบันการรักษาโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ยังแนะนำให้ใช้อินซูลินเป็นทางเลือกแรก เนื่องจากการใช้ metformin ในสตรีมีครรภ์อาจส่งผลให้ทารกมีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้อินซูลิน แม้ว่ากลุ่มที่ใช้ metformin มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลเลือดต่ำของทารกและมารดามีน้ำหนักตัวเพิ่มน้อยกว่า อย่างไรก็ตามสำหรับผู้เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่มีข้อจำกัดในการใช้อินซูลิน อาจพิจารณาใช้ metformin ได้ (24) โดยให้ขนาดเริ่มต้นที่ 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถปรับเพิ่มเพื่อให้ค่าระดับน้ำตาลในเลือดตรงตามเป้าหมาย ทุก 1-2 สัปดาห์ โดยมีขนาดสูงสุดไม่เกิน 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง (25)

3. การป้องกันภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไป (ovarian hyperstimulation syndrome) ในผู้เป็นโรคถุงน้ำรังไข่ (polycystic ovary syndrome: PCOS) และจากกระบวนการเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์: PCOS เป็นโรคซึ่งแสดงออกด้วยหลายกลุ่มอาการ มักแสดงออกด้วยภาวะไม่ตกไข่ (anovulation) ภาวะฮอร์โมนเพศชายสูง (hyperandrogenism) และภาวะมีบุตรยาก ซึ่งพบร่วมกับการมีรอบประจำเดือนผิดปกติ สาเหตุการเกิด PCOS ยังไม่แน่ชัด แต่พบว่าในผู้เป็น PCOS มักมีภาวะดื้ออินซูลินร่วมด้วย ซึ่งสัมพันธ์กับระดับอินซูลินในเลือดสูง อันเป็นผลจากการมีระดับฮอร์โมนแอนโดรเจนสูง เนื่องจากอินซูลินมีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับแอนโดรเจน (26)

metformin มีกลไกการออกฤทธิ์โดยลดการสร้างน้ำตาลจากตับ ส่งผลลดการดื้ออินซูลิน จึงทำให้ระดับอินซูลินในเลือดลดลง ทำให้ระดับฮอร์โมนเพศลดลงจากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ metformin ขนาดเริ่มต้นที่ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (1,000 มิลลิกรัมต่อวัน) นาน 3 เดือน และเพิ่มขนาดเป็น 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) ต่ออีก 3 เดือน ในผู้ป่วย PCOS มีผลลดระดับเทสโทสเตอโรนได้ 0.78 ± 0.01 ถึง 0.75 ± 0.01 ($P = 0.01$) ลดความเข้มข้นของอินซูลินขณะอดอาหาร (fasting insulin) ได้ 44.4 ± 5.1 (SE) ถึง 29.8 ± 4.3 pmol/liter ($P = 0.03$) และทำให้รอบประจำเดือนกลับมาปกติ (27)

4. การรักษาภาวะน้ำหนักเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาทางจิตเวช: การใช้ยาทางจิตเวชบางชนิด เช่น olanzapine, clozapine มีผลข้างเคียงทำให้ผู้ได้รับยามีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การรักษาผลข้างเคียงจากการใช้ยาทางจิตเวชสามารถทำได้หลายวิธี ตั้งแต่การเปลี่ยนยาเป็นยาที่มีผลข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวน้อยกว่า การปรับพฤติกรรม รวมถึงการใช้ยา metformin เป็นหนึ่งในยาทางเลือก ยา metformin มีประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักตัวได้ 3.27 กิโลกรัม (95% CI: -4.66 to -1.89) เมื่อเทียบกับยาหลอก (28) โดยขนาดที่ใช้ในแต่ละการศึกษาอยู่ในช่วง 500-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน และมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มเห็นผลการรักษาที่ 12 สัปดาห์หลังจากใช้ยา และมีน้ำหนักกลับขึ้นมาใหม่หลังจากหยุดใช้ยา (29) ขนาดยา metformin ที่ใช้ในการรักษาแสดงอยู่ในตารางที่ 1

ยา metformin มีขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน ข้อห้ามใช้ของยา (contraindication) ได้แก่ ผู้ที่มีค่าการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR) ต่ำกว่า 30 ml/min/1.73m² เนื่องจากยาขับทางปัสสาวะในรูปแบบเดิมร้อยละ 60 เมื่อไตสามารถขับยาได้น้อยลง จึงทำให้ระดับยาสูงขึ้นจนเกิดภาวะ MILA หรือ MALA ซึ่งเป็นภาวะที่มีความรุนแรง อาจทำให้ถึงแก่ชีวิต

metformin และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

metformin เป็นยาที่ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ แต่ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม อันตรกิริยาต่อยา metformin ส่วนมากจึงเกิดจากยาอื่นที่ทำให้การขับยาออกทางไตเปลี่ยนแปลง เช่น การยับยั้งตัวพา OCT และ MATE ซึ่งเป็นตัวพาที่ใช้ในการขับยา metformin ออกจาก

ตารางที่ 1. ขนาดยา metformin ที่ใช้ในการรักษา (8,9)

ข้อบ่งใช้	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาสำหรับรักษาต่อเนื่อง
การรักษาเบาหวานชนิดที่ 2	รูปแบบออกฤทธิ์ทันที: 500 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง หรือ 850 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รูปแบบออกฤทธิ์นาน: 500-1,000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	สามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน
การป้องกันเบาหวานชนิดที่ 2	850 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	อาจปรับเพิ่มขนาดเป็น 850 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายใน 1 เดือน
การรักษาเบาหวานขณะตั้งครรภ์	500 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง	สามารถปรับเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ถึงค่าน้ำตาลเป้าหมายทุก 1-2 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด ไม่เกิน 2,500 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง
การป้องกันภาวะรังไข่ถูกกระตุ้นมากเกินไปในผู้ป่วย PCOS	500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	เพิ่มขนาดได้จนถึง 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งมื้อตามความเหมาะสม และควรหยุดยา Metformin เมื่อตรวจพบการตั้งครรภ์
การรักษาภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาทางจิตเวช	ยา รูปแบบออกฤทธิ์ทันที: 500 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง ยา รูปแบบออกฤทธิ์นาน: 500 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	สามารถปรับเพิ่มขนาดยาจนถึง 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เพิ่มขนาดทีละ 500 มิลลิกรัม ทุก 1-2 สัปดาห์ จนได้ขนาด 2,000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

ร่างกาย ข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญของยา metformin และยากลุ่มต่างๆ ที่มีโอกาสใช้ร่วมกัน ได้แก่ ยาต้านจุลชีพ ยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ยาลดอาการเจ็บเค้นหน้าอก (antianginal drugs) ยาต้านมะเร็ง ยากลุ่ม beta-adrenergic blockers ยากลุ่ม anticholinergics สารทึบรังสี และแอลกอฮอล์ (30-31) มีรายละเอียดดังนี้

ยาด้านจุลชีพ

ยาด้านไวรัสกลุ่ม INSTI

ยาด้านไวรัสกลุ่ม Integrase strand transfer inhibitors (INSTI) เป็นยารักษาโรคติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัส HIV ที่เอนไซม์ integrase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการหลอมรวมของเชื้อไวรัสและเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) ส่งผลยับยั้งการแพร่กระจายของเชื้อไวรัส HIV ปัจจุบันใช้เป็นยาทางเลือกแรก (first-line drug) สำหรับรักษาการติดเชื้อไวรัส HIV ยาด้านไวรัสกลุ่ม INSTI มีฤทธิ์ยับยั้ง OCT2 และ MATE1 จึงมีผลลดการขับ

ออกของยา metformin ทางไต ทำให้ระดับยา metformin ในเลือดสูงขึ้น ส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกในเลือดสูงมากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ข้อมูลรายการยาและการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแสดงดังตารางที่ 2

นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด MALA จากการใช้ metformin ร่วมกับ dolutegravir โดยมีรายงานกรณีศึกษาเป็นหญิงอายุ 77 ปี ตรวจพบการติดเชื้อ HIV ได้รับการรักษาด้วย dolutegravir/abacavir/lamivudine เดิมมีประวัติเป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไม่มีประวัติโรคไตเสื่อมเรื้อรัง (chronic kidney disease) ได้รับยารักษาโรคหลายชนิด และได้รับยา metformin 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยรายนี้มีระดับแลคเตทในเลือดสูง เกิดภาวะ lactic acidosis ซึ่งต้องรักษาตัวนาน 28 สัปดาห์ ระดับแลคเตทในเลือดจึงกลับมามากปกติ (34)

trimethoprim

trimethoprim มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ OCT และ MATE ส่งผลลดการขับออกของยา metformin ทำให้ค่า C_{max} ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 38 และ AUC

ตารางที่ 2. ยาด้านไวรัสกลุ่ม INSTI กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ metformin (32-33)

ชื่อยา	ผลที่เกิดขึ้น	คำแนะนำการจัดการ
bictegravir	ค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นยา metformin (area under the concentration curve: AUC) เพิ่มขึ้นร้อยละ 39	ยังไม่มีคำแนะนำเกี่ยวกับการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา metformin
dolutegravir 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง + metformin 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (รวม 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน)	ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 79 และความเข้มข้นของยาสูงสุดในการแสเลือด (maximum plasma concentration: C_{max}) เพิ่มขึ้นร้อยละ 66	1. จำกัดขนาด metformin สูงสุดไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน 2. ในผู้ที่เคยได้ metformin ก่อนเริ่มใช้ dolutegravir พิจารณาปรับขนาดยา metformin ตามค่าระดับน้ำตาลในเลือด
dolutegravir 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง + metformin 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้น 2.4 เท่า และ C_{max} เพิ่มขึ้น 2 เท่า	3. ในผู้ที่เคยใช้ dolutegravir ก่อนเริ่มใช้ metformin พิจารณาเริ่ม metformin ด้วยขนาดต่ำที่สุดก่อน แล้วจึงเพิ่มขนาดยาเพื่อให้ระดับน้ำตาลในเลือดได้ 4. การหยุดยา dolutegravir ในผู้ที่เคยได้รับยาร่วมกันต้องปรับขนาดยา metformin เพื่อให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้
elvitegravir + cobicistat	อาจทำให้ระดับ metformin เพิ่มขึ้น	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
cabotegravir + rilpivirine	อาจไม่มีผลต่อระดับ metformin	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ของ metformin สูงขึ้นร้อยละ 37 ในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ในผู้ที่ต้องได้รับยา metformin ร่วมกับ trimethoprim ทั้งนี้ควรติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในผู้ที่ได้รับยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน โดยเฉพาะในผู้ที่ได้รับยาในขนาดสูงหรือผู้ที่มีความ eGFR ต่ำ (35)

cephalexin

cephalexin มีคุณสมบัติเป็น zwitterion โดยเป็นสารตั้งต้นที่จำเพาะต่อ MATE1 การให้ยา cephalexin จึงอาจส่งผลลดการขับออกของยาอื่นที่ขับผ่าน MATE1 เช่น metformin ทำให้ระดับยา metformin สูงขึ้น การศึกษาผลของ cephalexin ต่อระดับยา metformin ในเลือดของอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าการให้ยาก่อนทำให้ระดับ AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 24 และ แต่ไม่ส่งผลกระทบต่อค่าครึ่งชีวิตของยา ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำสำหรับการปรับขนาดยาเมื่อให้ cephalexin คู่กับ metformin อย่างไรก็ตาม ควรแนะนำผู้ให้ยาให้สังเกตอาการผิดปกติหลังจากได้รับยากู้นี้ร่วมกัน (36)

rifampicin

rifampicin เป็นยาในกลุ่ม pregnane X receptor (PXR) agonists มีคุณสมบัติเป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์

cytochrome P450 และโปรตีนตัวพา (transporter protein) หลายชนิดซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมและการขับออกของยา รวมถึง OCT1 ที่ตับ และ OCT2 ที่ท่อหน่วยไต การศึกษาผลของ rifampicin ต่อการขับออกของ metformin ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าเมื่อให้ rifampicin คู่กับ metformin นาน 10 วัน อาสาสมัครมีระดับยา metformin ในเลือดสูงขึ้น โดยค่า AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 13 ($P=0.049$) ส่วนค่า C_{max} ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ การขับออกของ metformin ทางปัสสาวะลดลงร้อยละ 16 ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง (37)

pyrimethamine

pyrimethamine เป็นยารักษาปรสิต ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งตัวพา OCT2 MATE1 และ MATE2-K ซึ่งมีผลทำให้ยับยั้งการขับออกของยา metformin จึงส่งผลให้ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 39 แต่ไม่มีผลต่อระดับแลคเตทในเลือดเมื่อให้ยาทั้งสองร่วมกัน ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยาเมื่อให้ยา metformin และ pyrimethamine ร่วมกัน หากมีความจำเป็นต้องได้รับยาทั้งสองร่วมกันให้สังเกตอาการไม่พึงประสงค์จากขนาดยา metformin ที่สูงขึ้น (38)

ยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

ยากลุ่มยับยั้ง H_2 receptors

ยากลุ่มยับยั้ง H_2 receptors มีความสามารถในการยับยั้งตัวพา MATE1 และ OCT2 ที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น จึงยับยั้งการขับออกของ metformin ส่งผลให้ระดับยา metformin ในเลือดสูงขึ้น อาจส่งผลให้เกิดภาวะ MALA ได้ โดยความสามารถในการยับยั้ง MATE1 และ OCT2 ของ cimetidine มากกว่า ranitidine และ famotidine ตามลำดับ โดยยา cimetidine เพิ่มระดับ C_{max} ของ metformin ร้อยละ 81 ($P < 0.008$) และ เพิ่ม AUC ของ metformin ร้อยละ 50 ($P < 0.008$) อย่างไรก็ตามสามารถให้ยาร่วมกันได้ แต่ระมัดระวังการเกิดภาวะ lactic acidosis (39) ส่วน ranitidine ลดการขับออกของ metformin ทางไตร้อยละ 15.2 (40) famotidine ไม่มีผลต่อระดับ C_{max} และ AUC ของ metformin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยยา famotidine เพิ่มระดับ C_{max} ของ metformin ร้อยละ 1 โดยมี geometric least-squares mean ratio (GMR) 1.01 (90% CI 0.83-1.22 ; $P = 0.97$) แต่ค่า AUC ของ metformin ไม่เปลี่ยนแปลง (GMR=1.00, 90%CI 0.84-1.20, $P=0.99$) (41)

ปัจจุบันยา cimetidine ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว และยา ranitidine ถูกสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสั่งระงับการใช้ยาทุกทะเบียนตำรับยา เนื่องจากตรวจพบสาร N-Nitrosodimethylamine (NDMA) ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็งเกินเกณฑ์มาตรฐาน ดังนั้นยาในกลุ่มยับยั้ง H_2 receptors ในประเทศไทยจึงมียา famotidine ชนิดเดี่ยว แต่เนื่องจากความสามารถในการยับยั้ง MATE1 ของ famotidine ไม่รุนแรง จึงสามารถพิจารณาให้ร่วมกับยา metformin ได้ โดยติดตามอาการหลังได้รับยา (41)

ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม

ยากลุ่มยับยั้งโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitor: PPI) โดยเฉพาะ omeprazole, pantoprazole และ lansoprazole มีคุณสมบัติยับยั้งตัวพา MATE1 และ OCT2 ซึ่งยับยั้งการขับออกของ metformin ทางไต (42) ผลของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา omeprazole กับ metformin พบว่าไม่มีผลทางคลินิกต่อระดับน้ำตาลในเลือด (43) ส่วนยา pantoprazole พบว่า ส่งผลเพิ่มทั้งระดับ C_{max} และ AUC ของยา metformin ร้อยละ 15 (44) ส่วนยา lansoprazole พบว่ามีผลเพิ่มระดับ C_{max} ของ metformin ร้อยละ 15 (GMR=1.15, 95% CI: 1.0-1.22) และเพิ่ม AUC ของยา metformin ร้อยละ 17 (95% CI: 1.10-1.24) (45) และยา

rabeprazole มีผลเพิ่มระดับ C_{max} ของ metformin ร้อยละ 18.6 ($P = 0.001$) และ AUC ช่วง 0-12 ชั่วโมงหลังได้รับยา (AUC_{0-12}) เพิ่มขึ้นร้อยละ 14.6 ($P = 0.001$) แต่ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46) อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกพบว่า การใช้ยา metformin ร่วมกับ ยากลุ่ม PPI ไม่ได้ทำให้ผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้งค่าน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (fasting blood sugar) และค่าน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1C) เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงสามารถให้ยาร่วมกันได้ (47)

นอกจากอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารแล้ว ยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ยังอาจเสริมอาการไม่พึงประสงค์ในการเกิดภาวะขาดวิตามินบี 12 เนื่องจากยาลดการหลั่งกรด การใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดร่วมกับ metformin อาจต้องติดตามอาการชา (peripheral neuropathy) และภาวะโลหิตจางชนิดขาดวิตามินบี 12 (megaloblastic anemia) หรืออาจให้วิตามินบี 12 เสริมในผู้ที่ได้รับ metformin และยายับยั้งการหลั่งกรดร่วมกัน เพื่อป้องกันภาวะขาดวิตามินบี 12 (30)

ยารักษาอาการเจ็บแน่นหัวใจ (antianginal drugs)

ranolazine

ranolazine เป็นยาที่ขึ้นทะเบียนสำหรับรักษาอาการเจ็บแน่นหัวใจเรื้อรัง (chronic angina) ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง persistent inward sodium current channel ที่กล้ามเนื้อหัวใจ ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ยา ranolazine มีคุณสมบัติยับยั้งตัวพา OCT2 ส่งผลลดการขับออกของยา metformin การศึกษาการให้ยา metformin 1,000 มิลลิกรัม ร่วมกับ ranolazine ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้น 1.22 เท่า เมื่อสังเกตอาการไม่พึงประสงค์จากขนาดยาที่เพิ่มขึ้น พบว่าอาสาสมัครสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ และเมื่อให้ ranolazine ขนาด 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้น 1.37 เท่า ในการศึกษาให้ข้อเสนอแนะว่า หากมีความจำเป็นต้องใช้ ranolazine 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่ในผู้ที่ได้รับยา ranolazine 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ไม่ควรได้รับ metformin เกิน 1,700 มิลลิกรัม ต่อวัน (48)

ยาด้านรักษามะเร็ง

vandetanib

vandetanib เป็นยาในกลุ่ม ยับยั้ง vascular endothelial growth factor receptor-2, epidermal growth factor receptor และ RET tyrosine kinase ขึ้นทะเบียนสำหรับใช้รักษามะเร็งไทรอยด์ชนิดเมตัลลารี (medullary thyroid cancer) สำหรับผู้ที่ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ ยามีคุณสมบัติยับยั้ง MATE1 และ MATE2K ได้แรง (potent inhibitor) เมื่อให้ร่วมกับ metformin จึงลดการขับออกของ metformin ส่งผลให้ค่า AUC และ C_{max} ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 74 และร้อยละ 50 ตามลำดับ ปัจจุบัน ยา vandetanib ยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย (49)

tyrosine kinase inhibitors

ยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) เป็นยารักษามะเร็งในกลุ่มที่ออกฤทธิ์เจาะจงต่อ tyrosine kinase ซึ่งมีการแสดงออกมากขึ้นในผู้ป่วยมะเร็ง การศึกษาการใช้ยากลุ่ม TKI ร่วมกับ metformin พบว่า การใช้ยาร่วมกันอาจให้ประสิทธิผลในการรักษามะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC) รวมถึง triple-negative breast cancer ระยะลุกลาม (metastasis) ได้ดีกว่าการให้ยาเดี่ยว อย่างไรก็ตามการใช้ยา erlotinib ร่วมกับ metformin มีรายงานการเกิด MALA โดยยากลุ่ม TKI ส่วนใหญ่มีคุณสมบัติ lipophilicity สูง และมีประจุเป็นบวก (cation) จึงเป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ OCT และยังมีคุณสมบัติยับยั้ง OCT ด้วย รวมถึงสามารถขับออกจากร่างกายผ่านทาง MATE และ MATE 2K ทางไต การทดลองในห้องปฏิบัติการเพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง metformin และยากลุ่ม TKI โดยพิจารณาจากค่าความเข้มข้นที่ยับยั้งตัวพา OCT และ MATE ได้ร้อยละ 50 (inhibition concentration; IC50) พบว่า imatinib, nilotinib, gefitinib และ erlotinib (50) สามารถยับยั้งตัวพา OCT และ MATE จึงมีอาจส่งผลให้เกิดอันตรกิริยาได้ โดยการให้ยากลุ่ม TKI 4 ชนิดดังกล่าวร่วมกับ metformin อาจทำให้ระดับยา metformin สูงขึ้นได้ ทั้งนี้ยังไม่มีรายงานการศึกษาอันตรกิริยาของยาเหล่านี้ในสิ่งมีชีวิต (51)

ยากลุ่ม beta-adrenergic blockers

ยากลุ่ม beta adrenergic blockers ออกฤทธิ์ยับยั้ง beta adrenergic receptor ซึ่งกระจายตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น หัวใจ หลอดเลือด หลอดลม จึงมีผลลดอัตราการเต้น

ของหัวใจ ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด และอาจทำให้เกิดภาวะหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ได้ จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ จึงอาจบดบังอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำซึ่งมักแสดงออกด้วยอาการใจสั่น มือสั่น เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติของยาในกลุ่มนี้ พบว่ามียา 2 ชนิดที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา metformin ได้แก่ atenolol และ metoprolol

atenolol ออกฤทธิ์ลดการไหลเวียนเลือดที่ไต ส่งผลให้ metformin ถูกขับออกลดลง นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวพา OCT2 ที่ไต ทำให้ลดการขับออกจากยา อาจทำให้ระดับ metformin ในเลือดสูงขึ้น (52)

metoprolol มีฤทธิ์กระตุ้นการแสดงออกของตัวพา OCT1 ซึ่งกระจายตัวมากที่สุดที่ไต ส่งผลเพิ่มการนำ metformin เข้าสู่เซลล์ตับ และลดการแสดงออกของ MATE1 ซึ่งกระจายตัวอยู่มากที่ไต ส่งผลลดการขับออกของ metformin ที่ไต โดยรวมอาจทำให้ระดับยา metformin ในเลือดลดลง (53)

ผลดังกล่าวเป็นการคาดการณ์อันตรกิริยาจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากลุ่ม beta-adrenergic blocker และ metformin หากมีความจำเป็นต้องได้รับร่วมกัน สามารถให้ยาร่วมกันได้ โดยให้ติดตามอาการผิดปกติ รวมถึงผลการรักษาหลังจากได้รับยาร่วมกัน

ยากลุ่ม anticholinergics

ยากลุ่ม anticholinergics ออกฤทธิ์โดยแย่ง acetylcholine จับกับตัวรับทั้ง nicotinic receptor และ muscarinic receptor หากยาจับกับ muscarinic receptor ที่กล้ามเนื้อเรียบของระบบทางเดินอาหารจะส่งผลลดการบีบตัว ทำให้ gastric emptying time เพิ่มขึ้น โดยยา metformin เป็นยาที่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กผ่านตัวรับ PMAT หาก gastric emptying time เปลี่ยนแปลง อาจส่งผลให้การดูดซึมยา metformin เปลี่ยนไป การให้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ร่วมกับ metformin ส่งผลให้ gastric emptying time เพิ่มขึ้น อาจทำให้การดูดซึม metformin ผ่านลำไส้เล็กเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin เมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน ให้ติดตามค่าน้ำตาลในเลือด (54)

สารทึบรังสี (radio-contrast media)**สารทึบรังสีกลุ่มที่มีไอโอดีน**

สารทึบรังสีกลุ่มที่มีไอโอดีนเป็นองค์ประกอบ มีความเป็นพิษต่อไต สามารถก่อให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้ร้อยละ 11 จากผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันทั้งหมด โดยเริ่มแสดงอาการหลังจากได้รับสารทึบรังสีตั้งแต่ 48 ชั่วโมงเป็นต้นไป การเกิดความเป็นพิษต่อไตของสารทึบรังสีเกิดจาก 2 กลไก คือ 1) สารทึบรังสีมีความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic) โดยมีผลกระทบต่อ renal tubular epithelial cell และ endothelial cell และ 2) สารทึบรังสีมีความเข้มข้น (osmolality) และความหนืด (viscosity) สูง ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดบริเวณท่อหน่วยไตลดลง (55)

metformin เป็นยาที่ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม ดังนั้นเมื่อเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อาจทำให้ระดับยา metformin ในเลือดสูงจนเกิดภาวะ lactic acidosis ได้ (56) คู่มือการให้สารทึบรังสี โดยวิทยาลัยรังสีวิทยาสหรัฐอเมริกา (American College of Radiology) สรุปว่าผู้ที่ได้รับยา metformin ไม่ได้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน หลังจากได้รับสารทึบรังสีมากกว่าคนทั่วไป ในการใช้สารทึบรังสีกลุ่มที่มีไอโอดีนเป็นองค์ประกอบ จึงควรเฝ้าระวังการเกิดความเสี่ยงของไตมากขึ้นในผู้ที่เคยมีประวัติเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและผู้เป็นโรคไตวายเรื้อรังที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m² และไม่เคยมีประวัติเกิดภาวะ lactic acidosis หลังการได้รับสารทึบรังสี ในผู้ที่ได้รับยา metformin จากข้อสรุปดังกล่าว วิทยาลัยฯ จึงแบ่งผู้ที่ได้รับยา metformin และมีความจำเป็นต้องได้รับสารทึบรังสีเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ที่ได้รับยา metformin ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (มีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ml/min/1.73 m²) บุคคลในกลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องหยุดยา metformin ทั้งก่อนและหลังการทำหัตถการที่ได้รับสารทึบรังสี

กลุ่มที่ 2 ผู้ที่ได้รับยา metformin ซึ่งเคยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือมีภาวะไตเสื่อมเรื้อรังระยะ 4 ขึ้นไป (มี eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m²) หรือทำหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด emboli บริเวณ renal arteries บุคคลในกลุ่มนี้ควรหยุด metformin ก่อน หรือขณะทำหัตถการ และหยุดยาต่อ 48 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ หรือจนกว่าจะได้รับการประเมินว่าการทำงานของไตกลับมาเป็นปกติ

สารทึบรังสีกลุ่มที่มีกาโดลิเนียม (gadolinium)

metformin สามารถให้ร่วมกับสารทึบรังสีกลุ่มที่มี gadolinium เป็นองค์ประกอบได้โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยา metformin ก่อนการทำหัตถการ เมื่อให้ขนาดสารทึบรังสี 0.1-0.3 mmol/kg (57)

แอลกอฮอล์

เอทานอลเป็นแอลกอฮอล์ชนิดรับประทานได้ ซึ่งมีการใช้ในสังคมอย่างแพร่หลายมานาน มีการศึกษาผลของแอลกอฮอล์ต่อสุขภาพจำนวนมาก โดยพบทั้งประโยชน์และโทษจากการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์กับมื้ออาหารเป็นครั้งคราวในปริมาณพอเหมาะอาจไม่มีผลกระทบต่อระดับน้ำตาลในเลือด การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อย่างต่อเนื่องอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ในทางกลับกันการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ขณะท้องว่างอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ จากกลไกการเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ที่ตับ โดยเมื่อเซลล์ตับกำจัดแอลกอฮอล์โดยสลายเอทานอลเป็น acetaldehyde acetate และ acetyl-CoA ตามลำดับ เพื่อนำไปเป็นสารตั้งต้นในวัฏจักรเครบส์ (Krebs' cycle) ของกระบวนการหายใจระดับเซลล์ ผลจากการสลายแอลกอฮอล์นี้ทำให้อัตราส่วนของ NAD:NADH ในเซลล์ตับเปลี่ยนไป จึงยับยั้งกระบวนการสร้างน้ำตาลจากตับ (gluconeogenesis) กระตุ้นให้เกิดการหายใจระดับเซลล์แบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic cellular respiration) ทำให้เกิดกรดแลคติก การได้รับแอลกอฮอล์มากเกินไปจึงอาจทำให้เกิดกรดแลคติกปริมาณมาก นำไปสู่ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก ผู้ที่ได้รับยา metformin จึงไม่ควรดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนัก ทั้งการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนักในช่วงเวลาอันสั้น (binge drinking) และการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์หนักอย่างต่อเนื่อง (heavy drinking) เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lactic acidosis (58) ทั้งนี้ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนักในเวลาอันสั้น หมายถึงการดื่มมากกว่า 5 ดื่มมาตรฐานในเพศชาย หรือมากกว่า 4 ดื่มมาตรฐานในผู้หญิงภายในเวลา 2 ชั่วโมง ส่วนการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์หนักอย่างต่อเนื่อง หมายถึงการดื่มมากกว่า 15 ดื่มมาตรฐานในเพศชาย หรือมากกว่า 8 ดื่มมาตรฐานเพศหญิงภายใน 1 สัปดาห์ (59)

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา metformin กับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกัน มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการเพิ่มขึ้นของระดับยา metformin ในกระแสเลือด การประสานรายการยาและการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยจึงมีความสำคัญในการป้องกันความล้มเหลวในการรักษาหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา สรุปรการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง metformin และยาอื่นแสดงอยู่ในตารางที่ 3

สรุป

ยา metformin ไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ แต่ถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม อันตรกิริยาต่อยาส่วนมากจึงมาจากยาที่ทำให้การขับยาออกทางไตเปลี่ยนแปลง เช่น การยับยั้งตัวพา OCT และ MATE ซึ่งเป็นตัวพาที่ใช้ในการขับยา metformin ออกจากร่างกาย ส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MALA หากผู้ที่ได้รับยา metformin เริ่มมีอาการแสดงของ MALA เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หายใจเหนื่อยหอบ ควรหยุดยา metformin ทันที และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการใช้ยาต่าง ๆ ที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาดังนี้ และควรมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร่วมกัน

เอกสารอ้างอิง

1. IDF Diabetes Atlas. Diabetes around the world in 2021 [online]. 2024 [cited Sep 20, 2024]. Available from: diabetesatlas.org
2. Apidechkul T, Chomchiei C, Upala P, Tamornpark R. Epidemiology of prediabetes mellitus among hill tribe adults in Thailand. PLoS One 2022; 17: e0271900.
3. Tunsuchart K, Lertrakarnnon P, Srithanaviboonchai K, Likhitsathian S, Skulphan S. Type 2 diabetes mellitus related distress in Thailand. Int J Environ Res Public Health 2020; 17: 2329
4. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia 2017; 60: 1566-76.
5. Diabetes Association of Thailand. Clinical practice guideline for diabetes 2023 [online] 2024 [cited Sep 25, 2024]. Available from: www.dmthai.org/new/index.php/sara-khwam-ru/bukhlakr-thangkar-phaethy/cpg/naewthang-wech-ptibati-sahrab-rokh-bea-hwan-2567
6. National Drug Policy Division. The National Drug System Development Committee announced updates to the National List of Essential Drugs (No. 2) on Aug 30, 2024 [online] 2025 [cited Feb 8, 2025]. Available from: ndp.fda.moph.go.th/nlem/67-2
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and methodology: standard of care in diabetes [online]. 2025 [cited Feb 4, 2025]. Available from: diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S1/157562/Introduction-and-Methodology-Standards-of-Care-in
8. Uptodate. Metformin: Drug information [online]. 2024 [cited Sep 2, 2024]. Available from: www.uptodate.com/contents/metformin-drug-information?search=metformin&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F193863
9. Micromedex. metformin [online]. 2024 [cited Sep 5, 2024]. Available from: www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#
10. Cheng FF, Liu YL, Du J, Lin JT. Metformin's mechanisms in attenuating hallmarks of aging and age-related disease. Aging Dis 2022; 13: 970-86.
11. Zhu L, Yang K, Ren Z, Yin D, Zhou Y. Metformin as anticancer agent and adjuvant in cancer combination therapy: Current progress and future prospect. Transl Oncol 2024; 44: 101945.
12. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH, Lan TH. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69: 1299-305.
13. 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: 2291-5.
14. Blumenberg A, Benabbas R, Sinert R, et al. Do patients die with or from metformin-associated lactic

ตารางที่ 3. อันตรกิริยาระหว่าง metformin และยาอื่น

ชื่อยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	ผลที่เกิดขึ้น	คำแนะนำ
ยาปฏิชีวนะ			
ยากลุ่ม INSTIs dolutegravir	ลด การขับออกของ metformin ทางไต	ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 79 และ C_{max} เพิ่มขึ้นร้อยละ 66	1. จำกัดขนาด metformin สูงสุดไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน 2. ในผู้ที่เคยได้ metformin ก่อนเริ่มใช้ dolutegravir พิจารณาปรับขนาดยา metformin ตามค่าระดับน้ำตาลในเลือด 3. ในผู้ที่เคยใช้ dolutegravir ก่อนเริ่มใช้ metformin พิจารณาเริ่ม metformin ด้วยขนาดต่ำที่สุดก่อน แล้วจึงเพิ่มขนาดยาเพื่อให้คุ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้ 4. การหยุดยา dolutegravir ในผู้ที่เคยได้รับยาร่วมกันต้องปรับขนาดยา metformin เพื่อให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้
bictegravir elvitegravir + cobicistat cabotegravir + rilpivirine		ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 39 อาจทำให้ระดับ metformin เพิ่มขึ้น อาจไม่มีผลต่อระดับ metformin	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา metformin ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
trimethoprim	ยับยั้ง OCT และ MATE ลด การขับออกของ metformin ผ่านทางไต	C_{max} ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 38 และ AUC ของ metformin สูงขึ้นร้อยละ 37	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา metformin และค่าระดับน้ำตาลในเลือด
cephalexin	เป็นสารตั้งต้นที่จำเพาะต่อ MATE1 อาจลดการขับออกของยาอื่นที่ขับผ่าน MATE1	เพิ่มระดับ AUC ของ metformin ร้อยละ 24	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา metformin และค่าระดับน้ำตาลในเลือด
rifampicin	เหนี่ยวนำตัวพา OCT	ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 13 การขับออกของ metformin ทางปัสสาวะลดลงร้อยละ 16 ส่วนค่า C_{max} ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา metformin และค่าระดับน้ำตาลในเลือด

ตารางที่ 3. อันตรกิริยาระหว่าง metformin และยาอื่น (ต่อ)

ชื่อยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	ผลที่เกิดขึ้น	คำแนะนำ
pyrimethamine	ยับยั้ง ตัวพา OCT2 MATE1 และ MATE2-K	AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 39 แต่ ไม่มีผลต่อระดับแลคเตทในเลือด	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยา metformin และค่าระดับน้ำตาลในเลือด
ยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร			
ยากลุ่มยับยั้ง H ₂ receptors			
cimetidine		cimetidine เพิ่มระดับ C _{max} ของ metformin ร้อยละ 81 (P <0.008) และ เพิ่ม AUC ของ metformin ร้อยละ 50 (P<0.008)	ระมัดระวังการใช้ metformin ร่วมกับ cimetidine ติดตามการเกิดภาวะ lactic acidosis
ranitidine	ยับยั้ง OCT และ MATE ลดการขับออกของ metformin ที่ไต	ranitidine ลดการขับออกของ metformin ทาง ไต 15.2%	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ระมัดระวังการใช้ metformin ร่วมกับ ranitidine
famotidine		ระดับ C _{max} และ AUC ของ metformin เปลี่ยนแปลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ	สามารถให้ร่วมกับ metformin ได้
ยากลุ่มยับยั้ง proton pumps			
omeprazole	ยับยั้ง OCT2 และ MATE1	omeprazole มีคุณสมบัติยับยั้ง OCT แต่ไม่มี ผลทางคลินิกต่อระดับน้ำตาลในเลือด	ไม่ส่งผลกระทบทางคลินิก สามารถให้ร่วมกันได้
lansoprazole	ลดการขับออกของ metformin ทางไต	ระดับ C _{max} ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 15 (GMR 1.15, (1.-1.22, 95% CI) และ AUC เพิ่มขึ้น ร้อยละ 17 (1.10-1.24, 95% CI)	ไม่ส่งผลกระทบทางคลินิก สามารถให้ร่วมกันได้
pantoprazole		ระดับ C _{max} ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 15 และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 15	ไม่ส่งผลกระทบทางคลินิก สามารถให้ร่วมกันได้
rabeprazole		ระดับ C _{max} ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 18.6 และ AUC ช่วง 0-12 ชั่วโมงหลังได้รับยา เพิ่มขึ้นร้อยละ 14.6 แต่ไม่มีผลต่อระดับ น้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ	ไม่ส่งผลกระทบทางคลินิก สามารถให้ร่วมกันได้

ตารางที่ 3. อันตรกิริยาระหว่าง metformin และยาอื่น (ต่อ)

ชื่อยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	ผลที่เกิดขึ้น	คำแนะนำ
ยารักษาอาการเจ็บแน่นหัวใจ (antianginal drugs)			
ranolazine	ยับยั้งตัวพา OCT2 ลดการขับออกของ metformin	ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้น 1.22 เท่า	1. หากมีได้รับยา ranolazine 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ metformin ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา 2. หากได้รับยา ranolazine 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ไม่ควรได้รับ metformin เกิน 1,700 มิลลิกรัมต่อวัน
ยาด้านรักษามะเร็ง			
vandetanib	ยับยั้ง MATE1 และ MATE2K ลดการขับออกของ metformin	ค่า AUC ของ metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 74 ค่า C _{max} ของ metformin ร้อยละ 50	ระมัดระวังการเกิดภาวะ lactic acidosis
tyrosine kinase inhibitors ประกอบด้วย imatinib, nilotinib, gefitinib และ erlotinib	เป็นสารตั้งต้นของ OCT และมีคุณสมบัติยับยั้ง OCT	อาจทำให้ระดับยา metformin สูง	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ระมัดระวังการใช้ยากกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors ร่วมกับ metformin
ยากลุ่ม beta-adrenergic blockers			
atenolol	ลดการไหลเวียนเลือดที่ไต (renal blood flow)	ลดการขับออกของ metformin	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ และค่าระดับน้ำตาลในเลือด
metoprolol	1. กระตุ้นการแสดงออกของตัวพา OCT1 เพิ่มการนำ metformin เข้าสู่เซลล์ตับ 2. ลดการแสดงออกของ MATE1 ส่งผลลดการขับออกของ metformin	ระดับ metformin ในเลือดลดลง	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ และค่าระดับน้ำตาลในเลือด
ยากลุ่ม anticholinergics	เพิ่ม gastric emptying time	เพิ่มระยะเวลาการดูดซึมยา metformin อาจทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น	ยังไม่มีคำแนะนำการปรับขนาดยา metformin ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ และค่าระดับน้ำตาลในเลือด

ตารางที่ 3. อันตรกิริยาระหว่าง metformin และยาอื่น (ต่อ)

ชื่อยา	กลไกการเกิดอันตรกิริยา	ผลที่เกิดขึ้น	คำแนะนำ
สารทึบรังสี			
Iodinated contrast media	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะไตวายเฉียบพลัน ส่งผลให้การขับออกของ metformin ลดลง	ระดับของ metformin อาจเพิ่มขึ้น	1. หากผู้ได้รับสารทึบรังสีร่วมกับ metformin มี $eGFR \geq 30$ ml/min/1.73 m²) ไม่จำเป็นต้องหยุดยา metformin ทั้งก่อนและหลังการทำหัตถการ 2. หากผู้ได้รับสารทึบรังสีร่วมกับ metformin เคยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือมีภาวะไตเสื่อมเรื้อรังระยะ 4 ขึ้นไป ($eGFR < 30$ ml/min/1.73 m²) หรือทำหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด emboli บริเวณ renal arteries ควรหยุด metformin ก่อน หรือขณะทำหัตถการ และ หยุดยาต่อ 48 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ หรือจนกว่าจะได้รับการประเมินว่าการทำงานของไตกลับมาเป็นปกติ
gadolinium based contrast media			หากได้รับเมื่อให้ขนาดสารทึบรังสี 0.1-0.3 mmol/kg ไม่จำเป็นต้องหยุดยา metformin ก่อนการทำหัตถการ
เครื่องดื่มแอลกอฮอล์	เพิ่มระดับกรดแลคติกในเลือด	เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lactic acidosis	ไม่ควรดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อย่างหนัก

- acidosis (MALA)? Systematic review and meta-analysis of pH and lactate as predictors of mortality in MALA. *J Med Toxicol* 2020; 16: 222-9.
15. Thammavaranucupt K, Phonyangnok B, Parapiboon W, Wongluechai L, Pichitporn W, Sumritvanicha J, et al. Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality. *PLoS One* 2022; 17: e0273678.
16. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 359-71.
17. Rivera D, Onisko N, Cao JD, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Metformin toxicities. *Am J Emerg Med* 2023; 72: 107-12.
18. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: Rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016; 39: 179-86.
19. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 820-7.
20. Stage TB, Brøsen K, Christensen MM. A comprehensive review of drug-drug interactions with metformin. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 811-24.
21. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577-85.
22. Diabetes prevention program research group. Reduction in the incident of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
23. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: Identification of subgroups that benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2019; 42: 601-8.
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025; 48: S306–20.
25. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e49-e64.
26. Attia GM, Almouteri MM, Alnakhl FT. Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS)-related infertility. *Cureus* 2023; 15: e44493.
27. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 148-56.
28. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2231-41.
29. Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, Hynes C, McWilliams S, Crowley EK. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evid Based Ment Health* 2022; 25: 15-22.
30. Pakkir Maideen NM, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug Interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Adv Pharm Bull* 2017; 7: 501-5.
31. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 69-83.
32. Clinicalinfo. Guideline for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [online]. 2024 [cited Sep 20, 2024]. Available from: clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/drug-interactions-institution
33. Song IH, Zong J, Borland J, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in

- healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72: 400-7.
34. Naccarato M, Yoong D, Fong IW. Dolutegravir and metformin: a case of hyperlactatemia. *AIDS* 2017; 31: 2176-7.
 35. Grün B, Kiessling MK, Burhenne J, et al. Trimethoprim-metformin interaction and its genetic modulation by OCT2 and MATE1 transporters. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 787-96.
 36. Jayasagar G, Krishna Kumar M, Chandrasekhar K, Madhusudan Rao C, Madhusudan Rao Y. Effect of cephalexin on the pharmacokinetics of metformin in healthy human volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* 2002; 19: 41-8.
 37. Cho SK, Yoon JS, Lee MG, et al. Rifampin enhances the glucose-lowering effect of metformin and increases OCT1 mRNA levels in healthy participants. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 416-21.
 38. Kusuvara H, Ito S, Kumagai Y, et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 837-44.
 39. Somogyi A, Stockley C, Keal J, Rolan P, Bochner F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 545-51.
 40. Cho SK, Chung JY. The MATE1 rs2289669 polymorphism affects the renal clearance of metformin following ranitidine treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54: 253-62.
 41. Hibma JE, Zur AA, Castro RA, Wittwer MB, Keizer RJ, Yee SW, Goswami S, Stocker SL, Zhang X, Huang Y, Brett CM, Savic RM, Giacomini KM. The effect of famotidine, a MATE1-selective inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 711-21.
 42. Nies AT, Hofmann U, Resch C, Schaeffeler E, Rius M, Schwab M. Proton pump inhibitors inhibit metformin uptake by organic cation transporters (OCTs). *PLoS One* 2011; 6: e22163.
 43. Ali F, Khan M, Aamir K, Mughal MA. Synergistic effects of omeprazole and metformin on glycemic control in type 2 diabetic patients. A randomized clinical study. *J Dow Univ Health Sci* 2017; 11: 24-8.
 44. Kim A, Chung I, Yoon SH, Yu KS, Lim KS, Cho JY, et al. Effects of proton pump inhibitors on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1174-9.
 45. Ding Y, Jia Y, Song Y, Lu C, Li Y, Chen M, Wang M, Wen A. The effect of lansoprazole, an OCT inhibitor, on metformin pharmacokinetics in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 141-6.
 46. Liu G, Wen J, Guo D, Wang Z, Hu X, Tang J, Liu Z, Zhou H, Zhang W. The effects of rabeprazole on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics in Chinese healthy volunteers. *J Pharmacol Sci* 2016; 132: 244-8.
 47. Flory J, Haynes K, Leonard CE, Hennessy S. Proton pump inhibitors do not impair the effectiveness of metformin in patients with diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 330-6.
 48. Zack J, Berg J, Juan A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction study of ranolazine and metformin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015; 4: 121-9.
 49. Johansson S, Read J, Oliver S, et al. Pharmacokinetic evaluations of the co-administrations of vandetanib and metformin, digoxin, midazolam, omeprazole or ranitidine. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 837-47.
 50. Pellegrinotti M, Fimognari FL, France A, et al. Erlotinib-induced hepatitis complicated by fatal lactic acidosis in an elderly man with lung cancer. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 543-5.
 51. Menematsu T, Giacomini KM. Interactions of tyrosine kinase inhibitors with organic cation transporters, OCTs, and multidrug and toxic

- compound extrusion proteins, MATEs. *Mol Cancer Ther* 2011; 10: 531-9.
52. Ren J, Zhou Y, Zhang G, et al. Role of age-related decrease of renal organic cation transporter 2 in the effect of atenolol on renal excretion of metformin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 40: 349–54.
 53. Ma YR, Shi AX, Qin HY, Zhang T, Wu YF, Zhang GQ. et al. Metoprolol decreases the plasma exposure of metformin via the induction of liver, kidney and muscle uptake in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2016; 37: 511-21.
 54. Amin M, Suksomboon N. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: an update on drug-drug interactions. *Drug Saf* 2014; 37: 903-19.
 55. Faucon AL, Bobrie G, Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *Eur J Radiol* 2019; 116: 231-41.
 56. Baerlocher MO, Asch M, Myers A. Metformin and intravenous contrast. *CMAJ* 2013; 185: E78.
 57. American College of Radiology. ACR manual on contrast media [online]. 2024 [cited Sep 15, 2024]. Available from: www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf#page46
 58. Emanuele NV, Swade TF, Emanuele MA. Consequences of alcohol use in diabetics. *Alcohol Health Res World*. 1998; 22: 211-19.
 59. The national institute on alcohol abuse and alcoholism. The basics: Defining how much alcohol is too much [online]. 2024 [cited Oct 10, 2024]. Available from: www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/basics-defining-how-much-alcohol-too-much#pub-toc2