

ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

ปัญจพล กอบพังตน พ.บ.*, นลวันท์ เชื้อเมืองพาน ปรด.*

โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

บทคัดย่อ

ความสำคัญ: ยาเมทฟอร์มิน (metformin) เป็นยาที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่อาจก่อให้เกิดภาวะกรดแลคติกในเลือด ซึ่งแม้ว่าอุบัติการณ์น้อย แต่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การทราบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin อาจช่วยป้องกันความเสี่ยงของการเกิดภาวะดังกล่าวได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin ที่มีในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 เพื่อติดตามข้อมูลจนครบ 3 ปี เพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด metformin associated lactic acidosis (MALA) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ t-test, Fisher's exact test และเปรียบเทียบค่าสัดส่วนความเสี่ยงด้วย multivariable binomial regression model

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ศึกษาจำนวน 6,083 ราย พบการเกิด MALA 53 ราย (ร้อยละ 0.87) ผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที มีโอกาสเกิด MALA 4.24 เท่า (RR=4.24, $p<0.001$, 95%CI=2.40-7.48) ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin มากกว่า 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน มีโอกาสเกิด MALA 2.45 เท่า (RR=2.45, $p=0.003$, 95%CI=1.35-4.43) ผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs มีโอกาสเกิด MALA 2.92 เท่า (RR=2.92, $p=0.016$, 95%CI=1.23-6.96) ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs หรือ ARBs พบโอกาสเกิด MALA 0.31 เท่า (RR=0.31, $p=0.001$, 95%CI=0.17-0.56)

สรุปและข้อเสนอแนะ: ควรใช้ยา metformin ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที หลีกเลี่ยงการให้ยา metformin มากกว่า 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ร่วมกับยา metformin เนื่องจากสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด MALA ที่เพิ่มขึ้น การได้รับยา ACEIs หรือ ARBs อาจช่วยลดการเกิด MALA ได้

คำสำคัญ: โรคเบาหวาน ยา metformin ภาวะกรดแลคติกในเลือด metformin associated lactic acidosis

ASSOCIATED FACTORS OF METFORMIN ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS IN DIABETIC PATIENTS AT CHIANGRAI PRACHANUKROH HOSPITAL

Panjapon Kobpungton M.D.* Nonlawan Chueamuangphan Ph.D.*

*Chiangrai Prachanukroh Hospital

ABSTRACT

BACKGROUND: Metformin is the first-line medication for treatment of type 2 DM. Although, the incidence of metformin associated lactic acidosis (MALA) is an extremely rare, but it can cause of death. We study on the factors associated with metformin associated lactic acidosis for proper management in diabetic patients in MALA prevention.

OBJECTIVE: To study the associated factors with metformin associated lactic acidosis in diabetes patients.

METHODS: This study was a retrospective cohort. We collected the data of metformin patients that in the data base of Chiangrai Prachanukroh Hospital on 1st October 2016 to follow up for 3 years and evaluated the association between gender, age, serum creatinine level, metformin dosage per day, the using of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin-receptor blockers (ARB), non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) and diuretics with MALA. t-test, Fisher's exact test and multivariable binomial regression model were used.

RESULTS: 6,083 cases included, 53 (0.87%) concerned MALA. The factors that associated with metformin associated lactic acidosis were eGFR lower than 60 ml/min (RR=4.24, $p<0.001$, 95%CI=2.40-7.48), using metformin>1,500 mg/day (RR=2.45, $p=0.003$, 95%CI=1.35-4.43), combination using with NSAIDs (RR=2.92, $p=0.016$, 95%CI=1.23-6.96), and using with ACEIs or ARBs (RR=0.31, $p<0.001$, 95%CI=0.17-0.56).

CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS: To minimize MALA risk, we should use metformin with precaution when the patient had eGFR lower than 60 ml/min, the dosage of metformin should not more than 1,500 mg per day, and avoid NSAIDs using with metformin. ACEIs/ARBs may provide protective effect against MALA.

KEYWORDS: diabetes mellitus (DM), metformin, metformin associated lactic acidosis, lactic acidosis

Corresponding Author: Panjapon Kobpungton Email: panjapone@yahoo.com

Accepted date: 10 March 2020

Revise date: 26 April 2020

Publish date: 30 April 2020

ความเป็นมา

โรคเบาหวาน เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่สำคัญมากโรคหนึ่ง ประเทศไทยมีผู้ป่วยโรคเบาหวานมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น โดยข้อมูลความชุกของโรคเบาหวานในประชากรอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป พบว่า เบาหวานเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6.9 ใน พ.ศ. 2552 เป็นร้อยละ 8.9 ใน พ.ศ. 2557 และมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ และปัจจุบันประเทศไทยมีผู้เป็นเบาหวานไม่น้อยกว่า 4 ล้านคน การรักษาด้วยยาที่ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวปฏิบัติของสมาคมเบาหวานแห่งประเทศไทย คือ ยาเมทฟอร์มิน (metformin) โดยแนะนำให้เริ่มด้วยขนาดต่ำเพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงทางเดินอาหารและไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีค่าประมาณอัตราการกรองของหน่วยไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที แม้ว่าจะเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง และมีผลข้างเคียงต่ำ แต่ยาดังกล่าวมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือการเกิดกรดแลคติกในเลือด (lactic acidosis)¹

ภาวะการเกิดกรดแลคติกในเลือดจากยา metformin (MALA: metformin associated lactic acidosis) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย อุบัติการณ์การเกิด MALA ประมาณ 2.5 ถึง 66 ราย ต่อผู้ป่วย 100,000 คนต่อปี โดยพบกลุ่มอาการที่สัมพันธ์กัน ได้แก่ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) การดื่มสุรา การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) และภาวะช็อก(shock)²⁻⁵ ผู้ป่วยที่เกิด MALA มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 17 ถึง ร้อยละ 31⁵⁻⁷ โดยผู้ป่วยที่มีอายุมาก มีภาวะช็อก และผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) สัมพันธ์กับการเสียชีวิตมากขึ้น⁷ ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin มากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวันมีโอกาสดังกล่าวเกิด MALA มากขึ้น⁸ และผู้ป่วยเบาหวานที่มี eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที มีโอกาสดังกล่าวเกิด MALA มากขึ้นถึง 2 เท่า⁹ มีการศึกษาแนะนำว่าไม่ควรใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด MALA

เพิ่มมากขึ้น¹⁰ แต่มีการศึกษาพบว่า การรักษาผู้ป่วยเบาหวานด้วยยา metformin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย และสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4-5 หากได้รับการตรวจระดับกรดแลคติกในเลือดอย่างสม่ำเสมอ¹¹ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน และลดอัตราตายจากภาวะ MALA ในผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยคัดเลือกผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin ที่อยู่ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลเชียงรายฯ ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ติดตามผู้ป่วย ถึง วันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2562 ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยพัฒนาขึ้น ประกอบด้วยข้อมูล เพศ อายุ ระดับ serum creatinine (Cr) ค่า eGFR (คำนวณโดย CKD-EPI equations¹) ปริมาณยา metformin ที่ได้รับต่อวัน การได้รับยา angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) การได้รับยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs) การได้รับยาขับปัสสาวะ และการวินิจฉัย metformin associated lactic acidosis (MALA) ซึ่งในการศึกษานี้ วินิจฉัยจากการพบค่า pH ในเลือดน้อยกว่า 7.35 และ ค่า lactate ในเลือดมากกว่า 5 mmol/L การวินิจฉัยการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) ใช้การวินิจฉัยตาม KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury¹²

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยในครั้งนี้ได้รับการอนุมัติจาก คณะกรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเชียงราย ประชาชนเคราะห์ให้ทำการวิจัยได้โดยไม่มีเงื่อนไข ลงวันที่ 5 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ประชากรของการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin จากโรงพยาบาล เชียงรายประชาชนเคราะห์ ที่อยู่ในฐานข้อมูลของ โรงพยาบาลเชียงรายประชาชนเคราะห์ ณ วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559

การคำนวณขนาดตัวอย่าง ใช้การคำนวณจาก การเก็บข้อมูล pilot study ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ยา metformin จำนวน 100 คน และผู้ป่วย MALA จำนวน 5 คน กำหนดการทดสอบเป็น two sided ด้วยค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 (significant) ที่ 0.05 และ power of test 0.9 ในตัวแปรค่า creatinine จะได้ผู้ป่วย กลุ่มที่ 1 เท่ากับ 37 ราย และ กลุ่มที่ 2 เท่ากับ 74 ราย ตัวแปรค่าปริมาณยา metformin ที่ได้รับต่อวัน จะได้ผู้ป่วย กลุ่มที่ 1 เท่ากับ 50 ราย และ กลุ่มที่ 2 เท่ากับ 50 ราย ตัวแปรการได้รับยาการได้รับยา NSAIDs จะได้ผู้ป่วย กลุ่มที่ 1 เท่ากับ 5 ราย และ กลุ่มที่ 2 เท่ากับ 45 ราย ในตัวแปรการได้รับยากลุ่ม ACEIs / ARBs จะได้ผู้ป่วย กลุ่มที่ 1 เท่ากับ 1,175 ราย และ กลุ่มที่ 2 เท่ากับ 353 ราย

กลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin ที่อยู่ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลเชียงราย ณ วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 และมีข้อมูลประวัติในโรงพยาบาลเชียงรายที่สามารถติดตามจนครบ 3 ปี จำนวน 6,083 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) นำเสนอด้วย means ($\pm$ SD) และเปรียบเทียบด้วย t-test ส่วนข้อมูลที่เป็นตัวแปรจัดกลุ่ม (categorical variable) จะถูกนำเสนอด้วยร้อยละ และเปรียบเทียบด้วย Fisher's exact test มีการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนความ

เสี่ยงด้วย multivariable binomial regression model โดยเลือกตัวแปรจาก ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.05 เพื่อหา risk ratio: RR

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ที่เข้าสู่วิจัยการศึกษานี้ 6,083 ราย เมื่อติดตามไปจนครบ 3 ปี พบผู้ป่วยเกิด metformin associated lactic acidosis (MALA) จำนวน 53 ราย (ร้อยละ 0.87) เมื่อพิจารณาความแตกต่างของผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด MALA พบว่า ทั้งอายุ และเพศ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มผู้ป่วยที่เกิด MALA มี serum creatinine พื้นฐานที่สูงกว่า และมีค่า eGFR เฉลี่ยที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด MALA และกลุ่มที่ไม่เกิด MALA พบว่า ปริมาณยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวัน การได้รับยา ACEIs / ARBs และการได้รับยา NSAIDs ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านการได้รับยาขับปัสสาวะ (ตารางที่ 1) เมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย 53 ราย ที่เกิด MALA พบว่า มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) รวมด้วย 40 ราย (ร้อยละ 75.47) และมีภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (septic shock) 38 ราย (ร้อยละ 71.70) มีภาวะไตวายเฉียบพลันรวมด้วย 48 ราย (ร้อยละ 90.57) และพบว่า ผู้ป่วยเสียชีวิต 6 ราย (ร้อยละ 11.32) แต่เมื่อนำกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมาพิจารณาถึงปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเสียชีวิตนั้น พบว่า ทั้งอายุ เพศ ระดับ serum creatinine eGFR ปริมาณยา Metformin ที่ได้รับต่อวัน การได้รับยา ACEIs/ ARBs การได้รับยา NSAIDs การได้รับยาขับปัสสาวะ การติดเชื้อในกระแสเลือด และการเกิดภาวะช็อก ไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตเมื่อเกิด MALA (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย (N=6,083)

ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย	Total (n=6,083)	MALA (n=53)	No MALA (n=6,030)	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี) mean±SD	59.20±0.14	58.77±10.06	59.20±10.91	0.776
เพศหญิง (ราย)	3,597 (59.13%)	25 (47.17%)	3,572 (59.24%)	0.052
ระดับ serum creatinine พื้นฐาน (มก.ต่อดล.) mean±SD	0.93±0.004	1.20±0.39	0.92±0.27	<0.001
ผู้ป่วยที่ serum creatinine พื้นฐาน >1.0 มก.ต่อดล. (ราย)	1,851 (33.64%)	32 (66.67%)	1,819 (33.35%)	<0.001
ระดับ eGFR พื้นฐาน (มล.ต่อนาที) mean±SD	79.62±0.29	60.96±26.80	79.79±21.72	<0.001
ผู้ป่วยที่มีระดับ eGFR พื้นฐาน <60 มล.ต่อนาที (ราย)	1,157 (21.03%)	23 (47.92%)	1,134 (20.97%)	<0.001
ปริมาณยา metformin ที่ได้รับต่อวัน (มก.) mean±SD	1,499.91±7.97	1,821.15±493.62	1,497.14±621.58	<0.001
ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin >1,500 มก. ต่อวัน (ราย)	2,922 (48.08%)	35(67.31%)	2,887(47.88%)	0.004
ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB (ราย)	4,689 (77.08%)	29 (54.72%)	4,660 (77.28%)	<0.001
ผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs (ราย)	247 (4.06%)	7 (13.21%)	240 (3.98%)	0.005
ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ (ราย)	1,090 (17.92%)	11 (20.75%)	1,079 (17.89%)	0.347

ตารางที่ 2 ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะ metformin associated lactic acidosis (N=53)

ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MALA	Total (n=53)	Dead (n=6)	Survive (n=47)	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี) mean±SD	58.77±10.06	54.67± 7.26	59.28 ± 10.31	0.293
เพศหญิง (ราย)	25 (47.17%)	2 (33.33%)	23 (48.94%)	0.672
ระดับ serum creatinine พื้นฐาน (มก.ต่อดล.) mean±SD	1.20±0.39	1.54 ± 0.56	1.17 ± 0.37	0.080
ระดับ eGFR พื้นฐาน (มล.ต่อนาที) mean±SD	60.96±26.80	45.0 ± 27.47	62.41 ± 26.58	0.217
ระดับ serum creatinine เมื่อวินิจฉัย MALA (มก.ต่อดล.) mean±SD	6.95±0.55	5.31 ± 4.06	7.16 ± 4.00	0.293
ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (ราย)	48 (90.57%)	5(83.33%)	43(91.49%)	0.465
ระดับ eGFR เมื่อวินิจฉัย MALA (มล.ต่อนาที) mean±SD	14.34±2.35	19.83 ± 18.90	13.64 ± 16.95	0.409
ปริมาณยา metformin ที่ได้รับต่อวัน (มก.) mean±SD	1,821.15±493.62	1,783.33 ± 248.33	1,826.09 ± 518.73	0.844
ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs/ ARBs (ราย)	29 (54.72%)	5 (83.33%)	24 (51.06%)	0.204
ผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs (ราย)	7 (13.21%)	1 (16.67%)	6 (12.77%)	1.000
ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ (ราย)	11 (20.75%)	2 (33.33%)	9 (19.15%)	0.592
ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (ราย)	40 (75.47%)	5 (83.33%)	35 (74.47%)	1.000
ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อก (ราย)	38 (71.70%)	4 (66.67%)	34 (72.34%)	1.000

ตารางที่ 3 risk factors of metformin associated lactic acidosis (univariable analysis)

risk factors	Risk ratio (RR)	95% CI	p-value
eGFR ที่ต่ำกว่า 60 มล.ต่อนาที	3.46	1.97-6.06	<0.001
การได้รับยา Metformin มากกว่า 1,500 มก.ต่อวัน	2.27	1.25-3.97	0.005
การได้รับยา ACEI หรือ ARB	0.36	0.21-0.62	<0.001
การได้รับยา NSAIDs	3.60	1.64-7.83	<0.001

ตารางที่ 4 risk factors of metformin associated lactic acidosis (multivariable analysis)

risk factors	Risk ratio (RR)*	95% CI	p-value
eGFR ที่ต่ำกว่า 60 มล.ต่อนาที	4.24	2.40-7.48	<0.001
การได้รับยา Metformin มากกว่า 1,500 มก.ต่อวัน	2.46	1.35-4.43	0.003
การได้รับยา ACEI หรือ ARB	0.31	0.17-0.56	<0.001
การได้รับยา NSAIDs	2.92	1.23-6.96	0.016

* Generalized linear models: extensions to the binomial family

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด MALA แล้ว พบว่า ผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีมีโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่มี eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาที 4.24 เท่า ($RR=4.24, p<0.001, 95\%CI=2.40-7.48$) นอกจากนั้นยังพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin มากกว่า 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน มีโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน 2.45 เท่า ($RR=2.45, p=0.003, 95\%CI=1.35-4.43$) เมื่อพิจารณาถึงกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs หรือ ACEI หรือ ARB แล้ว พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs มีโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว 2.92 เท่า ($RR=2.92, p=0.016, 95\%CI=1.23-6.96$) แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB นั้น กลับพบว่า มีโอกาสเกิด MALA น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวเหลือเพียง 0.31 เท่า ($RR=0.3, p<0.001, 95\%CI=0.17-0.56$) (ตารางที่ 4)

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษาในครั้งนี้พบว่า จากการติดตามผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin เป็นระยะเวลา 3 ปี พบการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin หรือ metformin associated lactic acidosis (MALA) ในโรงพยาบาลเชียงรายร้อยละ 0.87 ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 11.32 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ⁵⁻⁶ ซึ่งน่าจะเป็นผลจากความแตกต่างของกลุ่มประชากรในผู้ป่วยที่เกิด metformin associated lactic acidosis (MALA) มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ร่วมด้วยถึงร้อยละ 75.47 และมีภาวะ septic shock ถึงร้อยละ 71.70 มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย ร้อยละ 90.57 สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่าน^{2-3,7} แต่ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย MALA ซึ่งน่าจะเป็นผลจากกลุ่มประชากรมีน้อยเกินไป ทำให้ไม่สามารถแสดงถึงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญได้

ในส่วนของการปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเกิด MALA ในครั้งนี้พบว่า ระดับ serum creatinine พื้นฐาน ระดับ eGFR พื้นฐาน ปริมาณยา metformin ที่ได้รับต่อวัน และการได้รับยา NSAIDs สัมพันธ์กับการเกิด MALA ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษา^{3,8-9} นอกจากนั้นแล้วพบว่าผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีมีโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่มี eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาที 4.24 เท่า ($risk\ ratio=4.24, p<0.001, 95\%CI=2.40-7.48$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin มากกว่า 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน มีโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน 2.45 เท่า ($risk\ ratio=2.45, p=0.003, 95\%CI=1.35-4.43$) เมื่อพิจารณาถึงกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs หรือ ACEI หรือ ARB แล้ว พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs มีโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว 2.92 เท่า ($risk\ ratio=2.92, p=0.016, 95\%CI=1.23-6.96$) แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB นั้น กลับพบว่า มีโอกาสเกิด MALA น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวเหลือเพียง 0.31 เท่า ($risk\ ratio=0.31, p<0.001, 95\%CI=0.17-0.56$) แม้ว่าการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs จะลดอัตราการกรองของหน่วยไต (glomerular filtration rate, GFR) และอาจทำให้มีโอกาสเกิด MALA เพิ่มขึ้นจากระดับของ metformin ที่เพิ่มมากขึ้น แต่การศึกษานี้การได้รับยา ACEIs/ ARBs กลับทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิด MALA ลดลงเหลือเพียง 0.31 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว ทำให้สรุปได้ว่า การได้รับยา ACEIs/ ARBs อาจช่วยป้องกันการเกิด MALA แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างยา ACEIs หรือ ARBs กับการเกิด MALA มาก่อนจึงจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อยืนยันอีกครั้งว่าการได้รับยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ร่วมกับยา metformin มีผลกับการเกิดภาวะ MALA ในทิศทางใดแน่ เนื่องจากยาดังกล่าวเป็นยาลดความดันโลหิตตัวแรกที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน ทำให้มีโอกาสสูงที่จะได้ใช้ยาดังกล่าวร่วมกับยา metformin

กล่าวโดยสรุป การศึกษาในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่า หากผู้ป่วยเบาหวาน มีค่า serum creatinine มากกว่า 1.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมี eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิตรต่อวินาที ควรใช้ยา metformin ด้วยความระมัดระวัง ควรหลีกเลี่ยงการให้ยา metformin มากกว่า 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ในการรักษาโรคเบาหวาน เนื่องจากทำให้เสี่ยงต่อการเกิด MALA มากขึ้น และการให้ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs อาจช่วยลดการเกิด MALA ได้

ข้อจำกัด

การศึกษาในครั้งนี้ เป็นการศึกษาในระดับท้องถิ่น ซึ่งอาจจะมีลักษณะของคนไข้ที่แตกต่างในท้องถิ่นอื่น ทั้งจากความแตกต่างด้านพันธุกรรม วิถีชีวิต และระดับเศรษฐกิจ ทำให้อาจไม่สามารถใช้เป็นตัวแทนของประชากรในท้องถิ่นอื่น ๆ ที่มีลักษณะที่แตกต่างกันอย่างมาได้ และเนื่องจากการที่มีผู้เสียชีวิตไม่มาก ทำให้ไม่สามารถสรุปปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เกิด MALA ได้อย่างชัดเจน อาจจำเป็นต้องใช้การศึกษาที่รวบรวมผู้ป่วยที่มากกว่านี้ หรือใช้การศึกษาแบบพหุสถาบัน เพื่อให้สามารถบอกถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกิด MALA ได้

REFERENCES

1. Diabetes Association of Thailand under The Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn. Clinical practice guideline for diabetes 2017 3rd edition, Pathumthani : Romyen media ;2017.
2. Boada Fernández Del Campo C, Rodríguez Jimenez C, García Saiz MM, Aldea Perona AM, Sanz Álvarez EJ, Fernández Quintana E, et al. Metformin-associated hyperlactacidaemia acidosis: Diagnosis rate in standard clinical practice and its relationship with renal failure. Rev Clin Esp. 2019; 219(5):236-242.
3. Asif S, Bennett J, Marakkath B. Metformin-associated lactic acidosis: An Unexpected Scenario. Cureus. 2019; 11(4):4397.
4. Angioi A, Cabiddu G, Conti M, Pili G, Atzeni A, Matta V, et al. Metformin associated lactic acidosis: a case series of 28 patients treated with sustained low-efficiency dialysis (SLED) and long-term follow-up. BMC Nephrol. 2018; 19(1):77.
5. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Adverse event notifications implicating metformin with lactic acidosis in Australia. J Diabetes Complications. 2015; 29(8):1261-5.
6. Yeh HC, Ting IW, Tsai CW, Wu JY, Kuo CC. Serum lactate level and mortality in metformin-associated lactic acidosis requiring renal replacement therapy: a systematic review of case reports and case series. BMC Nephrol. 2017; 18(1):229.
7. Moiola A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. J Nephrol. 2016; 29(6):783-9.
8. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. Diabetes Care. 2014; 37(8):2218-24.
9. Lazarus B, Wu A, Shin JI, Sang Y, Alexander GC, 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(7):903-10.

10.Tanner C, Wang G, Liu N, Andrikopoulos S, Zajac JD, Ekinci EI. Metformin: time to review its role and safety in chronic kidney disease. Med J Aust. 2019; 211(1):37-42.

11.Prabhu RA, Mareddy AS, Nagaraju SP, Rangaswamy D, Guddattu V. Lactic acidosis due to metformin in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stage 3-5: is it significant?. Int Urol Nephrol. 2019; 51(7):1229-30.

12.KDIGO GN Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney inter Suppl 2012; 2: 124-138.