

บทบาทของพยาบาลในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน : ผลข้างเคียงระยะยาว

The Role of Nurses in Caring Patient with Diabetes Mellitus Receiving Metformin: Long-term Side Effects Prevention

เสนห์ ขุนแก้ว^{1*}, กฤตภณ เทพินทร์¹, อลิษา ขุนแก้ว¹, กาญจนภา ศุภบุรณ์¹

Saneh Khunkaew^{1*}, Kritsapon Thepin¹, Alisa Khunkaew¹, Ganjanapa Supaboon¹

¹วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี อุตรดิตถ์ คณะพยาบาลศาสตร์ สถาบันพระบรมราชชนก กระทรวงสาธารณสุข

¹Boromarajonani College of Nursing, Uttaradit, Faculty of Nursing, Praboromarajchanok Institute, Ministry of Public Health

(Received: August 7, 2023; Revised: : December 23, 2023; Accepted: December 29, 2023)

บทคัดย่อ

ยาเมทฟอร์มินถูกนำมาใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ มีความปลอดภัยสูง นอกจากนี้ยังช่วยให้การทำงานของอินซูลินทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้น เมทฟอร์มินจึงถูกกลายเป็นยาตัวแรกที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคเบาหวาน อย่างไรก็ตามการใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอประวัติการใช้ยาเมทฟอร์มิน ผลข้างเคียงต่อระบบไต ผลข้างเคียงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ผลข้างเคียงต่อการเกิดโรคโลหิตจาง ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท และบทบาทของพยาบาล เนื่องจากพยาบาลมีบทบาทใกล้ชิดกับผู้ป่วยเบาหวานมากที่สุด จึงจำเป็นต้องมีความรู้และรู้ถึงบทบาทในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวาน โดยเฉพาะการใช้ยาเมทฟอร์มินในระยะยาวเพื่อช่วยให้การใช้ยาเมทฟอร์มินในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานเป็นไปตามวัตถุประสงค์และมีประสิทธิภาพ บทความนี้อาจเป็นประโยชน์สำหรับพยาบาลทุกคนที่ดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวาน

คำสำคัญ: บทบาทพยาบาล ยาเมทฟอร์มิน ผลข้างเคียงระยะยาว การดูแล โรคเบาหวาน

*ผู้ให้กรติดต่อ (Corresponding email: saneh@unc.ac.th)

Abstract

Metformin has been introduced to treat patients with type 2 diabetes because it has a low risk of hypoglycemia. In addition, it enhances the effectiveness of insulin function. Therefore, metformin had become a first-line drug, widely used in treatment of diabetes. However, long-term use of metformin might cause side effects. The purpose of this article was to present a history of metformin and its side effects, notably on the human kidney system, the human nervous system, as well as in the occurrence of anemia and cancer. The nurse's role in caring diabetes patients under metformin is determinant. It is essential for nurses to have knowledge on their particular role in caring for patients with diabetes who are under Metformin on the long term. This article may benefit to all nurses caring for patients with diabetes.

Keywords: Nurse's Roles, Metformin, Long-term Side Effects, Caring, Diabetes Mellitus

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน ที่พบจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นในทุก ๆ ปี มีผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วโลก 425 ล้านราย จากการสำรวจขององค์การอนามัยโลกในปีพ.ศ. 2559 พบว่ามีผู้เสียชีวิตด้วยโรคเบาหวาน 1.6 ล้านคนทั่วโลก นอกจากนี้โรคเบาหวานยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 7 จาก 10 อันดับของสาเหตุการเสียชีวิตในวัยผู้ใหญ่ (Chu, Hackstadt, Chipman, Griffin, Hung, Greevy, et al., 2020) แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานก็มีความแตกต่างกันตามชนิด และอาการของผู้ป่วยแต่ละราย ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา กระบวนการรักษาเบาหวานมีการพัฒนาเป็นอย่างมาก มีการผลิตยาชนิดใหม่ ๆ เพิ่มขึ้น มีทั้งที่เป็นรูปแบบยาฉีดอินซูลิน (Waisayanand & Suksatit, 2017) และยาเม็ดรับประทาน (Thojumpa, Klankhajhon, Sahattecho, Pairojwoottipong, Junbua, & Ngamsutti, 2021) เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยโรคเบาหวานสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้

ปัจจุบันยาเมทฟอร์มินยังคงเป็นยาตัวแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากยา มีความปลอดภัยสูงและราคาถูก (Draznin, Aroda, Bakris, Benson, Brown, & Freeman, et al., 2022; Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017) ยาเมทฟอร์มินยังมีข้อดีกว่ายารักษาเบาหวานตัวอื่น ๆ คือ มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากยาไม่ได้มีผลกระตุ้นให้ร่างกายหลั่งอินซูลิน แต่เป็นเพียงตัวที่ช่วยทำให้อินซูลินทำงานได้ดีขึ้น นอกจากนี้ ยาเมทฟอร์มินไม่มีผลทำให้น้ำหนักเพิ่ม (Marshall, 2017) ยาเมทฟอร์มินยังเป็นยาที่ใช้ในการรักษากับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีภาวะดื้ออินซูลิน โดยจะใช้ร่วมกับอินซูลิน และการรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ โดยยาเมทฟอร์มินนี้จะเข้าไปลดกระบวนการสร้างน้ำตาลจากตับ ลดการดูดซึมกลูโคสภายในลำไส้ และกระตุ้นความไวต่ออินซูลินในร่างกายโดยทำให้มีการนำกลูโคสกลับเข้าไปในเซลล์และนำกลูโคสไปใช้เพิ่มขึ้น ยานี้ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น AMP-activated protein kinase ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เซลล์ตับ ทำให้การสร้างกลูโคสจากตับลดลง และระดับน้ำตาลขณะอดอาหารลดลง ยานี้มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA1c ได้เคียงกับยา sulfonylureas แต่ไม่ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยเฉพาะเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว ยานี้ยังช่วยลดความผิดปกติอื่นซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะดื้ออินซูลินด้วย เช่น ช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และ Plasminogen activator Inhibitor-1 ด้วยเหตุนี้จึงเป็นยาที่ทั้งสมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา ยุโรป และ ไทย แนะนำให้ใช้เป็นยาชนิดแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (DMThai, 2017; Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017)

ปัจจุบันการใช้ยาเมทฟอร์มิน ยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในระบบทางเดินอาหารถึงร้อยละ 50 (Sanchez-Rangel & Inzucchi, 2017) เช่น ท้องเสีย ท้องอืด นอกจากนี้ยาเมทฟอร์มินยังทำให้เกิด Lactic Acidosis (Thammavaranucupt, Phonyangnok, Parapiboon, Wongluechai, Pichitporn, Sumrittivanicha, et al., 2022) ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากยานี้มีการขับถ่ายทางไตเพียงอย่างเดียว จึงไม่ควร

ทำให้ผู้ป่วยที่มีระดับ Serum creatinine มากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ GFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ม². หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิด Lactic acidosis เช่น การทำงานของไตบกพร่อง หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ควรหยุดยาลีน้อยกว่า 48 ชั่วโมง ก่อนการตรวจวินิจฉัยโดยใช้ภาพถ่ายรังสีร่วมกับการฉีดสี เนื่องจากสารรังสีนี้อาจทำให้การทำงานของไตแย่ลง (Chu, Hackstadt, Chipman, Griffin, Hung, Greevy Jr, et al., 2020) ยาตัวนี้ยังมีข้อเสียที่อาจจะส่งผลต่อผู้ใช้ในระยะยาว พยาบาลเป็นบุคลากรทางแพทย์หนึ่งที่เป็นผู้ดูแลหลัก ในการประเมิน ค้นหาสาเหตุ ให้คำแนะนำเบื้องต้น และตัดสินใจส่งผู้ป่วยไปพบแพทย์เพื่อพิจารณาปรับยา ดังนั้นพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยเบาหวานจึงจะต้องมีสมรรถนะเรื่องการใช้ยารักษาโรคเบาหวานเป็นอย่างดี บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอประวัติการใช้ยาเมทฟอร์มิน ผลข้างเคียงต่อระบบไต ผลข้างเคียงต่อการเกิดมะเร็ง ผลข้างเคียงต่อการเกิดโรคโลหิตจาง ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท และบทบาทของพยาบาล เพื่อช่วยให้การใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานนั้นเป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่ตั้งไว้และเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ

ประวัติของการใช้ยาเมทฟอร์มินในการรักษาผู้ที่เป็นเบาหวาน

จุดเริ่มต้นของยาเมทฟอร์มิน เกิดจากการค้นพบสมุนไพรที่ชื่อว่า *Galega officinalis* ในปี 1772 (Hill, 1759) นับตั้งแต่นั้นมาได้มีการศึกษาวิจัยมากขึ้น ในปี 1918 พบสาร Guanidine ในสมุนไพรพื้นเมืองของคนยุโรป ที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในสัตว์ทดลอง (Watanabe, 1922) จากนั้น 2 ปีถัดมา ได้พัฒนามาทดลองใช้ในมนุษย์ และใช้มาเรื่อย ๆ เป็นระยะเวลาหลาย 10 ปี หลังจากปี 1930 การใช้ guanidine ไม่ได้ถูกนำมาใช้ต่อเนื่องเนื่องจากพบความเป็นพิษ และมีการใช้อินซูลินอย่างกว้างขวางในขณะนั้น มีแพทย์ชาวฝรั่งเศสได้ตีพิมพ์การใช้ยาเมทฟอร์มินในการรักษาโรคเบาหวานในปี 1957 อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดการใช้ เนื่องจากมียา biguanides (Phenformin and Buformin) ที่รักษาได้ดีกว่า อีกทั้งยังส่งผลให้เกิดภาวะกรดแลคติกในกระแสเลือดได้ ในปี 1958 ยาเมทฟอร์มินถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ที่เป็นโรคเบาหวานในประเทศอังกฤษ และแถบทวีปยุโรป (Beringer, 1958; McKendry, Kuwayti, & Rado 1959; Mehnert & Seitz, 1958; Ungar, Freedman, & Shapiro, 1957) ยาเมทฟอร์มินยังถูกเข้าไปใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 1995 (Bailey & Turner, 1996; DeFronzo, Goodman, & Group, 1995) และนำมาใช้ในสหราชอาณาจักรในปี 1998 เป็นต้นมา (UKPDS, 1998)

ในประเทศไทยยาเมทฟอร์มินถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากยาเมทฟอร์มิน ถูกใช้เป็นยารักษาเบาหวานลำดับแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความปลอดภัย สามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมได้ ลดระดับน้ำตาลในเลือดสะสมได้ถึงร้อยละ 0.9-1.2 (Russameethum & Tewthanom, 2017) และยังไม่ก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว รวมไปถึงไม่ส่งผลต่อน้ำหนักตัวและยังมีราคาถูกอีกด้วย (Rawdaree, 2017) ดังนั้นสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทยจึงมีแนวทางเวชปฏิบัติให้ใช้นานี้จนถึงปัจจุบัน

ผลข้างเคียงของการใช้ยาเมทฟอร์มินในระยะยาวต่อระบบไต

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (Renal impairment) ถือเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคเบาหวานที่มีการใช้ยาเมทฟอร์มินในการรักษา เนื่องจากการทำงานของไตบกพร่องจะทำให้เกิดการสะสมมากขึ้น และยานี้มีการขับถ่ายทางไตเพียงอย่างเดียว ซึ่งส่งผลให้เกิดกรดแลคติกในเลือดจากยาเมทฟอร์มินได้ (MALA: metformin associated lactic acidosis) (Dyatlova, Tobarran, Kannan, North & Wills, 2022) หากไม่มีการพิจารณาถึงความจำเป็นก็จะส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงของการใช้ยาเมทฟอร์มินในระยะยาวต่อระบบไต การพิจารณาค่าประมาณอัตราการกรองของหน่วยไต (Estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) จึงเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งการใช้ยาเมทฟอร์มินไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73ม² เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดกรดแลคติกในเลือดจากยาเมทฟอร์มิน (MALA) (Nasri, 2022) นอกจากนี้การได้รับยาเมทฟอร์มินมากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีโอกาสเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดจากยาเมทฟอร์มิน (MALA) มากขึ้นเช่นกัน (Beringer, 1958; Dyatlova, Tobarran, Kannan, North & Wills, 2022) การติดตามการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับการปรับขนาดยาที่เหมาะสม (Rossing, Caramori, Chan, Heerspink, Hurst, Khunti, et al.,

2022) (ดังตารางที่ 1) จึงเป็นสิ่งสำคัญอีกเช่นกันที่ต้องพิจารณา รวมไปถึงการตรวจวินิจฉัยโดยใช้ภาพถ่ายรังสีร่วมกับการฉีดสีตรวจหุดยาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงก่อน เนื่องจากสารรังสีนี้อาจทำให้การทำงานของไตแย่ลง (Chu, Hackstadt, Chipman, Griffin, Hung, Greevy, et al., 2020)

ตาราง 1 แสดงการพิจารณาใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับระยะการทำงานของไต

CKD Stage	eGFR, mL/min/1.73 m ²	Maximal Total Daily Dose, mg	คำแนะนำ
G1	≥90	2,550	- ควรติดตามอัตราการกรองของไต (eGFR) ทุกปี
G2	60–89	2,550	- ควรติดตามอัตราการกรองของหน่วยไต (eGFR) อย่างน้อยทุก 3-6 เดือน
G3a	45–59	2,000	- ควรเริ่มต้นที่ครึ่งหนึ่งของขนาดยาและไทเทรตขึ้นไปเป็นครึ่งหนึ่งของค่าสูงสุดในปริมาณที่แนะนำ
G3b	30–44	1,000	- ควรติดตามอัตราการกรองของหน่วยไต (eGFR) อย่างน้อยทุก 3 เดือน
G4	15–29	พิจารณาไม่ให้ยา	- พิจารณาส่งฟอกไต
G5	<15	พิจารณาไม่ให้ยา	

หมายเหตุ: CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติกนี้มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (Metformin associated lactic acidosis; MALA) กับอัตราการตายสูง คือ การที่มีระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดสูงเกินค่าปกติ ทำให้มีการสร้างและสะสมกรดแลคติกมากขึ้น และการขจัดกรดแลคติกออกได้น้อยลง (Noinual, & Tunprayoon, 2021) ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ MALA จำเป็นต้องทำอย่างรวดเร็ว และรักษาแบบประคับประคอง เพื่อแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด และฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งสามารถขจัดกรดออกจากร่างกายและลดระดับยาเมทฟอร์มินได้ การป้องกันการเกิดภาวะนี้ ทำได้โดยการปรับขนาดยาเมทฟอร์มินให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต (Apichayapong, 2020) ผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรังระยะ 4-5 ที่มี eGFR < 30 mL/min/1.73 m³ ควรพิจารณาห้ามให้ยาเมทฟอร์มิน (Absolute Contraindication) (Rossing, Caramori, Chan, Heerspink, Hurst, & Khunti, et al., 2022)

ผลของการใช้ยาเมทฟอร์มินในระยะยาวต่อการเกิดมะเร็ง

การใช้ยาเมทฟอร์มินพบว่ามีความสัมพันธ์กับปัจจัยที่ลดลงต่อการเกิดโรคมะเร็ง ในการศึกษาทางคลินิกพบว่า การใช้ยาดังกล่าวสามารถยับยั้งการเกิดเซลล์มะเร็ง (Mehnert & Seitz, 1958) ช่วยลดความเสี่ยงของมะเร็งทางเดินอาหารรวมทั้งมะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ (DeFronzo, Goodman, & Group, 1995) มะเร็งตับอ่อน (Bailey & Turner, 1996; DeFronzo, Goodman, & Group, 1995) มะเร็งเต้านม (UKPDS, 1998) และมะเร็งต่อมลูกหมาก (Russameethum & Tewthanom, 2017) การใช้ยาดังกล่าวเป็นเวลามากกว่า 3 ปี จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้ร้อยละ 43 (Rawdaree, 2017) นอกจากนี้การใช้เมทฟอร์มินยังลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ร้อยละ 16 ซึ่งยาเมทฟอร์มินจะออกฤทธิ์ต้านการเกิดมะเร็งโดยกระตุ้น adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) (Xu, Chen, Jia, Tian, Dai, Li, et al., 2015; Skuli, Alomari, Gaitsch, Bakayoko, Skuli & Tyler, 2022) ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับการสร้างโปรตีน พลังงาน และการทำงานของฮอร์โมนในระดับเซลล์ นอกจากนี้ AMPK ยังมีบทบาทสำคัญช่วยลดการแสดงออกของยีนที่ก่อมะเร็ง (Cancer-promoting Genes) เช่น Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) และช่วยกระตุ้นการทำงานของยีนที่ยับยั้งมะเร็ง (Tumor Suppressor Gene) จึงช่วยป้องกันมะเร็งได้ นอกจากนี้ mTOR ถือเป็นกลไกสำคัญในการ

ควบคุมการเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์ (Tseng, 2014) การศึกษาการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) ของ Soranna, Scotti, Zamboni, Bosetti, Grassi, Catapano, et al. (2012) ศึกษาการใช้ยาเมทฟอร์มินเปรียบเทียบกับ Sulfonylurea พบว่าการใช้ยาเมทฟอร์มินมีส่วนช่วยลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็ง ยกเว้น มะเร็งลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งเต้านม เป็นต้น

ผลข้างเคียงของการใช้ยาเมทฟอร์มินในระยะยาวต่อการเกิดโรคโลหิตจาง

ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยการใช้ยาเมทฟอร์มินยังไม่พบความชุกกว่ามีผลทำให้เกิดโรคโลหิตจาง แต่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในระยะแรกของโรคโลหิตจางในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (Donnelly, Dennis, Coleman, Sattar, Hattersley, & Holman, et al., 2020) ซึ่งพบการเกิดโรคโลหิตจางในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการขาดวิตามินบี 12 เป็นผลมาจากการได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดที่สูงเป็นระยะเวลานาน ทำให้การดูดซึมวิตามินบี 12 ที่ลำไส้เล็กที่ลดลง (Jeetendra & Tushar, 2016) การขาดวิตามินบี 12 ส่งผลให้เกิดปัญหา เช่น การขาดสารอาหาร ความเสียหายของเยื่อกระดูกเพาะอาหาร ภาวะโลหิตจาง (Pernicious anemia) เป็นต้น จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะการขาดวิตามินบี 12 เกิดขึ้นสูงในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ดังนั้นการศึกษานี้จึงแนะนำว่าการรับประทานอาหารที่มีวิตามินบี 12 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานอาจมีส่วนช่วยลดอันตรายจากภาวะดังกล่าวได้ (Kakralapudi, Kondabolu, Tehseen, Khemani, Nousherwani, Saleem, et al., 2022)

ผลข้างเคียงของการใช้ยาเมทฟอร์มินในระยะยาวต่อระบบประสาท

การใช้ยาเมทฟอร์มินในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ระยะยาว พบว่า โดยทั่วไปมีผลทำให้การดูดซึมวิตามินบี 12 ผิดปกติและทำให้เกิดอาการปลายประสาทอักเสบ (Peripheral Neuropathy) (Jeetendra & Tushar, 2016) โดยยาจะเข้าไปเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมและการหลั่งของกรดน้ำดี การเจริญเติบโตของแบคทีเรียในลำไส้เล็ก และยับยั้งการดูดซึมวิตามินบี 12 ที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย ซึ่งการขาดวิตามินบี 12 ส่งผลต่อระบบประสาทให้ทำงานผิดปกติ เช่น อาการชามือ และเท้า เป็นต้น (Bell, 2022) ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเป็นระยะเวลานาน และในปริมาณที่สูงขึ้น ต้องได้รับการตรวจคัดกรองระดับวิตามินบีรวมเป็นประจำ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาเฉลี่ยมากกว่า 1 g/day เป็นระยะเวลานาน 4 - 5 ปี จึงควรให้วิตามินบี 12 เสริมในขนาดที่มากกว่า 100 ไมโครกรัมต่อวัน และในผู้ป่วยที่มีการดูดซึมผิดปกติจากการได้รับยาเมทฟอร์มินให้วิตามินบี 12 ขนาด 500 - 2,000 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นแนวทางที่ช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพและคุ้มค่า (Jeetendra & Tushar, 2016)

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของการขาดวิตามินบี 12 และอาการปลายประสาทอักเสบของ Ahmed, Muntingh, & Rheeder (2016) ในกลุ่มตัวอย่าง 121 ราย พบว่าการขาดวิตามินบี 12 ไม่สามารถสรุปได้ว่ามีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการปลายประสาทอักเสบในระยะสั้น แต่พบว่าการที่ผู้ป่วยจะมีภาวะปลายประสาทอักเสบ จำเป็นที่จะต้องได้รับยาเมทฟอร์มินเป็นระยะเวลานาน 12 - 15 ปี (Aroda, Edelstein, Goldberg, Knowler, Marcovina, Orchard, et al., 2016)

บทบาทของพยาบาลในการดูแลผู้ที่เป็นโรคเบาหวานที่ได้รับยาเมทฟอร์มินกับผลข้างเคียงในระยะยาว

บทบาทที่สำคัญของพยาบาลในการดูแลผู้ที่เป็นโรคเบาหวานที่ได้รับยาเมทฟอร์มินกับผลข้างเคียงในระยะยาว นั้นจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีความรู้ เข้าใจ และสามารถประเมินผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ อีกทั้งยังสามารถใช้เป็นข้อมูลในการร่วมแลกเปลี่ยนเรียนรู้ร่วมกับทีมแพทย์ เภสัชกร นักวิชาการสาธารณสุข ถือเป็นการดูแลผู้ป่วยแบบ ทีมสหวิชาชีพ ซึ่งจะสามารถลดผลข้างเคียงของการใช้ยาเมทฟอร์มินในระยะยาวของผู้ที่เป็นเบาหวานได้ ดังต่อไปนี้

1. พยาบาลและทีมควรติดตามการทำงานของไตทุก ๆ 1 ปี เป็นอย่างน้อย หรือตรวจติดตามค่า eGFR ทุก 3 - 6 เดือน (ดูตารางที่ 1) เพื่อเป็นการเฝ้าระวังการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือด เมื่อพบค่า eGFR 30-40 มล./นาที่/1.73m²

ควรรายงานแพทย์เจ้าของไข้ให้พิจารณาใช้ยาเมทฟอร์มินได้ไม่เกิน 1,000 มก.ต่อวัน แต่ถ้าพบค่า eGFR น้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73m² ควรรายงานแพทย์เจ้าของไข้เพื่อพิจารณาปรับเปลี่ยนแผนการรักษา (Thai-Dm-CPG, 2023) ยิ่งไปกว่านั้นสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ยังแนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของตับ หรือภาวะหัวใจล้มเหลว รวมทั้งควรดยาเมทฟอร์มินก่อนเข้ารับการตรวจรังสีวินิจฉัย (Radiocontrast agent) อย่างน้อย 48 ชั่วโมง เนื่องจากสารทึบแสงนี้อาจทำให้การทำงานของไตบกพร่องได้

2. พยาบาลควรมีการตรวจสอบการใช้ยาเมทฟอร์มินในรายที่มีการใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับยา Cimetidine, Procainamide, Digoxin, Quinidine และ Vancomycin เนื่องจากยาดังกล่าวอาจแย่งการกันขับออกทางไตกับยาเมทฟอร์มินทำให้ระดับยาในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากยาเมทฟอร์มิน เช่น ภาวะเลือดเป็นกรดจากสารแลกติก (Metformin-associated Lactic Acidosis; MALA) (Rongmuang, Tongdee, & Songsri, 2016)

3. พยาบาลควรเฝ้าติดตามการใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับการใช้ยารักษาเบาหวานชนิดอื่น เช่น อินซูลินหรือกลุ่มยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ (Thai-Dm-CPG, 2023)

4. การเกิดมะเร็งในผู้ที่ใช้ยาเมทฟอร์มินนั้นยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจน แต่กลับเป็นผลดีต่อการรักษาในรายที่ใช้เมทฟอร์มินร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งเต้านม เป็นต้น (Soranna, Scotti, Zambon, Bosetti, Grassi, Catapano, et al., 2012) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวยังมีข้อจำกัดอยู่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และในทางคลินิกเพิ่มมากขึ้น (Oriana & Samy, 2023).

5. พยาบาลและทีมควรติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยเบาหวานประจำปีเกี่ยวกับ CBC เพื่อประเมินภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 (Kakralapudi, Kondabolu, Tehseen, Khemani, Nousherwani, Saleem, et al., 2022)

6. แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานหลีกเลี่ยง หรืองดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หากมีการใช้ยาเมทฟอร์มิน เนื่องจาก Ethanol จะเพิ่มฤทธิ์ยาเมทฟอร์มิน ต่อกระบวนการ Lactate metabolism และควรแนะนำให้สังเกตอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาเมทฟอร์มินโดยเฉพาะอาการของ Lactic acidosis เช่น อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ กัดกราดหายใจ รวมทั้ง Hyperventilation หัวใจเต้นผิดจังหวะ ง่วงซึมมวนท้อง (Abdominal upset) (Rongmuang, Tongdee, & Songsri, 2016)

7. ควรมีการตรวจประเมินการทำงานของระบบประสาทโดยเฉพาะ อาการปลายประสาทอักเสบ (Peripheral neuropathy) (Bell, 2022) เป็นประจำทุกปี ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเฉลี่ยมากกว่า 1 g/day เป็นระยะเวลานาน 4 - 5 ปี เพื่อประเมินและติดตามระบบประสาท และป้องกันการเกิดบาดแผลที่เท้าได้

8. ควรติดตามประเมินอาการปลายประสาทอักเสบ (Peripheral Neuropathy) ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน 2-3 ครั้ง/วัน เพื่อประเมินการเสื่อมของปลายประสาทที่เท้า (Serra, Kancharla, Khakharia, Allen, Phillips, Rhee, et al., 2020)

สรุป

การใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคเบาหวานเป็นยาที่ถูกใช้อย่างยาวนานตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบัน และได้มีการวิจัยอย่างต่อเนื่องถึงคุณสมบัติของยาที่ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแล้วนั้น อย่างไรก็ตาม พยาบาลและทีมควรมีการใช้ยาด้วยความระมัดระวัง พยาบาลผู้ซึ่งเป็นบุคลากรที่ใกล้ชิดกับผู้ป่วยมากที่สุด จึงจำเป็นต้องเข้าใจถึงผลของการใช้ยาในระยยาม รวมไปถึงการเฝ้าระวังติดตามผลของการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง เพื่อป้องกันการภาวะแทรกซ้อนหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย และเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยอีกด้วย

ข้อเสนอแนะ

บทความนี้จึงเป็นประโยชน์ต่อพยาบาลหรือทีมสุขภาพที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยติดตามค่าอัตราการกรองที่ไต (eGFR) ในอยู่ในเกณฑ์เสมอ เมื่อค่า eGFR ต่ำกว่า 30 มล./นาที/1.73m² ควรรายงานแพทย์เจ้าของไข้ ติดตามผลการตรวจสุขภาพประจำปีเป็นประจำ รวมไปถึงการตรวจค่าความเข้มข้นของเลือดเพื่อประเมินภาวะซีด และการตรวจการรับรู้ความรู้สึก อาการปลายประสาทอักเสบซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากการขาดวิตามินบี 12 จากการใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นระยะเวลานาน เป็นต้น พยาบาลควรร่วมกันกำหนดและติดตามผู้ป่วยอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง หรือติดตามได้บ่อยขึ้นตามอาการและคำแนะนำของแพทย์เจ้าของไข้

References

- Ahmed, M. A., Muntingh, G., & Rheeder, P. (2016). Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 17(1), 1-10.
- Apichayapong, W. (2020). Case study: metformin-associated lactic acidosis. *Thai Journal of Hospital Pharmacy*, 30(1), 26-33.
- Aroda, V. R., Edelstein, S. L., Goldberg, R. B., Knowler, W. C., Marcovina, S. M., Orchard, T. J., et al. (2016). Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(4), 1754-1761.
- Bailey, C. J., & Turner, R. C. (1996). Metformin. *New England Journal of Medicine*, 334(9), 574-579.
- Bell, D. S. (2022). Metformin induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(8), 1423-1428.
- Beringer, A. (1958). Zur behandlung der zuckerkrankheit mit biguaniden. *Wien. Med. Wschr.*, 108, 880-882.
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., et al. (2018). Idf diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281.
- Chu, P. Y., Hackstadt, A. J., Chipman, J., Griffin, M. R., Hung, A. M., Greevy Jr, R. A., et al. (2020). Hospitalization for lactic acidosis among patients with reduced kidney function treated with metformin or sulfonylureas. *Diabetes Care*, 43(7), 1462-1470.
- DeFronzo, R. A., Goodman, A. M., & Group, M. M. S. (1995). Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 333(9), 541-549.
- DMThai. (2017). *Clinical Practice Guidelines for Diabetes Bangkok: The Endocrine Society of Thailand*. <http://www.dmthai.org/.../cpg/443-guideline-diabetes-care-2017> (in Thai)
- Donnelly, L. A., Dennis, J. M., Coleman, R. L., Sattar, N., Hattersley, A. T., Holman, R. R., et al. (2020). Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: A mastermind study. *Diabetes care*, 43(10), 2493-2499. doi.org/10.2337/dc20-1104
- Draznin, B., Aroda, V. R., Bakris, G., Benson, G., Brown, F. M., Freeman, R., et al. (2022). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), S125-S143.

- Dyatlova, N., Tobarran, N. V., Kannan, L., North, R., & Wills, B. K. (2022). Metformin Associated Lactic Acidosis (MALA). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Hill, J. (1759). *The Vegetable System: Or, a Series of Experiments, and Observations Tending to Explain the Internal Structure, and the Life of Plants; Their Growth, and Propagation; the Number, Proportion, and Desposition of Their Constituent Parts; with the True Course of Their Juices; the Formation of the Embryo, the Construction of the Seed, and the Encrease from that State to Perfection* (Vol. 1). Printed at the expence of the author, and sold by R. Baldwin.
- Jeetendra, S., & Tushar, B. (2016). Metformin use and vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus. *MVP Journal of Medical Sciences*. 3(1), 67-70.
doi:10.18311/mvpjms/2016/v3i1/731
- Kakrapudi, Y., Kondabolu, S. K., Tehseen, Z., Khemani, V., Nousherwani, M. D., Saleem, F., et al. (2022). effect of metformin on vitamin b12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and factors associated with it: A Meta-Analysis. *Cureus*, 14(12), e32277.
doi.org/10.7759/cureus.32277
- Marshall, S. M. (2017). 60 years of metformin use: A glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*, 60(9), 1561–1565.
- McKendry, J. B. R., Kuwayti, K., & Rado, P. P. (1959). Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes. *Canadian Medical Association Journal*, 80(10), 773.
- Mehnert, H., & Seitz, W. (1958). Weitere Ergebnisse der diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden biguaniden. *Munch Med Wschr*, 100, 1849–1851.
- Nasri, H. (2022). Metformin and kidney; overview on current concepts. *Journal of Renal Endocrinology*, 8, e21064.
- Noinual, J. & Tunprayoon, S. (2021). Case report: Metformin-associated lactic acidosis. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal*. 16(4), 403-409.
- Oriana Hoi Yun Yu & Samy Suissa. (2023). Metformin and cancer: Solutions to a real-world evidence failure. *Diabetes Care*. 46(5), 904–912.
- Rawdaree P. (2017). Clinical Practice Guideline for Diabetes. Diabetes Association of Thailand. (in Thai)
- Rongmuang, D., Tongdee, J. & Songsri, C. (2016). The nursing' role in caring the person with diabetes mellitus receiving glycemic control medication in community. *Nursing Public Health and Education Journal*, 17(3), 3-16. (in Thai)
- Rossing, P., Caramori, M. L., Chan, J. C., Heerspink, H. J., Hurst, C., Khunti, K., et al. (2022). Executive summary of the kdigo 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney international*, 102(5), 990-999.
- Russameethum, W., & Tewthanom, K. (2017). Risk-benefit of high dose metformin beyond current evidence based pharmacotherapy. *Thai Bulletin of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 55–62.
- Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E. (2017). Metformin: Clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 60, 1586–1593.

- Serra, M. C., Kancherla, V., Khakharia, A., Allen, L. L., Phillips, L. S., Rhee, M. K., et al. (2020). Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes research and clinical practice*, 170, 1-12.
- Skuli, S. J., Alomari, S., Gaitsch, H., Bakayoko, A. I., Skuli, N., & Tyler, B. M. (2022). Metformin and cancer, an ambiguous relationship. *Pharmaceuticals*, 15(5), 1-29.
- Soranna, D., Scotti, L., Zambon, A., Bosetti, C., Grassi, G., Catapano, A., et al. (2012). Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *The oncologist*, 17(6), 813-822.
- Thai-Dm-CPG. (2023). *Clinical Practice Guidelines for Diabetes Bangkok: The Endocrine Society of Thailand*. <http://www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2023/08/Thai-DM-CPG-2566.pdf> (in Thai)
- Thojampa, S., Klankhajhon, S., Sahattecho, W., Pairojwoottipong, O., Junbua, J., & Ngamsutti, S. (2021). Roles of nurses on rational drug use with diabetic patients: case study. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 12(3), 748-752.
- Thammavaranucupt, K., Phonyangnok, B., Parapiboon, W., Wongluechai, L., Pichitporn, W., Sumrittvanicha, J., et al. (2022). Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality. *Plos one*, 17(8), e0273678.
- Tseng, C.-H. (2014). Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cancer*, 50(16), 2831-2837.
- UKPDS (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*, 352(9131), 854-865.
- Ungar, G., Freedman, L., & Shapiro, S. L. (1957). Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 95(1), 190-192.
- Waisayanand, N., & Suksatit, B. (2017). Self-administration of insulin among persons with type 1. *Diabetes Mellitus*. 18(Supplement), 11-21.
- Watanabe, C. K. (1922). Studies in the metabolic changes induced by the administration of guanidine bases vi. the influence of guanidine acidosis on the fat content of the blood. *The Journal of Biochemistry*, 1(2), 195-200.
- Xu, H., Chen, K., Jia, X., Tian, Y., Dai, Y., Li, D., et al. (2015). Metformin use is associated with better survival of breast cancer patients with diabetes: A meta-analysis. *The Oncologist*, 20(11), 1236-1244.