

Original article

ผลการใช้นโยบายปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับ
การใช้ยาเมทฟอร์มิน ในโรงพยาบาลชัภูมิ

สิริรัตน์ ภูมิรัตนประพิณ, ภบ*

บทคัดย่อ

บทนำ: อุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (Metformin Associated Lactic Acidosis; MALA) เท่ากับ 4.60 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้น้อยแต่ก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ปีงบประมาณ 2563 โรงพยาบาลชัภูมิ จึงได้นำนโยบายปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA มาใช้ในการดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลชัภูมิ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการใช้นโยบายปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลชัภูมิ

วิธีดำเนินการวิจัย: วิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง จากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาลชัภูมิ ปีงบประมาณ 2562-2565 จำนวน 19,172 ราย ตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก จากการศึกษาเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ ค่าการทำงานของไต การรักษา การเกิดภาวะ MALA วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ และวิเคราะห์อัตราอุบัติการณ์ของภาวะ MALA

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการรักษาในปีงบประมาณ 2562-2565 ส่วนมากเป็นเพศหญิง ร้อยละ 64.94, 63.33, 63.15 และ 62.57 ภาวะโรคไตเรื้อรังระยะ 3a ร้อยละ 91.52, 93.12, 94.46 และ 95.36 และขนาดยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 500-1,000 มิลลิกรัม ร้อยละ 56.03, 57.47, 55.63 และ 59.71 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ MALA ก่อนใช้นโยบายปฏิบัติปีงบประมาณ 2562 เท่ากับ 225.69 ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี หลังจากการใช้นโยบายปฏิบัติระหว่างปีงบประมาณ 2563-2565 พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ MALA เท่ากับ 209.91, 156.25 และ 108.44 ต่อประชากร 100,000 รายต่อปี

สรุป: แนวทางการปฏิบัติที่นำมาใช้สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ MALA ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลชัภูมิได้

คำสำคัญ: ยาเมทฟอร์มิน, ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติก, โรคเบาหวานชนิดที่ 2

*ศูนย์ข้อมูลยา โรงพยาบาลชัภูมิ

ส่งเรื่องตีพิมพ์: 18 มกราคม 2566

อนุมัติตีพิมพ์: 29 พฤษภาคม 2566



The Outcome of Implementing the Clinical Practice Guideline for Metformin Associated Lactic Acidosis (MALA) Prevention in Chaiyaphum Hospital

Sirirut Phummiruttanaprapin*

Abstract

Introduction: The incidence of Metformin Associated Lactic Acidosis (MALA) was 4.60 cases per 100,000 patient-years. This adverse drug reaction of metformin is rare but results in severe and life-threatening complications. In the fiscal year 2020, the clinical practice guideline (CPG) for MALA prevention was using at Chaiyaphum Hospital.

Objective: This research aimed to investigate the effect of implementing CPG for prevent incidence of MALA among type 2 diabetes patients at Chaiyaphum Hospital.

Methods: This research was a retrospective descriptive study was conducted from medical records of 19,172 type 2 diabetes patients admitted to Chaiyaphum Hospital in the fiscal year 2019-2022 according to inclusion and exclusion criteria. The baseline data were collected such as gender, renal function values, treatment, MALA incidence. Data were analyzed using descriptive statistics as number, percentage, and MALA incidence rate

Results: Most of the patients with type 2 diabetes who received treatment in fiscal year 2019-2022 were female 64.94, 63.33, 63.15 and 62.57% chronic kidney disease stage 3a 91.52, 93.12, 94.46 and 95.36% and the most common daily dose of metformin in patients was 500-1,000 mg/day 56.03, 57.47, 55.63 and 59.71%. Before implemented this CPG in the fiscal year 2019, the incidence of MALA was 225.59 cases per 100,000 patients-years. After implemented this CPG in the fiscal year 2020-2022, the incidence of MALA was 209.91, 156.25 and 108.44 cases per 100,000 patients-years, respectively.

Conclusion and Discussion: Based on the results of this study, the CPG for MALA prevention was decreased incidence of MALA in type 2 diabetes patients.

Keywords: metformin, lactic acidosis, diabetes mellitus

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาเมทฟอร์มิน (Metformin) เป็นยาลำดับแรก (First line drugs) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) ในผู้ที่ไม่มีข้อห้ามใช้เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือด สามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^(1,2) ผลข้างเคียงจากยามักพบต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การไม่ย่อยอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด แน่นท้อง อาหารไม่ย่อย หรือปวดท้อง บางที่ทำให้มีอาการเซื่องซึม หายใจหอบ หรือความดันโลหิตต่ำ⁽³⁾ ซึ่งอาการเหล่านี้ไม่ใช่อาการที่รุนแรง มักเกิดในช่วงแรกของการใช้ยา สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์นี้ได้ โดยการปรับลดขนาดยา ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่รุนแรงถึงขั้นทำให้เสียชีวิตได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของแลคติกซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin associated lactic acidosis; MALA)^(4,5)

ยาเมทฟอร์มินจะถูกขับออกทางไต ร้อยละ 90.00 ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง จะส่งผลให้ระดับยาเมทฟอร์มินในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงเพิ่มสูงขึ้น 2-4 เท่า โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะส่งเสริมให้เกิดภาวะ MALA ได้แก่ Acute kidney injury เนื่องจากภาวะ Dehydration ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (impaired hepatic metabolism) รวมถึงภาวะที่ทำให้มีการสร้างสารแลคติกเพิ่มขึ้น เช่น Sepsis, Congestive heart failure และ Reduced tissue perfusion เป็นต้น⁽⁴⁾ สำหรับแนวทางการรักษา MALA นั้นจะเป็นแบบประคับประคองได้แก่ ดูแลเรื่องระบบการหายใจ การเพิ่มสารน้ำให้เพียงพอ การให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตทางเส้นเลือดดำ และหากภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรงให้ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

(Hemodialysis) ภายใน 24 ชั่วโมง เนื่องจากยาเมทฟอร์มินมีขนาดเล็กสามารถกำจัดออกได้โดยการฟอกเลือด⁽⁵⁾

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA เท่ากับ 4.30 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี⁽⁶⁾ และรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2548-2560 พบการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา เมทฟอร์มิน จำแนกตามระดับความสัมพันธ์ เท่ากับ 1, 5, 2, 1, 5, 5, 5, 3, 8, 12, 19, 36 และ 29 โดยในปี พ.ศ. 2559-2560 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกคั่งจากการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 79 ราย และมีการใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นยาชนิดเดียวหรือร่วมกับยาอื่น เพื่อควบคุมระดับน้ำตาล ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวนทั้งสิ้น 1,712,493 ราย คิดเป็นความชุกของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 4.60 รายต่อ 100,000 คนต่อปี⁽⁷⁾ จากศึกษาแบบย้อนหลังถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MALA ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) พบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีความสัมพันธ์กับภาวะไตวาย และในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดค่อนข้างสูง ซึ่งหากผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่แยกลงก็จะส่งผลให้ระดับยาเมทฟอร์มินเพิ่มสูงขึ้นจนเกิดภาวะ MALA ได้⁽⁸⁾ และผู้ป่วย ร้อยละ 9.1 เสียชีวิตจากการเกิดภาวะ MALA เนื่องจากได้รับยาเมทฟอร์มินเกินขนาด^(9,10)

โรงพยาบาลชัยภูมิได้ดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use Hospital) ในปีงบประมาณ 2562 โดยส่งเสริมให้ใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นยาขนานแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อไม่มีข้อห้าม ผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 5,888 ราย มีการใช้ยาเมทฟอร์มินจำนวน 5,317 ราย (ร้อยละ 90.30) โดยในปีงบประมาณ 2562 พบอุบัติการณ์ MALA 225.69 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีของผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ดังนั้นในปีงบประมาณ 2563 โรงพยาบาลชัยภูมิจึงได้จัดทำแนวทางในการปฏิบัติงานของบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้แก่ แพทย์ เภสัชกรพยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ โดยปีงบประมาณ 2563-2565 มีผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวน 5,876 ราย, 52,89 ราย และ 5,287 รายตามลำดับ และมีการใช้ยาเมทฟอร์มินจำนวน 4,764 ราย (ร้อยละ 81.08) 4,480 ราย (ร้อยละ 84.70) และ 4,611 ราย (ร้อยละ 87.21) ตามลำดับ ซึ่งเภสัชกรสามารถมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะ MALA ได้โดยช่วยปรับขนาดยา metformin ให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต ดังนั้นผู้วิจัยซึ่งเป็นเภสัชกรจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลลัพธ์ของการใช้แนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA ในผู้ป่วย โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลชัยภูมิ

วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อศึกษาผลของการใช้แนวทางปฏิบัติในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มินในโรงพยาบาลชัยภูมิ

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลจากการใช้แนวทางปฏิบัติในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินจากโรงพยาบาลชัยภูมิ ระหว่างปีงบประมาณ 2562-2565

นิยามศัพท์

1. Metformin associated lactic acidosis (MALA) หมายถึง ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ metabolic acidosis (arterial pH <7.35) เนื่องจากการใช้ยาเมทฟอร์มิน
2. ค่าการทำงานของไต (estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR) คือปริมาณเลือดที่ไหลผ่านตัวกรองของไตในหนึ่งนาที มีหน่วยเท่ากับ มล./นาที/1.73 ตารางเมตร
3. ผลการใช้แนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน ในโรงพยาบาลชัยภูมิ หมายถึง การศึกษาอุบัติการณ์ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินตามแนวทางปฏิบัติในการป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน โรงพยาบาลชัยภูมิ

วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective descriptive study โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ระหว่างปีงบประมาณ 2562-2565

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ระหว่างปีงบประมาณ 2562-2565 จำนวน 19,172 ราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชัยภูมิทั้งแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก และได้รับยาเมทฟอร์มินตามแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA โดยในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยศึกษาในประชากรทั้งหมด

เกณฑ์คัดเข้า:

1. มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปทั้งเพศหญิงและชาย
2. มีผลการตรวจค่าการทำงานของไต (eGFR)
3. มีข้อมูลในเวชระเบียนสมบูรณ์

เกณฑ์การคัดออก:

1. มีภาวะ metabolic acidosis จากสาเหตุอื่นๆ
2. มาตรวจตามนัดไม่สม่ำเสมอ
3. ไม่รับรักษา/รับยาต่อเนื่อง

จริยธรรมการวิจัย

การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลชัยภูมิ เลขที่ 001/2566

เครื่องมือในการวิจัย

1. แนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA ในโรงพยาบาลชัยภูมิ ประกอบด้วย ความหมายของภาวะ MALA, ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะ MALA, คำแนะนำการตรวจติดตามค่าการทำงานของไต (eGFR) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โดยแบ่งตามระดับค่าการทำงานของไต, คำแนะนำขนาดยาเมทฟอร์มินตามค่าการทำงานของไต

(eGFR) โดยระบุขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ได้ สำหรับแพทย์และเภสัชกร, คำแนะนำการบันทึกข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์สำหรับเภสัชกรในการป้องกันการเกิดภาวะ MALA ซ้ำและการเฝ้าระวังการใช้ยาเมทฟอร์มินเกินขนาดตามค่าการทำงานของไต และคำแนะนำในการให้ข้อมูลคนไข้ของเภสัชกรและพยาบาลในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะ MALA

2. แบบบันทึกเก็บรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่บันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ โปรแกรม HOSXP ที่ลงรหัสโรค ICD-10 ได้แก่ E872 และ Y423 และข้อมูลจากจากโปรแกรมวิเคราะห์การใช้ยาอย่างสมเหตุผล RDUR9 version 62.10.01 เขตสุขภาพที่ 9

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ความถี่ จำนวน และร้อยละ
2. วิเคราะห์และเปรียบเทียบผลการใช้นโยบายปฏิบัติการป้องกันการเกิด MALA โดยศึกษาอุบัติการณ์การเกิด MALA ในปี 2562-65 ด้วยสถิติพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ และอัตราอุบัติการณ์ MALA

ผลการวิจัย

ส่วนที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน จำนวน 19,172 ราย จำแนกตามปีงบประมาณ 2562-2565 ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 64.94, 63.33, 63.15 และ 62.57 ตามลำดับ มีภาวะโรคไตเรื้อรังระยะ 3a ร้อยละ 91.52, 93.12, 94.46 และ 95.36 ตามลำดับ และขนาดยาเมทฟอร์มินที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันเท่ากับ 500-1,000 มิลลิกรัม ร้อยละ 56.03,

57.47, 55.63 และ 59.71 ตามลำดับ ดังมีรายละเอียด

แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

| ข้อมูล | ปี 2562 | ปี 2563 | ปี 2564 | ปี 2565 |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับยามาเมทฟอร์มิน (ราย) | 5,317 | 4,764 | 4,480 | 4,611 |
| เพศ, ราย (ร้อยละ) | | | | |
| ชาย | 1,864 (35.06) | 1,747 (36.67) | 1,651 (36.85) | 1,726 (37.43) |
| หญิง | 3,453 (64.94) | 3,017 (63.33) | 2,829 (63.15) | 2,885 (62.57) |
| ค่าการทำงานของไต, ราย (ร้อยละ) | | | | |
| < 30 ml/min/1.73 m ² (CKD stage 4) | 27 (0.51) | 14 (0.29) | 1 (0.02) | 2 (0.04) |
| 30-45 ml/min/1.73 m ² (CKD stage 3b) | 424 (7.97) | 314 (6.59) | 247 (5.52) | 212 (4.60) |
| > 45 ml/min/1.73 m ² (CKD stage 3a) | 4,866 (91.52) | 4,436 (93.12) | 4,232 (94.46) | 4,397 (95.36) |
| ขนาดยา, ราย (ร้อยละ) | | | | |
| 500-1,000 mg/วัน | 2,979 (56.03) | 2,738 (57.47) | 2,492 (55.63) | 2,753 (59.71) |
| 1,001-1,500 mg/วัน | 490 (9.22) | 394 (8.27) | 332 (7.41) | 258 (5.60) |
| 1,501-2,000 mg/วัน | 1,481 (27.85) | 1,434 (30.10) | 1,526 (34.06) | 1,521 (32.99) |
| >2,000 mg/วัน | 367 (6.90) | 198 (4.16) | 130 (2.90) | 79 (1.71) |

ส่วนที่ 2 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินจากการใช้ยามาเมทฟอร์มิน (MALA) ระหว่างก่อนและหลังการใช้นโยบายปฏิบัติ

ผลการศึกษาพบว่าในปีงบประมาณ 2562 ซึ่งเป็นปีงบประมาณก่อนเริ่มใช้นโยบายปฏิบัติ พบผู้ป่วยรับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และรับยามาเมทฟอร์มินจากโรงพยาบาลชัยภูมิเกิดภาวะ MALA จำนวน 12 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA เท่ากับ 225.69 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีของผู้ป่วยที่ได้รับยามาเมทฟอร์มินทั้งหมด ในขณะที่ปีงบประมาณ 2563 เป็นปีงบประมาณที่เริ่มดำเนินการตามแนวทางปฏิบัติ พบเกิดภาวะ MALA จำนวน 10 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดเท่ากับ 209.91 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีของผู้ป่วยที่ได้รับยามาเมทฟอร์มิน ซึ่ง

ลดลงจากก่อนมีการเริ่มใช้นโยบายปฏิบัติ และลดลงต่อเนื่องในปีงบประมาณ 2564 และ 2565 พบจำนวน 7 รายและ 5 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 156.25 และ 108.44 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีของผู้ป่วยที่ได้รับยามาเมทฟอร์มิน ตามลำดับ และผลการติดตามการเกิดภาวะ MALA ซ้ำในผู้ป่วยรายเดิม พบว่าหลังจากได้ดำเนินการตามแนวทางปฏิบัติ ไม่พบผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่รับการรักษาโรคเบาหวานจากโรงพยาบาลชัยภูมิเกิด MALA ซ้ำ ดังมีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 2

ผลการใช้แนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน ในโรงพยาบาล 7
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA ระหว่างก่อนและหลังการใช้แนวทางปฏิบัติ

| | ก่อนการใช้แนวทางปฏิบัติ | | หลังการใช้แนวทางปฏิบัติ | |
|---|-------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | ปี 2562 | ปี 2563 | ปี 2564 | ปี 2565 |
| ผู้ป่วยเกิดภาวะ MALA ที่รับการรักษา | | | | |
| โรคเบาหวานจากโรงพยาบาลชัยภูมิและได้รับยาเมทฟอร์มิน (ราย) | 12 | 10 | 7 | 5 |
| อุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA ในผู้ป่วยที่รับการรักษาโรคเบาหวานจากโรงพยาบาลชัยภูมิ (รายต่อ 100,000 รายต่อปีของผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน) | 225.69 | 209.91 | 156.25 | 108.44 |

ส่วนที่ 3 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin เกินขนาดที่กำหนดจำแนกตามระดับค่าการทำงานของไตระหว่างก่อนและหลังการใช้แนวทางปฏิบัติ

การติดตามความเหมาะสมของขนาดยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยจำแนกตามค่าการทำงานของไต (eGFR) ในระยะต่าง ๆ พบว่าที่ค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m² (ผู้ป่วยที่ไม่ควรได้รับยาเมทฟอร์มิน) ในปีงบประมาณ 2563-2565 มีผู้ป่วยที่ไม่ควรได้รับยาเมทฟอร์มินเท่ากับ 14, 1 และ 2 ราย ตามลำดับ โดยลดลงมากกว่าในปีงบประมาณ 2562 ที่เป็นช่วงก่อนใช้แนวทางปฏิบัติที่มีจำนวนทั้งหมด 27 ราย นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตเท่ากับ 30-45 ml/min/1.73 m² (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน) ในปีงบประมาณ 2563-2565 มีผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเกิน ขนาดจากที่แนวทางปฏิบัติกำหนดไว้เท่ากับ 39, 13 และ 21 ราย คิดเป็น ร้อยละ 12.42, 5.26 และ 9.91 จากผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินทั้งหมด มีจำนวนลดลงเมื่อเทียบกับปีงบประมาณ 2562 ที่พบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินเกิน

ขนาดในผู้ป่วยจำนวน 115 ราย คิดเป็น ร้อยละ 27.12 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินทั้งหมด และในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตมากกว่า 45 (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) ปีงบประมาณ 2563-2565 มีผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเกินขนาดจากที่แนวทางปฏิบัติกำหนดไว้เท่ากับ 197, 130 และ 79 ราย คิดเป็น ร้อยละ 4.44, 3.07 และ 1.80 จากผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินทั้งหมด มีจำนวนลดลงเมื่อเทียบกับปีงบประมาณ 2562 ที่พบการสั่งใช้ในผู้ป่วย 356 ราย คิดเป็น ร้อยละ 7.32 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินทั้งหมดคงมีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเกินขนาดที่กำหนดจำแนกตามระดับค่าการทำงานของไต ระหว่างก่อนและหลังการใช้แนวทางปฏิบัติ

| ค่าการทำงานของไต | ก่อนการใช้แนวทางปฏิบัติ | | หลังการใช้แนวทางปฏิบัติ | |
|--|-------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | ปี 2562 | ปี 2563 | ปี 2564 | ปี 2565 |
| eGFR* < 30 ml/min/1.73 m² | | | | |
| -จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ควรได้รับยา (ราย) | 27 | 14 | 1 | 2 |
| -จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด (ราย) | 27 | 14 | 1 | 2 |
| -ร้อยละของผู้ป่วยที่ไม่ควรได้รับยา (%) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| eGFR* 30-45 ml/min/1.73 m² | | | | |
| -จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด (ราย) | 115 | 39 | 13 | 21 |
| -จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด (ราย) | 424 | 314 | 247 | 212 |
| -ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด (%) | 27.12 | 12.42 | 5.26 | 9.91 |
| eGFR* > 45 ml/min/1.73 m² | | | | |
| -จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด (ราย) | 356 | 197 | 130 | 79 |
| -จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด (ราย) | 4866 | 4437 | 4236 | 4395 |
| -ร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด (%) | 7.32 | 4.44 | 3.07 | 1.80 |

*: ค่าการทำงานของไต < 30 ml/min/1.73 m² ห้ามสั่งใช้ยา metformin, ค่าการทำงานของไต 30-45 ml/min/1.73 m² ขนาดยาสูงสุด 1,000 mg/day, ค่าการทำงานของไต > 45 ml/min/1.73 m² ขนาดยาสูงสุด 2,000 mg/day

อภิปรายผล

ในการศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA ก่อนใช้แนวปฏิบัติในปี 2562 เท่ากับ 225.69 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี หลังนำแนวปฏิบัติมาใช้ในปีงบประมาณ 2563 ถึง 2565 พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA เท่ากับ 209.91, 156.25, และ 108.44 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบอุบัติการณ์การเกิด MALA อยู่ในช่วย 4.3 ถึง 4.6 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี^(6,7) โดยการวินิจฉัย MALA จะวินิจฉัยจากการวัดค่าการได้รับยาเมทฟอร์มินร่วมกับมีภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) และมีระดับแลคเตทในเลือดมากกว่า 5 มิลลิโมลต่อ

ลิตร และถ้าสามารถตรวจระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดได้แล้วพบว่ามีความมากกว่า 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ก็เป็นหลักฐานสนับสนุนว่ายาเมทฟอร์มินเป็นสาเหตุ^(11,12) แต่อุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA ในการศึกษานี้เกิดขึ้นสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา เนื่องจากการวินิจฉัย MALA ในการศึกษานี้วินิจฉัยจากการที่ผู้ป่วยมีประวัติโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ metabolic acidosis (arterial pH < 7.35) ร่วมกับการมีประวัติการใช้ยาเมทฟอร์มินเพียงเท่านั้น โดยไม่มีการเจาะวัดระดับแลคเตทและระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดเพื่อเป็นการยืนยัน จึงมีความเป็นไปได้ว่าทำให้พบอุบัติการณ์มากกว่า ดังนั้นเพื่อให้ทราบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มินจริงจึงควรมี

การเจาะวัดระดับแลคเตทในเลือดเพิ่มเติมในการวินิจฉัยยืนยันในการศึกษาครั้งต่อไป

นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่าหลังจากใช้แนวทางปฏิบัติในระหว่างปีงบประมาณ 2563 ถึง 2565 มีผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินเกินขนาดที่แนวทางปฏิบัติกำหนดลดลงในทุกช่วงค่าการทำงานของไต แต่อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ยังได้รับยาเมทฟอร์มินเกินขนาดอยู่ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของไตน้อยกว่า $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ที่ไม่ควรจะได้รับยาเมทฟอร์มิน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งเสริมให้ผู้ป่วยเกิด MALA ได้ ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมว่าผู้ป่วยที่เกิด MALA ในโรงพยาบาลชัยภูมิมีปัจจัยเสี่ยงใดที่ส่งเสริมให้เกิด MALA

ผู้วิจัยพบว่าถึงแม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA จะลดลงแต่ก็ยังมีพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA ที่สูงอยู่ รวมถึงยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งยังได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าที่ควรจะได้รับ ดังนั้นจึงควรศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อหาปัจจัยที่เป็นสาเหตุดังกล่าว นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MALA ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชัยภูมิ มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นซึ่งจากการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมพบว่า เป็นผู้ป่วยถูกส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอำเภอในจังหวัดชัยภูมิ เพื่อมารับการรักษาภาวะ MALA ที่โรงพยาบาลชัยภูมิ และพบว่าในปีงบประมาณ 2563 พบผู้ป่วยเกิดภาวะ MALA จำนวน 1 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาจากโรงพยาบาลอำเภอในจังหวัดชัยภูมิที่เป็นโรงพยาบาลหลักในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ของผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรนำแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA ลงสู่โรงพยาบาลอำเภอต่าง ๆ ในจังหวัดชัยภูมิต่อไป

สรุป

จากการศึกษาผลการใช้แนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA ในผู้ป่วยที่รับยาเมทฟอร์มินในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลชัยภูมิในช่วงปี 2563 ถึง 2565 พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA ได้ จาก 225.69 รายต่อ 100,000 ประชากรต่อปีในปี 2562 เป็น 108.44 รายต่อ 100,000 ประชากรต่อปีในปี 2565 คิดเป็น ร้อยละ 51.95 รวมถึงลดการเกิดภาวะ MALA ซ้ำในผู้ป่วยรายเดิมและทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดที่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไตเท่ากับ $30-45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ร้อยละ 90.09 ในปี 2565 และค่าการทำงานของไตมากกว่า $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ร้อยละ 98.20 ในปี 2565

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาทำให้เห็นว่า แนวทางปฏิบัติในการป้องกันการเกิด MALA สามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MALA ลงได้และทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดที่เหมาะสม ดังนั้นจึงควรส่งเสริมให้โรงพยาบาลต่างๆ จัดทำแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ MALA และเนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ทำการศึกษาสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ MALA ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อนำไปสู่การปรับปรุงแนวทางปฏิบัติให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณนายแพทย์ณรงค์ศักดิ์ บำรุงถิ่น ผู้อำนวยการโรงพยาบาลชัยภูมิ ที่อนุญาตให้เก็บข้อมูลในครั้งนี้ เภสัชกรสามารถ อยู่ยง ที่สนับสนุนให้เกิดงานวิจัย รวมถึงคณะอนุกรรมการการใช้ยาอย่างสม

เหตุผลและงานโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง โรงพยาบาลชัยภูมิ ที่ร่วมกันจัดทำแนวทางปฏิบัติการป้องกันการเกิดภาวะ MALA

เอกสารอ้างอิง

1. Riddle MC, Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(1):S1-264
2. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติ สำหรับโรคเบาหวาน. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: ร่มเย็น มีเดีย. 2560.
3. ชัยรัตน์ ฉายากุล, พิสนธิ์ จงตระกูล, วินัย วนานุกูล, พาขวัญ ปุณณปุรต, เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์, กิตติยศ ยศสมบัติ, และคณะ. คู่มือการดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use Hospital Manual). ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: คณะอนุกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล. 2558.
4. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
5. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2010;33(9):727-40.
6. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD002967.
7. วิภาวี รัศมีธรรม. การศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินโดยใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงาน คณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย. [วิทยานิพนธ์ เกษศาสตรมหาบัณฑิต]. บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร. 2562.
8. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
9. Hsu CN, Chang CH, Lin JH and Tai YK. Outcome of Metformin-associated Lactic Acidosis in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Internal Medicine*. 2012;23:360-6.
10. Wills BK, Bryant SM, Buckley P, Seo B. Can acute overdose of metformin lead to lactic acidosis?. *Am J Emerg Med*. 2010;28(8):857-61.
11. Jakmatakul R. Review article: Metformin-associated lactic acidosis. *J Prev Med Assoc Thai*. 2018;8(1):147-51.
12. Glucophage (metformin hydrochloride) and Glucophage XR (extended-release) prescribing information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co. 2018.