Review Article: Metformin-Associated Lactic Acidosis

Abstract

*Rotjana Jakmatakul, M.D.**

Although metformin has become a drug of choice for the treatment of type 2 diabetes mellitus, a serious condition called metformin-associated lactic acidosis (MALA) can occur in patients with predisposing factors such as renal insufficiency, hepatic disease, congestive heart failure, or sepsis. The incidence of lactic acidosis in patients on metformin therapy appears to be very low, but it can be fatal when it occurs. Mortality is not correlated with lactate or metformin levels but the factors associated with fatal outcomes including high APACHE II score, the presence of shock, the requirement for mechanical ventilation and vasopressors. Prompt recognition of lactic acidosis and early treatment using hemodialysis can result in a favorable clinical outcome, especially in patient has severe metabolic acidosis (pH< 7). To prevent MALA, risk factors should be carefully assessed and intimately monitored in renal function.

Keywords : metformin, metformin-associated lactic acidosis (MALA), hemodialysis

***Division of Nephrology, Department of Medicine, Mahasarakham Hospital, Mahasarakham Province*

บทความฟื้นวิชาการ: ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกิน ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน

บทคัดย่อ

*รจนา จักรเมธากุล, พ.บ.**

แม้ว่ายา metformin เป็นยาที่เหมาะสมที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่เรียกว่า metformin-associated lactic acidosis (MALA) ซึ่งพบในผู้ป่วยที่มีปัจจัยส่งเสริม ได้แก่ การทำงานของไตที่ลดลง โรคตับ ภาวะหัวใจวาย หรือภาวะติดเชื้อ อุบัติการณ์ของภาวะนี้ค่อนข้างต่ำ แต่หากเกิดขึ้นแล้วอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ อัตราการเสียชีวิตไม่ได้สัมพันธ์กับระดับ lactate หรือระดับยา metformin ในเลือด แต่ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษาที่ไม่ดี ได้แก่ คะแนนจากการประเมินด้วย APACHE II สูง การมีภาวะ shock ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต การวินิจฉัยภาวะนี้อย่างรวดเร็วพร้อมทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในรายที่มีภาวะเลือดเป็นกรดที่รุนแรง (pH<7) พบว่าได้ผลดี หากต้องการป้องกันภาวะนี้ควรมีการประเมินปัจจัยเสี่ยงและหน้าที่ไตเป็นระยะ

คำสำคัญ: ยา metformin, metformin-associated lactic acidosis (MALA), การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

***หน่วยโรคไต แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม*

บทนำ

Metformin เป็นยาที่ใช้รักษาเบาหวาน ซึ่งอยู่ในกลุ่ม biguanide สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยการลดการสร้างกลูโคสจากตับ เพิ่มการใช้กลูโคสกลับเข้าเซลล์จากการเพิ่มความไวของอินซูลิน[1]

ยาถูกกำจัดโดยการการกรอง (glomerular filtration) และการขับทางท่อของหน่วยไต (renal tubular secretion) ดังนั้นระดับยาตลอดจนพิษที่เกิดจากยาจึงมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไต

จากการศึกษาของ UK Prospective Diabetese Study พบว่า metformin มีประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและอัตราการเสียชีวิต จึงทำให้กลายเป็นยาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2[2-3] โดยสามารถใช้ metformin ชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม Sulfonylurea Thiazolidinediones SGLT-2 inhibitors DPP-4 inhibitors GLP-1 RAs หรือ insulinได้

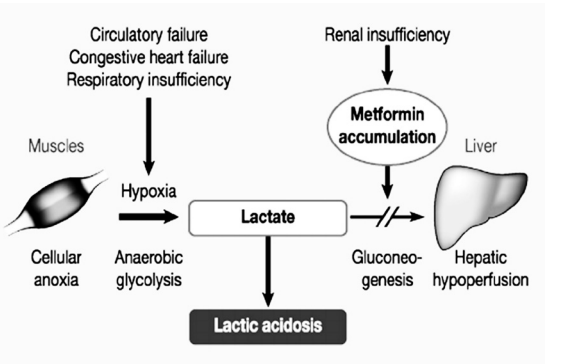
อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงจากการใช้ยา metformin ได้แก่ อาการจากการรบกวนระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ และท้องเสีย ซึ่งอาการเหล่านี้ไม่ใช่อาการที่รุนแรงและสามารถหายเป็นปกติได้หากหยุดการใช้ยาหรือปรับลดขนาดยาลง แต่มีผลข้างเคียงอย่างหนึ่งที่มีความรุนแรงถึงขั้นทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้คือ metformin-associated lactic acidosis (MALA)

แม้ว่า MALA จะมีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ[4-6] ซึ่งเคยมีรายงานในผู้ป่วย 11,800 รายที่รักษาด้วยยา metformin เฉลี่ย 2 ปี มีเพียง 2 ราย ที่เกิดภาวะ lactic acidosis (อุบัติการณ์ประมาณ 9 รายต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา) อย่างไรก็ตามในระยะหลังมีรายงานเพิ่มมากขึ้นเช่น 47-57 รายต่อ 100,000 ราย-ปีที่ได้รับยา[7] และอุบัติการณ์ที่ประเมินไว้อาจต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากบางครั้งสับสนกับภาวะอื่นๆ เช่น ketoacidosis ส่วนรายงานอัตราการเสียชีวิตพบสูงถึงร้อยละ 30-50[8-9]

พยาธิกำเนิด

สำหรับกลไกในการเกิด MALA อธิบายจากการที่ metformin ไปยับยั้ง hepatic gluconeogenesis จากสาร lactate, pyruvate และ alanine รวมทั้งยับยั้งการทำงานของ enzyme pyruvate carboxylase ที่ทำหน้าที่ในการสร้างกลูโคสจากสาร lactate จึงทำให้เกิดการคั่งของสาร lactate[1] ส่วนกลไกอื่นคือ การเปลี่ยนแปลงจาก aerobic เป็น anaerobic metabolism ทำให้เปลี่ยนกลูโคสเป็นสาร lactate ในบริเวณหลอดเลือด splanchnic ของลำไส้เล็ก

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยส่งเสริมให้เกิด MALA ได้แก่ การทำงานของไตที่ลดลง โรคตับ โรคพิษสุราเรื้อรัง และภาวะเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อในร่างกายที่ลดลง (decrease tissue perfusion) จากภาวะติดเชื้อ ภาวะหัวใจวาย และสาเหตุอื่นๆ[10-11] (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของภาวะ metformin-associated lactic acidosis
ชื่อภาพ Lactic acidosis and the special circumstances that might increase the risk associated with metformin therapy.[12]

การวินิจฉัย

อาการทั่วไปของภาวะ lactic acidosis ไม่มีลักษณะเฉพาะ อาจมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน หรือปวดท้อง บางทีทำให้มีอาการเซื่องซึม หายใจหอบ หรือความดันโลหิตต่ำได้[13] โดยทั่วไปวินิจฉัยจากประวัติการได้รับยา metformin ร่วมกับมีภาวะ metabolic acidosis (arterial pH<7.35 และ plasma lactate>5.0 mmol/L) นอกจากนี้ถ้าสามารถตรวจระดับยา metformin ในเลือดได้และมีค่ามากกว่า 5 µg/mL ก็จะช่วยสนับสนุนว่าเป็นสาเหตุ[14]

ส่วนภาวะอื่นๆ ที่ควรวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ ภาวะ lactic acidosis จากสาเหตุอื่นๆ ซึ่งระดับ plasma lactate จะสูงเช่นเดียวกัน แต่ไม่มีประวัติการได้รับยา metformin มาก่อน และภาวะ ketoacidosis ซึ่งจะตรวจพบ serum ketone ให้ผลบวก

โดยทั่วไปอัตราการเสียชีวิตในภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินที่เกิดจากสาเหตุอื่นมีความสัมพันธ์กับระดับ lactate ในเลือด[15-16] แต่ข้อมูลเกี่ยวกับ MALA ไม่พบว่าระดับ lactate และระดับยา metformin ในเลือดมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต[16-17] นอกจากนี้การศึกษาของทั้ง Sirgrun Friesecke และคณะ[18] และการศึกษาของ Lalau และ Race[19] พบว่าผลการรักษาของผู้ป่วยที่เป็น MALA จะดีกว่า lactic acidosis จากสาเหตุอื่นๆ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่เป็น MALA จะมีภาวะเลือดเป็นกรดและระดับ lactate ในเลือดที่มากกว่าก็ตาม ซึ่งน่าจะเป็นเพราะผู้ป่วย lactic acidosis จากสาเหตุอื่นๆ มักมีโรคร่วมหลายอย่างและมักจะมีภาวะ shock หรือภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงที่รุนแรงกว่า

ส่วนปัจจัยที่บ่งชี้ถึงผลการรักษาที่ไม่ดีของภาวะ MALA ได้แก่ การมีคะแนนจากการประเมินด้วย APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) สูง การมีภาวะ shock ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต[20]

การรักษา

แนะนำให้วินิจฉัยภาวะนี้อย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำต้องรีบแก้ไขโดยให้สารน้ำทดแทน บางรายมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงก็ต้องให้ยาลดระดับโพแทสเซียมแก้ไขอย่างเร่งด่วน ส่วนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) พบว่าได้ผลดี โดยเฉพาะในรายที่มีภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง (pH<7.0)[21-22] เพราะการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะช่วยแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดพร้อมทั้งสามารถกำจัดยา metformin ออกจากร่างกายได้ มีบางรายงานใช้วิธีฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องด้วยวิธี continuous venovenous high-flow hemofiltration dialysis ก็มีประสิทธิภาพที่สูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่[23] อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลมากพอที่จะสรุปว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีใดจะดีกว่ากัน

การป้องกัน

เนื่องจากยา metformin จะมีการสะสมในผู้ป่วยได้ถ้าการทำงานของไตผิดปกติ (eGFR<60 ml/mim/1.73m^2) ซึ่งพบว่าผู้ป่วย MALA แทบทุกรายจะมีไตวายฉับพลันร่วมด้วยเสมอ[20] ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังอยู่เดิมจึงมีโอกาสเกิดภาวะนี้ได้มากขึ้น ดังนั้นข้อห้ามสัมบูรณ์ (absolute contraindication) สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังคือโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 (eGFR<30 ml/min/1.73m^2) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงปานกลาง (eGFR 30-44 ml/min/1.73m^2) ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

สรุป

ภาวะ MALA ถึงแม้จะมีอุบัติการณ์ไม่มาก แต่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ การรักษาอย่างเร่งด่วนโดยเฉพาะการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในรายที่มีภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรงได้ผลลัพธ์ที่ดี อย่างไรก็ตามการหลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรังโดยเฉพาะการทำงานของไตที่ลดลงอย่างรุนแรงก็อาจช่วยป้องกันภาวะนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond) 2012 Mar;122(6):253-70.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metfromin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998 Sep 12; 352: 854-65.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, FerranniniE, Holman RR, Sherwin R. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009 Jan; 32(1): 193-203.
4. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, Mills DJ, Stadel BV. Comparative outcomes study of metformin intervention versus conventional approach the COSMIC Approach Study. Diabetes Care 2005;28(3):539-43.
5. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010 Jan 20;(1):CD002967.
6. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. Diabetes Care 1999 June;22(6):925-7.
7. van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measure ments. J Clin Pharm Ther 2011 Jun;36(3):376-82.
8. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. Ann Intern Med 2002 Jul 2;137(1):25-33.
9. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. Crit Care Med 2009;37(7):2191-2196.
10. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD; DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a population-based study of adherence to prescribing guidelines. Diabet Med 2001;18:483-8.

11. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. Arch Intern Med 1992;152:2333-6.
12. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. Diabetes & Metabolism 2013;39:179-190.
13. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. Pharmacol Res 1994;30:187-228.
14. Glucophage (metformin hydrochloride) and Glucophage XR (extended-release) prescribing information. Bristol. NJ: Bristol-Myers Squibb; 2009.
15. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. Baseexcess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. Intensive Care Med 2001 Jan; 27(1):74-83.
16. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. Drug Saf 1999; Apr 20(4): 377-384.
17. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy. Drugs 1999; 58 (Suppl 1): 55-60, discussion 75-82.
18. Sirgrun Friesecke, Peter Abel, Markus Roser, Stephan B Felix, Soeren Runge. Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. Critical Care 2010; 14: 226-230.
19. Lalau JD, Race JM. Metformin and lactic acidosis in diabetic humans. Diabetes Obes Metab 2000 Jun; 2(3):131-137.
20. Chih-Neng Hsu, Chung-Hao Chang, Jeng-Haw Lin, Yen-Kuang Tai. Outcome of Metformin-associated Lactic Acidosis in Type 2 Diabetic Patients.TSIM 2012; 23: 360-366.
21. Kang BI, Kim SJ, Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Two cases of metformin-induced lactic acidosis successfully treated by hemodialysis. Korean J Med 2011; 80:473-476.
22. Min Ju Kim, Ju Young Han, Jun Young Shin, Shin Il Kim, Jeong Min Lee, Seongbin Hong, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis: Predisposing Factors and Outcome. Endocrinol Metab (Seoul) 2015 Mar;30(1):78-83.
23. Choi HS, Jung KH, Shim JJ, Chae MJ, Lee SH, Lee TW, Lim CK, Kim MJ. A case of metformin-associated lactic acidosis. Korean J Nephrol 2004;23:143-6.