

ประสิทธิผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด จากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรงพยาบาลนครพนม

ศิรานันต์ พลเยี่ยมหาญ เกษัชรชำนาญการ

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพนม อำเภอเมือง จังหวัดนครพนม 48000

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรงพยาบาลนครพนม

วัสดุและวิธีการศึกษา : เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเบาหวาน ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม และได้รับการรักษาด้วยยา metformin ระยะเวลาตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 30 กันยายน 2563 เครื่องมือในการวิจัย คือ แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย แบบบันทึกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา, แบบบันทึกการให้คำแนะนำผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยา metformin, แบบบันทึกปัญหาที่เกี่ยวข้องยา วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป ผลการปฏิบัติตามแนวปฏิบัติของเภสัชกร โดยการแจกแจงความถี่ และหาค่าร้อยละ เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ก่อนและหลังการใช้แนวปฏิบัติ โดยสถิติทดสอบไคสแควร์

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยา metformin ทั้งหมด จำนวน 5,073 ราย พบว่า

1) จากการทบทวนคำสั่งการใช้ยา metformin ของเภสัชกร พบคำสั่งใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ 97 ครั้ง และคำสั่งใช้ยาที่มีขนาดยาไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต 44 ครั้ง หลังจากเภสัชกรประสานกับแพทย์ ผู้สั่งใช้ยามีคำสั่งหยุดใช้ยา 92 ครั้ง (ร้อยละ 94.8) และปรับขนาดยา 40 ครั้ง (ร้อยละ 90.9)

2) อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin หลังใช้แนวปฏิบัติลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยหลังใช้แนวปฏิบัติพบภาวะเลือดเป็นกรด 7 ราย (ร้อยละ 0.1) ลดลงจากก่อนใช้แนวปฏิบัติที่พบ 16 ราย (ร้อยละ 0.4)

ข้อสรุป : แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ได้ ควรขยายผลการใช้แนวปฏิบัตินี้ ให้ครอบคลุม โรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดนครพนม

คำสำคัญ : metformin, ภาวะเลือดเป็นกรด, ผู้ป่วยโรคเบาหวาน

The effectiveness of using the protocol for monitoring incidence of Metformin Associated Lactic Acidosis in diabetic mellitus patients at Nakhonphanom Hospital

Siranan Ponhiamhan, pharmacist

Pharmacy department, Nakhonphanom Hospital Nakhon Phanom Province 48000

Abstract

Objective : To study the effectiveness of using the protocol for monitoring incidence of Metformin Associated Lactic Acidosis in diabetic mellitus patients at Nakhonphanom Hospital.

Materials and methods : This study was quasi-experimental research. The sample were diabetic patients that treated with metformin in Nakhonphanom Hospital from 1 October 2017-30 September 2020. The research instruments consisted protocol for monitoring incidence of metformin associated lactic acidosis, adverse drug event record form, new case metformin counseling record form, drug related problem record form. Data were analyzed by frequency, percentage and Chi-square test.

Result : The results in Diabetic mellitus patients that received metformin 5,073 cases found that

1) Screening order of metformin by pharmacist found 97 orders were contraindication of metformin and 44 orders were too high dose of metformin after consulted there were stopped metformin 92 orders (94.8%) and decrease dose of metformin 40 orders (90.9%)

2) Incidence of metformin associated lactic acidosis after using the protocol was significantly lower than before using the protocol ($p < 0.05$).

Conclusion : The results of the research show that protocol for monitoring incidence of metformin associated lactic acidosis can reduce incidence of metformin associated lactic acidosis. And should expand this protocol to other hospital in Nakhonphanom province.

Keywords : *Metformin, Lactic Acidosis, Diabetic patient*

ความสำคัญ

Metformin เป็นยาที่ใช้รักษาเบาหวาน ซึ่งอยู่ในกลุ่ม biguanide ที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง เป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ที่ไม่มีข้อห้ามใช้ทั้งในประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา^{1,2} เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือด โดยลดการสร้างกลูโคสจากตับ ผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) ส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์กลูโคสและการสลายไกลโคเจน การดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารลดลง และเนื้อเยื่อส่วนปลาย สามารถนำน้ำตาลไปใช้ได้ดีขึ้น ช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน และเพิ่มปริมาณอินซูลินให้จับกับตัวรับอินซูลินได้มากขึ้น ร่วมกับการลดกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมัน³ นอกจากนี้ยามีราคาถูก ไม่เปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว ถ้าใช้ชนิดเดียวโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำน้อยมาก^{1,4} อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา metformin ที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น ลดความอยากอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน เสียดท้อง เป็นต้น ซึ่งไม่ใช่ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับยา เพราะสามารถจัดการได้หลายวิธี เช่น เริ่มยาในขนาดต่ำ ปรับขนาดยาช้าๆ หรือเลือกใช้ยาแบบควบคุมการปลดปล่อย⁵ แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่บ่อย แต่เป็นอาการที่รุนแรงและมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต คือ ภาวะเลือดเป็นกรดหรือ metformin associated lactic acidosis (MALA)(6) ซึ่งเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา metformin ไปยับยั้ง hepatic gluconeogenesis จากสาร lactate, pyruvate และ alanine รวมทั้งยับยั้งการทำงานของ enzyme pyruvate carboxylase ที่ทำหน้าที่ในการสร้างกลูโคสจากสาร lactate จึงทำให้เกิดการคั่งของสาร lactate⁷

จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้ใช้ยา metformin 77,601 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด 10.73 ราย ต่อ 100,000 ราย/ปี ที่ได้รับยา metformin⁸ ในช่วงก่อนนี้ ส่วนใหญ่อยู่ตราบุติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็น

กรดมักน้อยกว่า 10 ราย ต่อ 100,000 ราย/ปี⁹ ในระยะหลังมีรายงานเพิ่มมากขึ้นถึง 47-57 ราย ต่อ 100,000 ราย/ปี¹⁰ นอกจากนี้ Florent และคณะยังพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อได้มีการทำงานลดลง โดยเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตอยู่ในระยะสุดท้ายจะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด 4-5 เท่า เมื่อเทียบกับการทำงานของไตในระดับปกติ⁸

ในปีงบประมาณ 2556-2558 พบผู้ป่วยเบาหวานที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม จำนวน 44 ราย เสียชีวิต 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.45¹⁰ ซึ่งถือว่าเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในระดับที่รุนแรง ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด มากที่สุดคือการทำงานของไตลดลง (ร้อยละ 91.93)¹¹ ในปี 2560 ปริมาณการใช้ยา metformin ของโรงพยาบาลนครพนมมีแนวโน้มสูงขึ้น¹² จึงมีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมากขึ้น ประกอบกับยังไม่มีแนวทางในการใช้ยา metformin และการติดตามค่าการทำงานของไตที่ชัดเจน ทำให้การปฏิบัติมีความหลากหลาย ขึ้นกับประสบการณ์ของแต่ละบุคคล

ดังนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องพัฒนาแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin โดยประยุกต์ใช้แนวทางของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย¹⁴ ร่วมกับคำแนะนำขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา¹³ โดยมุ่งหวังว่าหลังจากการใช้แนวปฏิบัติ อุบัติการณ์ภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin จะลดลง

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรงพยาบาลนครพนม

วัตถุประสงค์เฉพาะ

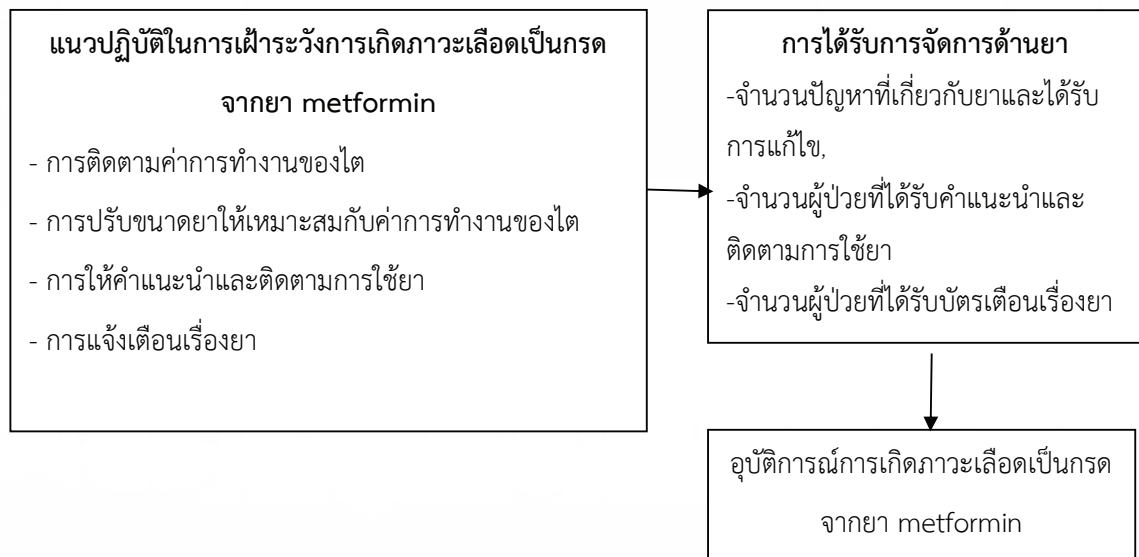
1. เพื่อศึกษาผลของแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวัง

การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ต่อปัญหา
ที่เกี่ยวกับยาที่ตรวจพบและได้รับการแก้ไข

2 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือด

เป็น กรดจากยา metformin ก่อนและหลังการใช้แนว
ปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา
metformin

กรอบแนวคิดในการวิจัย



วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง โดยไม่มีกลุ่ม
ควบคุม ดำเนินการทบทวนรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา
metformin จากโรงพยาบาลนครพนม และอุบัติการณ์การ
เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ย้อนหลัง
ในช่วง 1 ตุลาคม 2557-30 กันยายน 2560 เพื่อเป็นข้อมูล
เปรียบเทียบกับหลังการใช้แนวปฏิบัติ

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเบาหวานที่รับการรักษาที่โรงพยาบาล
นครพนม และได้รับการรักษาด้วยยา metformin ระยะ
เวลาดั้งแต่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 30 กันยายน 2563

เครื่องมือในการวิจัย

1. เครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือด
เป็นกรดจากยา metformin โรงพยาบาลนครพนม กำหนด
แนวทางการใช้ยา metformin โดยประยุกต์ใช้แนวทาง
ของสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย^{1,4} ร่วมกับคำ
แนะนำขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา¹³ ดังนี้

ขั้นที่ 1 การติดตามค่าการทำงานของไต

- ตรวจค่าการทำงานของไต ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา
Metformin ครั้งแรก และ ได้รับการตรวจซ้ำ อย่างน้อย ปี
ละ 1 ครั้ง

ขั้นที่ 2 การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับค่าการ

ทำงานของไต

-ห้ามใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR <30 mL/min/1.73 m²^{1,13} หรือ serum creatinine > 1.5 mg/dl⁴

-ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR อยู่ระหว่าง 30- 44 mL/min/1.73 m² ไม่ควรเริ่มการรักษาด้วยยา metformin

-หากผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา metformin ตรวจพบว่ามีค่า eGFR ลดลง <45 mL/min/1.73 m² ให้ลดขนาดยา ลง ขนาดยาสูงสุด ไม่เกิน 1000 มก/วัน¹⁴ และให้หยุดการรักษาด้วยยา metformin เมื่อตรวจพบว่าผู้ป่วยมีค่า eGFR <30 mL/min/1.73 m² ตรวจค่าการทำงานของไต ทุก 3 เดือน

-หยุดยา metformin ก่อนการใช้หรือขณะใช้สารทึบรังสี (iodinated-contrast) ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR อยู่ระหว่าง 30-60 mL/min/1.73 m² ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเกี่ยวกับโรคตับ โรคพิษสุราเรื้อรัง หรือภาวะหัวใจล้มเหลว หรือผู้ป่วยที่จะได้รับ intra-arterial iodinated contrast โดยให้ตรวจค่า eGFR อีกครั้ง หลังจากการใช้สารทึบรังสี 48 ชั่วโมง และให้เริ่มใช้ยาอีกครั้งเมื่อค่าการทำงานของไต กลับมาเป็นปกติ

-ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR อยู่ระหว่าง 45-59 mL/min/1.73 m² ให้ยา metformin ด้วยความระมัดระวัง ตรวจค่าการทำงานของไต ทุก 6 เดือน

ขั้นที่ 3 การให้คำแนะนำและติดตามการใช้ยา

เภสัชกรให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์

ขั้นที่ 4 การแจ้งเตือนเรื่องยา

เภสัชกรให้บัตรเตือนเรื่องยาในกรณีที่มีการหยุดใช้ยา และลงบันทึกข้อมูลแจ้งเตือนในระบบ Hos xp เพื่อป้องกันการได้ยาซ้ำ

2. เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ซึ่งผู้วิจัยได้จัดทำขึ้น ประกอบด้วย

1) แบบบันทึกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug event)

2) แบบบันทึกการให้คำแนะนำ ผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยา metformin และได้รับการเฝ้าระวังติดตามการใช้ยา

3) แบบบันทึกปัญหาที่เกี่ยวกับยา (Drug related problem)

ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

ในการดำเนินการวิจัยประกอบด้วย 4 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 ทบทวนข้อมูลย้อนหลังในปี ช่วง 1 ตุลาคม 2557 ถึง 30 กันยายน 2560 อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin โดยดึงข้อมูลตามรหัสโรค ตามรหัสภาวะแทรกซ้อนจากยา กลุ่มยาลดระดับน้ำตาล (Y423) และ metabolic acidosis (E872) โดยมีเกณฑ์คัดออกคือ คนที่ไม่มีประวัติรับยา metformin จากโรงพยาบาลนครพนม และกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะเลือดเป็นกรดจากสาเหตุอื่น

ขั้นตอนที่ 2 การเตรียมการดำเนินงาน ประกอบด้วย

(1) จัดทำแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin และเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลแล้วนำเสนอผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3 ท่าน ประกอบด้วย แพทย์อายุรกรรม 1 ท่าน เภสัชกรงานบริหารเภสัชกรรม 1 ท่าน และพยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานในคลินิกเบาหวาน 1 ท่าน เพื่อตรวจสอบความเที่ยงตรงของเนื้อหา (content validity) และนำมาหาค่าดัชนีความสอดคล้อง (Index of item objective congruence: IOC) จากสูตร

เห็นว่าสอดคล้อง ให้คะแนน +1

ไม่แน่ใจ ให้คะแนน 0

เห็นว่าไม่สอดคล้อง ให้คะแนน -1

โดยใช้สูตรการหาค่า IOC¹⁵ คือ

$$IOC = \frac{\sum R}{N}$$

IOC หมายถึง ค่าดัชนีความสอดคล้อง

ΣR หมายถึง ผลรวมความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

N หมายถึง จำนวนของผู้เชี่ยวชาญ

พบว่า ได้ค่าดัชนีความสอดคล้องเท่ากับ 1

(2) ประชุมชี้แจงผู้ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เภสัชกรที่ทำหน้าที่จ่ายยาถึงแนวทางการคัดกรองความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา metformin ตามแนวทางที่กำหนด และการให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา โดยเฉพาะภาวะเลือดเป็นกรด

ขั้นตอนที่ 3 การดำเนินการตามแนวปฏิบัติและเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (Prospective data collection) โดยใช้แบบบันทึกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug event), แบบบันทึกการให้คำแนะนำผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับยา metformin และได้รับการเฝ้าระวังติดตามการใช้ยา และแบบบันทึกปัญหาที่เกี่ยวกับยา (Drug related problem)

ขั้นตอนที่ 4 การติดตามผลการดำเนินงาน หลังจากใช้แนวปฏิบัติของเภสัชกรโดยสรุปปัญหาที่เกี่ยวกับยา (Drug related problem: DRP) ที่เภสัชกรพบและได้รับการแก้ไข, จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำและติดตามการใช้ยา, จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับบัตรเตือนเรื่องยา มีบันทึกการแจ้งเตือนในระบบสารสนเทศในโรงพยาบาลโดยใช้โปรแกรม Hos xp และอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์โดยการแจกแจงความถี่ และหาค่าร้อยละ

2. ข้อมูลผลการปฏิบัติตามแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ของเภสัชกร ได้แก่ จำนวนปัญหาที่เกี่ยวกับยา (Drug related problem: DRP) ที่เภสัชกรพบและได้รับการแก้ไข, จำนวนผู้ป่วยที่เภสัชกรให้คำแนะนำและติดตามการใช้ยา, จำนวนผู้ป่วยที่เภสัชกรให้บัตรเตือนเรื่องยา และ

บันทึกการแจ้งเตือนในระบบสารสนเทศในโรงพยาบาล โดยใช้โปรแกรม Hos xp วิเคราะห์โดยการแจกแจงความถี่ และหาค่าร้อยละ

3. เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ก่อนและหลัง การใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin โดยสถิติทดสอบไคสแควร์ (Chi-square)

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมวิจัย

การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลนครพนม เลขที่ NP-EC11-No.39/2560 ได้รับอนุมัติเมื่อวันที่ 25 กันยายน 2560 เมื่อได้รับอนุมัติแล้วได้ดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน และนำเสนอในภาพรวม

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin จำนวน 5,073 ราย เป็นเพศหญิง: ชาย ในอัตราส่วนประมาณ 2: 1 ส่วนใหญ่ อายุมากกว่า 60 ปี มีค่าการทำงานของไตครั้งแรก e-GFR มากกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ม²

โรคประจำตัวอื่นที่มีร่วมกับเบาหวานมากที่สุดคือ ความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (N=5,073)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	1,814	35.8
หญิง	3,259	64.2
อายุ (ปี)		
<40	245	4.8
40-50	1,032	20.4
51-60	1,727	34.0
>60	2,069	40.8
Serum creatinine		
>1.5	176	3.5
0.7-1.5	2,377	46.8
<0.7	1,685	33.2
ไม่มีผล Serum creatinine	835	16.5
ค่าอัตราการกรองของไต (e-GFR)		
< 30	66	1.3
30-44	188	3.7
45-59	334	6.6
≥60	3,650	71.9
ไม่มีผล e-GFR	835	16.5
โรคประจำตัวอื่นๆ		
ไม่มี	2576	50.8
มี*	2497	49.2
ความดันโลหิตสูง	2,385	95.5
ไตเรื้อรัง (ระยะที่3 ขึ้นไป)	588	23.5
หัวใจและหลอดเลือด	56	2.2
อื่นๆ	118	4.7

* ผู้ป่วย 1 ราย มีโรคประจำตัวร่วม มากกว่า 1 โรค

ผลการปฏิบัติตาม แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ของเภสัชกร จากการคัดกรองคำสั่งการใช้ยา metformin ทั้งหมด 24,466 ครั้ง พบปัญหาเกี่ยวกับยา (DRP) มีการสั่งใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีข้อห้าม 97 ครั้ง หลังจากเภสัชกรประสานแพทย์มีคำสั่งหยุดใช้ยา 92 ครั้ง (ร้อยละ 94.8) และพบคำสั่งใช้ยาที่มีขนาดยาไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต 44

ครั้ง หลังจาก เภสัชกรประสานแพทย์ มีคำสั่งปรับขนาดยา 40 ครั้ง (ร้อยละ 90.9)

เภสัชกรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยรายใหม่ และติดตามการใช้ยา metformin 652 ราย, ให้บัตรเตือนเรื่องยาและบันทึกการแจ้งเตือนผ่านสารสนเทศในโรงพยาบาล โดยใช้โปรแกรม Hos xp 181 ราย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลของแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ของเภสัชกร

ผลการปฏิบัติ	หลังใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin
1. จำนวนคำสั่งใช้ยา metformin (ครั้ง)	24,466
2. จำนวนปัญหาเกี่ยวกับยา (DRP) ที่พบจากการคัดกรองคำสั่งใช้ยา	
- สั่งใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้	97
- สั่งใช้ยา metformin ในขนาดที่ไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต	44
3. จำนวนปัญหาเกี่ยวกับยา (DRP) ที่ได้รับการแก้ไขหลังจากเภสัชกรประสานกับแพทย์	
- หยุดการสั่งใช้ยา metformin*	92 (94.8)
- ปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต**	40 (90.9)
4. จำนวนผู้ป่วยรายใหม่ที่เภสัชกรให้คำแนะนำ และติดตามการใช้ยา metformin (ราย)	652
5. จำนวนผู้ป่วยที่เภสัชกรให้บัตรเตือนเรื่องยาและบันทึกการแจ้งเตือนผ่านระบบ Hos xp (ราย)	178

หมายเหตุ * ร้อยละโดยคิดจากจำนวนคำสั่งใช้ metformin ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ ที่เภสัชกรประสานแพทย์ เพื่อพิจารณาหยุดยา

** ร้อยละโดยคิดจากจำนวนคำสั่งใช้ยา metformin ในขนาดที่ไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต ที่เภสัชกรประสานแพทย์เพื่อพิจารณาปรับขนาดยา

อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin หลังใช้แนวปฏิบัติ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยหลังใช้แนวปฏิบัติพบภาวะเลือดเป็นกรด 7 ราย (ร้อยละ 0.1) และก่อนใช้แนวปฏิบัติพบ 16 ราย (ร้อยละ 0.4) (ตารางที่ 3)

ละ 0.1) และก่อนใช้แนวปฏิบัติพบ 16 ราย (ร้อยละ 0.4) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin

การใช้แนวทางปฏิบัติ	ภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin		X ²	p-value
	เกิด	ไม่เกิด		
ก่อนใช้แนวทางปฏิบัติ (1 ต.ค. 57-30 ก.ย. 60)	16 (0.4)	4,156(99.6)	4.616	0.032*
หลังใช้แนวทางปฏิบัติ (1 ต.ค. 60-30 ก.ย. 63)	7 (0.1)	5,066 (99.9)		

*p<0.05

อภิปรายผล

จากผลการวิจัย พบว่า ในระยะเวลา 3 ปี หลังใช้แนวปฏิบัติ มีผู้ป่วยได้รับยา metformin จำนวน 5,073 ราย ซึ่งเพิ่มขึ้นมากกว่าช่วงก่อนที่จะใช้แนวปฏิบัติ ที่มีผู้ป่วยได้รับยา metformin จำนวน 4,172 ราย เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยเบาหวานมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และจากนโยบายการพัฒนากระบวนการให้บริการให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยมีโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ซึ่งมีการกำหนดให้ใช้ metformin เป็นยาขนานแรก ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีการกำหนดเป้าหมายตัวชี้วัด คือร้อยละของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ metformin เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลโดยไม่มีข้อห้ามใช้มากกว่าร้อยละ 80 ¹⁶ ทำให้มีการใช้ยาเพิ่มขึ้น และจากการดำเนินการตามโครงการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ส่งผลให้แพทย์และเภสัชกรตระหนักถึงความปลอดภัยในการใช้ยา metformin มากขึ้น จากคำสั่งใช้ยา metformin 24,466 คำสั่ง มีการสั่งใช้ยาสมเหตุผล 24,235 คำสั่ง (ร้อยละ 99.4) ในส่วนของเภสัชกรมีการ

กำหนดแนวทางการคัดกรองคำสั่งใช้ยา metformin พบคำสั่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ 97 ครั้ง และคำสั่งใช้ยาที่มีขนาดยาไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต 44 ครั้ง หลังจากเภสัชกรประสานกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยามีคำสั่งหยุดใช้ยา 92 ครั้ง และปรับขนาดยา 40 ครั้ง ทำให้ผู้ป่วยลดปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดเป็นกรดลงได้

อีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ คือระบบสารสนเทศในโรงพยาบาลที่ดี จะส่งเสริมให้มีการใช้ยาอย่างเหมาะสมโดยการใช้ระบบคอมพิวเตอร์สนับสนุนการตัดสินใจเกี่ยวกับการใช้ยา มีการส่งสัญญาณเตือนข้อมูลค่าการทำงานของไต และขนาดยาที่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไตในขณะสั่งใช้ยา ทำให้แพทย์สั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม และเภสัชกรเข้าถึงข้อมูลที่ใช้สำหรับคัดกรองคำสั่งใช้ยาได้สะดวกมากขึ้น

อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ของผู้ป่วยที่รับยาจาก โรงพยาบาลนครพนมในช่วง 3 ปี หลังใช้แนวปฏิบัติลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด หลังใช้แนว

ปฏิบัติ 7 ราย เปรียบเทียบกับช่วง 3 ปี ก่อนใช้แนวปฏิบัติ ที่พบภาวะเลือดเป็นกรด 16 ราย นอกจากนี้จากแบบ บันทึกรายการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse drug event) ของเภสัชกรปีงบประมาณ 2561-2563 มี ผู้ป่วยภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ที่ส่งต่อจาก โรงพยาบาลชุมชนเพื่อมารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาล นครพนม จำนวน 28 ราย ซึ่งถือว่าเป็นจำนวนที่ค่อนข้าง สูง จะเห็นว่าผลจากการใช้แนวปฏิบัติที่ห้ามใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine >1.5 mg/dl หรือ eGFR <30 มล./นาที/1.73 ม² และมีการปรับ ขนาดยาให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต เป็นปัจจัย สำคัญที่จะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของเฟื่องรักษ์ ร่วมเจริญ⁹ ที่พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญและเป็นสาเหตุหนุนเสริมให้ผู้ ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin เกิดภาวะเลือดเป็นกร ดจากยา metformin มากที่สุดคือผู้ป่วยที่มีการทำงาน ของไตลดลงในระดับ creatinine clearance <60 มล./ นาที ซึ่งอธิบายได้จากการที่ยา metformin จะถูกขับออก จากไตในรูปเดิม เมื่อไตทำงานลดลงยา metformin จะถูกขับออกน้อยลงทำให้มีการคั่งของยามากขึ้น ซึ่งยา metformin ออกฤทธิ์โดยการเปลี่ยนน้ำตาลเป็น lactate ในลำไส้ ก็จะทำให้ lactate คั่งมากขึ้น และยังออกฤทธิ์ ยับยั้งการสร้างน้ำตาลจาก lactate ที่ตับ ยิ่งเสริมทำให้ lactate เพิ่มขึ้น⁷ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาอุบัติการณ์ การเกิดภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา metformin และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง พบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ lactic acidosis ของ ผู้ที่กำลังใช้ยา metformin มีความสัมพันธ์กับการทำงาน ของไตลดลงที่ eGFR <60 มล./นาที/1.73 ม² อย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยได้รับยา metformin อีกทั้งพบเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เมื่อได้รับขนาดยา metformin สะสมในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา

> 730 กรัม และเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ในขนาด >2 กรัม/วัน¹⁷ ดังนั้น แนวทางการใช้ยา metformin ของ โรงพยาบาลนครพนมที่ให้ความสำคัญกับการปรับขนาดยา ให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต น่าจะเป็นปัจจัยหนึ่ง ที่สามารถป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้

อย่างไรก็ตาม ภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่นอกจากการทำงานของไตลดลง ได้แก่ การทำงานของตับที่ลดลง โรคพิษสุราเรื้อรัง เนื่องจากมีผล ลดการขับ lactate, ภาวะเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อในร่างกาย ลดลง (Decrease tissue perfusion) เช่น Dehydrate, ภาวะติดเชื้อ ภาวะหัวใจวาย และสาเหตุอื่นๆ⁵ ดังนั้น ทั้ง แพทย์ เภสัชกร ควรพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ที่จะหนุนเสริม ให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด เมื่อมีการสั่งใช้ยาและจ่ายยา metformin เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก ยาที่รุนแรงที่อาจจะเกิดกับผู้ป่วยได้

ข้อจำกัดในการวิจัย

ไม่ได้ติดตามข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาของ ผู้ป่วย (adherence) ในคนที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ใช้ข้อมูลประวัติการรับยา metformin จากโรงพยาบาล นครพนมเท่านั้น

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการปรับแนวปฏิบัติ โดยเพิ่มข้อห้ามใช้ยา ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น การทำงานของตับที่ลดลง โรคพิษสุราเรื้อรัง ภาวะความดันเลือดต่ำ เป็นต้น
2. ควรมีการนำแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิด ภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ไปใช้ให้ครอบคลุม โรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดนครพนม เพื่อลดอุบัติการณ์ ภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin

ข้อเสนอแนะสำหรับการทำวิจัยครั้งต่อไป

ควรมีการศึกษาความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (adherence)

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยฯ สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ.แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน ปี 2560. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: รมเย็น มีเดีย จำกัด; 2560.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
3. ตระการ ไชยวานิช, เพ็ชรงาม ไชยวานิช, สมชาย ยงศิริ, รวีวรรณ วิฑูร. บทบาทของยีน MATE 1 ต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา metformin ในผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2. *Thai science and technology journal*. 2016: 479-87.
4. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยฯ สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน ปี 2557. กรุงเทพฯ: อรุณการพิมพ์; 2557.
5. บุษบา จินดาวิจักษณ์, บรรณาธิการ. Diabetes education training program for pharmacist. กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2555
6. The American society of health-system pharmacists. Metformin Hydrochloride. [cite 2017 Aug 12]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/metformin-side-effects.html>.
7. 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.
8. 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.
9. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016; 65: 20-9.
10. van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 376-82.
11. เพ็ชรรักษ์ ร่วมเจริญ. ภาวะกรดในเลือดจากยา metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รักษาในโรงพยาบาลนครพนม ปี 2553-2556. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2558; 2: 337-46.
12. สถิติและเวชระเบียน โรงพยาบาลนครพนม. สถิติผู้ป่วยปี พ.ศ. 2559-2560. นครพนม: โรงพยาบาล นครพนม (เอกสารอัดสำเนา).
13. U.S. Food and Drug Administration, Safety alerts for human medical products. Metformin- containing drugs: drug safety communication-Revised warning for certain patients with reduced kidney function. [online]2016 [cite 2017 Aug 8]. Available from: <https://www.fda.gov/media/96771/download>.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes care* 2015; 38(1): S8-S58.
15. ลัดดาวัลย์ เพชรโรจน์, อัจฉรา ชำนิประศาสน์. ระเบียบวิธีการวิจัย. กรุงเทพฯ: พิมพ์ดี การพิมพ์; 2547.
16. คณะอนุกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล. คู่มือการดำเนินการโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด; 2558.
17. Wikawee Russameethum, The effect of high dose metformin on kidney function and the appropriate dose in renal impairment patients. *Veridian E-Journal, Science and technology Silpakornuniversity*. 2018: 139-148.