

**การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา Metformin
ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่รักษาในโรงพยาบาลนangrong ปี 2559-2564**
**A Study of Factors Associated with Metformin Acidosis in Type 2 Diabetes Patients
Hospitalized at Nangrong Hospital, 2016-2021**

สุภาภรณ์ แก้วชนะ*

Supaporn Kaewchana

Corresponding author : E-mail : Kaewchana2@gmail.com

(Received: December 27,2022 ; Revised: January 9,2023 ; Accepted: February 2, 2023)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin

รูปแบบการวิจัย : การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (Retrospective descriptive study)

วัสดุและวิธีการวิจัย : กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ได้รับยา Metformin และมารับการรักษาในโรงพยาบาลนangrong ระหว่างเดือนตุลาคม 2559 ถึง เดือนกันยายน 2564 จำนวน 93 คน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และสถิติอนุมาน ได้แก่ Chi-square test, Fisher's exact

ผลการวิจัย : พบผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา Metformin มีภาวะเลือดเป็นกรด (52.69%) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (53.06%) อายุมากกว่า 70 ปี (44.90%) ระยะเวลาในการได้รับยา Metformin น้อยกว่า 5 ปี (57.14%) ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล 5-9 วัน (42.86%) ขนาดยา Metformin ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน 1,000 (42.86%) สำหรับประสิทธิภาพการทำงานของไตพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า eGFR 30-59 mL/min/1.73 m² เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (46.94%) รองลงมา eGFR 60-89 mL/min/1.73 m² (28.57%) ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด HbA1c $\geq$ 7 mg% (71.43%) โรคร่วมส่วนมากคือ ไขมันในเลือดสูง (77.55%) และความดันโลหิตสูง (65.13%) ตามลำดับ และไม่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin แต่มีแนวโน้มเกิดภาวะเลือดเป็นกรดมาก ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แม้จะได้รับยาขนาดไม่สูง หรือผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี

สรุปและข้อเสนอแนะ : ควรมีการติดตามค่าการทำงานของไต ค่า eGFR, Serum Creatinine ทุก 3 - 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Metformin เพื่อช่วยลดโอกาส ความรุนแรงและป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด

คำสำคัญ : ภาวะเลือดเป็นกรด; โรคเบาหวานประเภทที่ 2

ABSTRACT

Purposes : This study incidence and factors associated with metabolic acidosis in patients with type 2 diabetes receiving metformin.

Study design : Retrospective descriptive study

Materials and Methods : 93 of sample consisted of type 2 diabetic patients receiving Metformin and receiving treatment at Nang Rong Hospital. Between October 2016 and September 30, 2021, analyzed data using statistics, percentage, mean and inferential statistics, including Chi-square test, Fisher's exact.

Main findings : 52.69% of diabetic patients receiving metformin had acidosis, most of them were females 53.06%, 44.90% were over 70 years old, and the duration of getting Metformin under 5 Years 57.14%, length of hospital stay was 5 - 9 days 42.86%, Metformin daily doses of 1,000 mg were 42.86%, respectively. The results of studies on the efficiency of the kidneys showed that Patients with eGFR 30 - 59 mL/min/1.73 m² had metabolic acidosis in 46.94%, followed by eGFR 60-89 mL/min/1.73 m² 28.57%, cumulative blood glucose. HbA1c $\geq$ 7, 71.43%, Most of the comorbidities are hyperlipidemia and hypertension 77.55%, and 65.13% respectively, and there were no factors associated with metabolic acidosis in patients with type 2 diabetes receiving Metformin, but there was a tendency for metabolic acidosis to occur in those patients with impaired renal function despite receiving a small dose of medication or patients who control their blood sugar levels well.

Conclusion and recommendations : Therefore kidney function, eGFR, serum creatinine values should be monitored every 3 - 6 months in patients receiving metformin to help reduce the chances of The severity and prevention of metabolic acidosis

Keywords : Metabolic acidosis; Type 2 diabetes.

* Pharmacist Professional Level, Nangrong Hospital.

บทนำ

Metformin เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในกลุ่ม Biguanide ที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง เพราะเป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) ในผู้ที่ไม่มีข้อห้ามใช้ ทั้งในประเทศไทย สหรัฐอเมริกา และยุโรป เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (ประมาณร้อยละ 1-2) มีผลข้างเคียงเรื่อง ภาวะน้ำตาลต่ำ น้อยมากเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวและมีราคาถูก¹ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของยา Metformin ที่พบได้บ่อยครั้ง ได้แก่ อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal adverse events) เช่น ท้องเสีย (พบได้ร้อยละ 10-53) คลื่นไส้ อาเจียน (พบได้ร้อยละ 6-25) ไม่สบายท้อง (พบได้ร้อยละ 6-7) โดยอาการเหล่านี้ขึ้นกับขนาดยาและมักเกิดขึ้นในช่วงแรกของการใช้ยาอาจลดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารได้ด้วยการเริ่มต้นให้ขนาดยาดำที่ 500 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วจึงค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดและควรรับประทานยา Metformin พร้อมอาหารหรือหลังรับประทานอาหารทันที นอกจากนี้ยาอาจมีผลลดการดูดซึมวิตามินบี 12 (พบได้ร้อยละ 7) และทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง (พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1) ตลอดจนอาการทางผิวหนัง เช่น ผื่น (พบได้ร้อยละ 1-10) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่รุนแรงถึงแก่ชีวิต ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง โดยอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยา Metformin มีความแตกต่างกันตามแหล่งที่รายงาน ซึ่งพบตั้งแต่ 3 ถึง 10 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่พบภาวะดังกล่าวเสียชีวิตทั้งนี้การแสดงของภาวะดังกล่าวมีความแตกต่างกัน โดยในบางรายอาจไม่มีอาการแสดงหากไม่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งที่รุนแรง ส่วนในรายที่มีอาการพบว่าส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ หายใจลำบาก ง่วงนอน ไม่สบายท้อง² ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา Metformin (Metformin Associated Lactic Acidosis: MALA) ที่มีรายงานทั่วโลกพบในสัดส่วน 1.5-530 รายต่อผู้ป่วยหนึ่งแสนคนต่อปี จากการทบทวนวรรณกรรม

อย่างเป็นระบบ (Systematic review) ของ The Cochrane Collaboration ปี ค.ศ. 2010 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 347 การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวนรวม 125,941 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือด เป็นกรดจากแล็กติกคั่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Metformin (4.3 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี) และในกลุ่มที่ไม่ได้รับ Metformin (5.4 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่าเฉลี่ยของระดับกรดแล็กติกในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Metformin ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือยาเบาหวานตัวอื่น³

นอกจากนี้มีการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในสหราชอาณาจักร ซึ่งใช้ข้อมูลจาก Clinical Practice Research Datalink database เริ่มตั้งแต่ 1 มกราคม ค.ศ.2007 ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ.2012 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Metformin จำนวน 77,601 คน พบรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง จำนวน 35 เหตุการณ์ (คิดเป็น 10.37 คน ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี) โดยผู้ป่วยไม่ได้รับอันตรายถึงแก่ชีวิต⁴ สำหรับในประเทศไทยพบการรายงานอุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง การศึกษาของวิภาวี รัตมีธรรม ได้สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย โดยใช้ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2548 จนถึงปี พ.ศ. 2560 ผลการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยา Metformin จำนวน 169 ราย ความชุกของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยา Metformin ในระหว่างปี พ.ศ. 2559 – 2560 เท่ากับ 4.6 รายต่อ 100,000 คนต่อปี ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งส่วนใหญ่ คือ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น (ร้อยละ 87.3) และผลลัพธ์หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็น กรดจากแล็กติกคั่งส่วนใหญ่คือ หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม (ร้อยละ 49.1)² การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Metabolic acidosis) เกิดได้จากหลาย

สาเหตุนอกจากยา ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกในเลือดสูง (Lactic Acidosis) เกิดขึ้นเมื่อกรดแลคติกสะสมอยู่ในร่างกายปริมาณมากจากหลายปัจจัย เช่น การติดเชื้อเรื้อรัง ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง ตับวาย ภาวะขาดออกซิเจน ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ การออกกำลังกายอย่างหนักติดต่อกันเป็นเวลานาน การใช้ยาในกลุ่มซาลิไซเลต (Salicylates) ตับวายหรือตับล้มเหลว การติดเชื้อในกระแสเลือด สาเหตุอื่นๆ เช่น อาเจียน ภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง ไตผิดปกติ ในการขับกรด พิษจากสารเคมีบางอย่าง⁵ โรงพยาบาลนางรองมีผู้ป่วยเบาหวานที่ขึ้นทะเบียนจำนวน 5,142 คน ในปี พ.ศ.2564 จากข้อมูลคลินิกโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ด้วยนโยบายการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational drug use, RDU) ของกระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ปี พ.ศ.2558 ที่มีการส่งเสริมการใช้ยา Metformin เป็นยาขนานแรกหรือใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่าร้อยละ 80 ทำให้มีการใช้ยา Metformin เพิ่มมากขึ้น ซึ่งโรงพยาบาลนางรองยังไม่มีการศึกษาเรื่องการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการใช้ยา Metformin มาก่อน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเรื่องปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Metabolic acidosis) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin ซึ่งสามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาสาเหตุและแนวทางป้องกันภาวะเลือดเป็นกรด (Metabolic acidosis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Metformin สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ของโรงพยาบาลนางรองต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (Retrospective descriptive study) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin และมานอนรับการรักษาที่โรงพยาบาลนางรอง ระหว่างเดือนตุลาคม 2559 - เดือนกันยายน 2564

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin ระหว่างเดือนตุลาคม 2559 ถึงเดือนกันยายน 2564 จำนวน 129 คน

กลุ่มตัวอย่าง ใช้วิธีการหาขนาด ตัวอย่างจากการคำนวณด้วย application n4Studies⁶ โดยใช้สูตร Finite population โดยกำหนด N= 129 P= สัดส่วนการเสียชีวิตด้วยภาวะ Lactic acidosis จากการได้รับยา Metformin ในการศึกษาของวิลาสินี เสียงตรงและคณะ⁷ เท่ากับร้อยละ 33.33 ดังนั้น P=0.33 E กำหนด=0.05 แทนค่าในสูตร n=93

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion Criteria) คือ

ผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin และมานอนรับการรักษาที่โรงพยาบาลนางรอง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ.2559 ถึง 30 กันยายน 2564 โดยวิธีการสุ่มแบบเจาะจงจากผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin และมานอนรับการรักษาที่โรงพยาบาลนางรอง

เกณฑ์คัดออก (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin และเกิดภาวะ Type A lactic acidosis
2. ผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin และเกิดภาวะ Diabetic ketoacidosis
3. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน จะไม่นำข้อมูลมาวิเคราะห์

การตรวจสอบความตรง ผู้วิจัยได้นำแบบบันทึกที่สร้างขึ้นไปปรึกษากับผู้ทรงคุณวุฒิ จำนวน 3 ท่าน ได้แก่ แพทย์อายุรกรรมเฉพาะทางสาขาไต พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษหัวหน้าหอผู้ป่วยอายุรกรรมชายอาจารย์ผู้เชี่ยวชาญงานวิจัย สำนักวิจัยและสถิติเพื่อตรวจสอบความถูกต้องของภาษา และความครอบคลุมของเนื้อหา (Content Validity) แล้วนำไปปรับปรุงคำถามตามที่คุณวุฒิเสนอแนะ แล้วส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาอีกครั้ง จนเป็นที่ยอมรับถือว่ามีความเที่ยงตรงของเนื้อหาแล้วจึงนำไปใช้ในการวิจัย โดยวัดค่าดัชนีความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหา (Content validity index: CVI) มีค่าเท่ากับ 0.90

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic) โดยวิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว/ภาวะอื่นๆ ของผู้ป่วย ขนาดและวิธีใช้ยา Metformin ระยะเวลาที่ได้รับยา Metformin รายการยาที่ได้รับร่วมกับยา Metformin ค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือด ค่าไบคาร์บอเนตในเลือด และระดับของภาวะเลือดเป็นกรด ผลลัพธ์หลังจากเกิดภาวะเลือดเป็นกรด และยาที่ใช้ร่วมที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด แสดงข้อมูลในรูปจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ

สถิติเชิงอนุมาน (Interferential statistic) เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Metformin โดย Chi-square test, Fisher's exact.

การพิทักษ์สิทธิ์และจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดบุรีรัมย์ เอกสารรับรองเลขที่ BRO 2022-009 ลง วันที่ 24 มีนาคม 2565

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin

ตัวแปร	การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด		χ^2	p
	เกิด (n=49)	ไม่เกิด(n=44)		
	n(%)	n(%)		
เพศ				
หญิง	26(53.06)	21(47.73)	0.094	.760
ชาย	23(46.94)	23(52.27)		
อายุ (ปี)				
< 60	14(28.57)	10(22.73)	0.532	.767
60-69	13(26.53)	14(31.82)		
> 70	22(44.90)	20(45.45)		

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา Metformin จำนวน 93 คน มีภาวะเลือดเป็นกรด (52.69%) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (53.06%) อายุมากกว่า 70 ปี (44.90%) ระยะเวลาในการได้รับยา Metformin น้อยกว่า 5 ปี (57.14%) ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล 5-9 วัน (42.86%) ขนาดยา Metformin ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน 1,000 (42.86%) สำหรับประสิทธิภาพการทำงานของไตพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า eGFR 30-59 mL/min/1.73 m² เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (46.94%) รองลงมา eGFR 60-89 mL/min/1.73 m² (28.57%) ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด HbA1c $\geq$ 7 mg% (71.43%) โรคร่วมส่วนมากคือ ไขมันในเลือดสูง (77.55%) และความดันโลหิตสูง (65.13%) ตามลำดับ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin พบว่า เพศ อายุ ระยะเวลาในการได้รับยา Metformin ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ขนาดยา Metformin ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน ประสิทธิภาพการทำงานของไต ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด โรคร่วมได้แก่ ไขมันในเลือด ความดันโลหิต และยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยา Metformin ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ตัวแปร	การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด		χ^2	p
	เกิด (n=49) n(%)	ไม่เกิด(n=44) n(%)		
ระยะเวลาที่ได้รับยา Metformin				
< 5 ปี	28(57.14)	22(44.00)	5.018	.081
5 – 10 ปี	17(34.69)	11(25.00)		
> 10 ปี	4(8.16)	11(25.00)		
ระยะเวลาในการนอน โรงพยาบาล(วัน)				
<5	11(22.45)	15(34.09)	1.560	.458
5 – 9	21(42.86)	16(36.36)		
> 10	17(34.69)	13(29.55)		
ขนาดยา Metformin ต่อวัน (mg/day)				
500	4(8.16)	5(11.36)	1.220	.943
1,000	21(42.86)	17(38.64)		
1,500	4(8.16)	3(6.82)		
2,000	16(32.65)	13(29.55)		
2,500	1(2.04)	1(2.27)		
3,000	3(6.12)	5(11.36)		
ประสิทธิภาพการทำงานของไต				
eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m ²	10(20.41)	8(18.18)	2.730	.435
eGFR 60-89 mL/min/1.73 m ²	14(28.57)	16(36.36)		
eGFR 30-59 mL/min/1.73 m ²	23(46.94)	16(36.36)		
eGFR 15-29 mL/min/1.73 m ²	2(4.08)	4(9.09)		

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ตัวแปร	การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด		χ^2	p
	เกิด (n=49)	ไม่เกิด(n=44)		
	n(%)	n(%)		
ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด				
HbA1c				
< 7 mg%	14(28.57)	11(25.00)	0.024	.877
≥ 7 mg%	35(71.43)	33(75.00)		
โรคร่วม				
ไขมันในเลือดสูง	38(77.55)	32(72.73)	0.089	.766*
ความดันโลหิตสูง	32(65.13)	29(65.91)	0.025	.875

*Fisher's exact

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่มีการใช้ยา Metformin แล้วเกิดภาวะเลือดเป็นกรดส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (53.06%) ใกล้เคียงกับการศึกษาของวิกาวิ รัตมีธรรม² พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (62.50%) และส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 70 ปี (44.90%) ใกล้เคียงกับการศึกษาของ F. Renda et al⁸ ที่ผู้ป่วยมีค่าอายุเฉลี่ย 68 ± 10.5 ปี ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของเฟื่องรักษ์ ร่วมเจริญ⁹ พบผู้ป่วยมีอยู่ระหว่าง 51-60 ปี (48.39%) นอกจากนี้ระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับประทาน Metformin น้อยกว่า 5 ปี (57.14%) ใกล้เคียงกับการศึกษาของวิลาสินี เสียงตรงและคณะ⁷ ซึ่งมีระยะเวลาได้รับยานานเฉลี่ย 5.49 ± 3.74 ปี สำหรับขนาดยา Metformin ที่ผู้ป่วยได้รับพบว่าผู้ป่วยรับประทาน Metformin ขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวันมากที่สุด (42.86%), ในทำนองเดียวกับการศึกษาของวิลาสินี เสียงตรงและคณะ⁷ พบว่าขนาดยา Metformin 1,001-2,000 มิลลิกรัมต่อวันมากที่สุด (55.56%); และการศึกษาของเฟื่องรักษ์ ร่วมเจริญ⁹ ที่ผู้ป่วยรับประทาน Metformin ขนาด 1,000-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (62.50%) ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ F. Renda et al⁸ ซึ่งได้รับขนาดยา Metformin เฉลี่ยต่อวัน (Median) เท่ากับ 2,000 มิลลิกรัม (400-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน; IQR เท่ากับ 1,000-2,250 มิลลิกรัมต่อวัน; และแตกต่างจากการศึกษา

แบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในสหราชอาณาจักร โดยลักษณะของผู้ป่วยที่มีรายงาน การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากการใช้ยา Metformin ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (62.1%) โดยขนาดยา Metformin ที่ผู้ป่วย ส่วนใหญ่ได้รับเท่ากับ 500 มิลลิกรัม (78.4%) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้รับยา Metformin จนเกิดภาวะเลือดเป็นกรดเท่ากับ 32 เดือน⁴ จากข้อมูล อายุ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับและระยะเวลาในการรับประทานยา Metformin จะพบความแตกต่างจากการศึกษาของต่างประเทศ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษายังมีจำนวนน้อย ทั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุ ระยะเวลาในการได้รับยา และขนาดของยา Metformin ที่ผู้ป่วยได้รับกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด สำหรับค่าการทำงานของไตจากการศึกษาพบว่าค่า eGFR 30-59 ml/min/1.73 m² ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (46.94%), และเมื่อมีค่าการทำงานของไตลดลง eGFR 60-89 ml/min/1.73 m² ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (28.57%), ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของเฟื่องรักษ์ ร่วมเจริญ⁹ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดมากที่สุดคือการทำงานของไตลดลง (91.93%); และสอดคล้องกับการศึกษาผลของเมทฟอร์มินขนาดสูงต่อการทำงานของไตและขนาดที่เหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่า

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแลคติกเอซิดอซิสหรือการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตตในกระแสเลือด ของผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา Metformin อยู่ในปัจจุบัน (Current Metformin use) ความสัมพันธ์กับการทำงานของไตลดลงที่ $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰ โรคร่วมที่พบมี 2 โรคที่พบบ่อย คือ ไขมันในเลือดสูง (77.55%) และความดันโลหิตสูง (65.13%) ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ Metformin Associated Lactic Acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin โรงพยาบาลบุรีรัมย์ที่ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง (74.07%) ไขมันในเลือดสูง (19.44%)⁷ โดยยาลดไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับในกลุ่ม Statin จะมีอาการไม่พึงประสงค์เรื่องตับอักเสบ (Hepatitis) ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้ โดยปัจจัยเสี่ยงจากการทำงานของตับบกพร่อง พบได้ร้อยละ 8.07 โดยตับ ไม่สามารถนำเอา Lactate ไปสร้างน้ำตาลได้ (Gluconeogenesis) ทำให้เกิดการสะสมของ Lactate ร่วมกับผลของยา Metformin ที่ออกฤทธิ์เปลี่ยนน้ำตาลเป็น Lactate ที่ลำไส้ และลดการสร้างน้ำตาลจาก Lactate ที่ลำไส้และที่ตับยังทำให้มีการสะสมของ Lactate เพิ่มขึ้นอย่างมากและรุนแรง⁹ นอกจากนี้ยาลดความดันโลหิตสูงที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ได้แก่ Enalapril หรือ Losartan ซึ่งเป็นยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์เรื่อง Hyperkalemia หรือภาวะ Potassium ในเลือดสูง และอาจเป็นปัจจัยให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Metformin ได้เช่นกัน¹¹ อย่างไรก็ตามควรมีการติดตามและเฝ้าระวังภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยที่ได้รับยา Metformin ร่วมกับยาดังกล่าวข้างต้น

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin พบว่า เพศ อายุ ขนาดยา Metformin ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันประสิทธิภาพการทำงานของไต ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ Metformin Associated Lactic Acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin โรงพยาบาลบุรีรัมย์⁷

และการศึกษาภาวะกรดในเลือดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รักษาในโรงพยาบาลนครพนม⁹ อย่างไรก็ตามแม้ว่าการศึกษานี้จะไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยา Metformin แต่จากข้อมูลจะพบแนวโน้มว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงอายุมากกว่า 70 ปี ได้รับยา Metformin น้อยกว่า 5 ปี ขนาดยา Metformin ที่ได้รับตั้งแต่ 1,000 – 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน และเมื่อมีการทำงานของไตที่ลดลงก็มีโอกาสเกิดภาวะเลือดเป็นกรดมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตดี สำหรับค่าน้ำตาลสะสมในเลือด HbA1c ก่อนการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดน้อยกว่า แสดงว่าแม้ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา Metformin จะสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีก็มีโอกาสเกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้

ข้อเสนอแนะ

1. สามารถช่วยลดโอกาสและความรุนแรงของการภาวะเลือดเป็นกรดได้ โดยติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยา Metformin ควรตรวจการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอทุก 3-6 เดือน และไม่ควรให้ยา หาก $eGFR$ น้อยกว่า $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ เฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ Dehydrate และการติดเชื้อที่รุนแรงให้เฝ้าระวังอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เชื้อราช่องคลอด หายใจหอบ หรือ ความดันโลหิตต่ำ
2. ในกรณีที่ผู้ป่วยเบาหวานและมีโรคเบาหวานร่วมกับความดันโลหิตสูงที่มีการใช้ยา Enalapril หรือ Losartan ควรมีการเจาะเลือดหาค่า Potassium ทุก 3-6 เดือน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury: AKI) และอาจเป็นปัจจัยให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา Metformin ได้
3. ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลผู้ป่วยมาวิเคราะห์ได้ในกรณีที่มีการบันทึกข้อมูลไม่สมบูรณ์ในการศึกษาครั้งถัดไป ควรเพิ่มเติมโดยกำหนดการศึกษาแบบติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้า เพื่อความสมบูรณ์ของการเก็บข้อมูลที่จะนำมาวิเคราะห์ และควรเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างและเกณฑ์การคัดเลือก Case – Control group ในการศึกษาให้มากขึ้นเพื่อควบคุม

ปัจจัยกวนอื่นๆ (Confounder) นอกจากนี้ในการศึกษานี้ ไม่มีการตรวจคัดกรองเลือดเนื่องจากโรงพยาบาล นางรองยังไม่สามารถตรวจคัดกรองเลือดได้ ดังนั้น หากมีการศึกษาครั้งต่อไปควรให้มีการตรวจคัดกรองเลือด ในเลือด เพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรด

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่รักษาในโรงพยาบาลนางรอง สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี ด้วยความกรุณาจากท่านนายแพทย์วัชรพงษ์ ชอบสุข ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนางรอง ที่ให้การสนับสนุนการศึกษาในครั้งนี้ คำชี้แนะและการให้คำปรึกษา การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ โดยท่านอาจารย์ดร.สมหมาย คชนาม ผู้จัดการสำนักวิจัยและสถิติ แพทย์หญิงกุลดา เสียวเสถียรวงศ์ แพทย์อายุรกรรมโรคไต คุณเอี่ยมศิริ จำลองกุล พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ หัวหน้าหน่วยผู้ป่วยอายุรกรรมชาย เกสัชกรหญิงนฤมล ชันเงิน เกสัชกรชำนาญการพิเศษ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม เกสัชกรหญิงกนกพร ชนะคำ เกสัชกรเชี่ยวชาญ และทีมงาน กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภค สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดบุรีรัมย์ ที่ได้จัดการอบรมและสนับสนุนการศึกษา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณทุกท่าน ที่กล่าวนำข้างต้นเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2560. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: ร่มเย็นมีเดีย จำกัด; 2560.
2. วิภาวี รัตมีธรรม. การศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากเลือดคั่งจากยาเมทฟอร์มิน โดยใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย [วิทยานิพนธ์]. นครปฐม: มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2562.
3. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(4):CD002967. doi: 10.1002/14651858.CD002967.pub4. PMID: 20393934; PMCID: PMC7138050.
4. 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(8):2291-5.
5. PobPad. เลือดเป็นกรด [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: 2022 [เข้าถึงเมื่อ 5 มิถุนายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.pobpad.com>.
6. Daniel WW. Biostatistics: a foundation of analysis in the health sciences. 6th ed. New York: Wiley & Sons; 1995.
7. วิลาลินี เสี่ยงตรง, พัชรียัมรัตนบวร, จินดา ประจัญตานต์, บุญส่ง เอี่ยมฤกษ์ศิริ, นรินทร์ จินดาเวช, อัญชนาคำพิลา. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ Metformin Associated Lactic Acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่าง พ.ศ.255 -2560. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2562;28(5):1066-76.
8. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(Suppl 1):45-9.
9. เพ็ญรักษ์ ร่วมเจริญ. ภาวะกรดในเลือดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รักษาในโรงพยาบาล นครพนม ปี 2553-2556. วารสารวิชาการสาธารณสุข.

2558;24(2):337-46.

10. วิภาวี รัชมีธรรม, กรณ์ธีรัตน์ ทิวถนอม. ผลของเมทฟอร์มินขนาดสูงต่อการทำงานของไตและขนาดที่เหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง. วารสาร Veridian E Journalฯ สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี. 2561;5(3):139-48.
11. สัจจิตรา วีนิน. ภาวะ Metabolic acidosis จากยาหรือสารพิษ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2563;30(3):198-212.