

บทความพิเศษ

Review article

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน

สิทธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์ พ.บ.

ศูนย์อนามัยที่ 1 เชียงใหม่ กรมอนามัย

ติดต่อผู้เขียน: สิทธิพงษ์ ยิ้มสวัสดิ์ E-mail: yimsaward@gmail.com

วันรับ: 17 เม.ย. 2566

วันแก้ไข: 18 มี.ค. 2567

วันตอบรับ: 29 มี.ค. 2567

บทคัดย่อ

เมทฟอร์มิน (metformin) เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลาย ปัจจุบันแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีประโยชน์ช่วยลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด สามารถใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่นๆ ได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยเกิดกับระบบทางเดินอาหาร อาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่รุนแรงและอัตราการเสียชีวิตสูง ได้แก่ ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (metformin-associated lactic acidosis, MALA) เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรม ไม่มีอาการลักษณะเฉพาะเจาะจง เกิดจากการคั่งของยาเมทฟอร์มินในร่างกายเนื่องจากมีสาเหตุทำให้ขับยาและหรือกรดแล็กติกออกจากร่างกายได้น้อยลง หรือสร้างกรดแล็กติกเพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน ด้วยการรักษาแบบประคับประคอง รักษาภาวะสมดุลกรด-ด่าง แก้ไขแร่ของร่างกาย รักษาโรคร่วม และเร่งขจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกายตามข้อบ่งชี้ด้วยการบำบัดทดแทนไตโดยเฉพาะวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่า ได้ผลการรักษาที่ดี สามารถป้องกันการเกิดอุบัติการณ์โดยพิจารณาใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงและปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไต ให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ให้หยุดยาทันทีเมื่อมีอาการดังกล่าวและเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอย่างรวดเร็วและเหมาะสม

คำสำคัญ: ยาเบาหวาน; ภาวะเลือดเป็นกรด; เมทฟอร์มิน; โรคไตเรื้อรัง; ไตวาย

บทนำ

เมทฟอร์มิน (metformin) เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่ม biguanide (1,1-dimethylbiguanide) ซึ่งได้มาจากพืชกลุ่ม Galega officinalis (French lilac) ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ ค.ศ. 1950⁽¹⁾ กันอย่างแพร่หลายและราคาถูก ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากมีประโยชน์ช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) ลดน้ำหนัก ลดภาวะไขมันพอกตับ (hepatic steatosis) ลดระดับกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) และลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด^(2,3) ยามีกลไกลด

ระดับน้ำตาลในเลือดโดยลดการสร้างกลูโคสจากตับ (hepatic gluconeogenesis) ผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK) และ fructose-1, 6 biphosphatase pathway ทำให้อัตราส่วนของ AMP/ATP เพิ่มขึ้น⁽⁴⁾ ส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์กลูโคสและการสลายไกลโคเจนจากตับลดลง การดูดซึมน้ำตาลจากทางเดินอาหารลดลง เพิ่มการใช้กลูโคสของเซลล์กล้ามเนื้อ ไขมัน และตับจากการช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน⁽⁵⁾

เมทฟอร์มินเป็นยาที่ละลายน้ำได้ดี oral bioavailability ร้อยละ 40-60 น้ำหนักโมเลกุล 165 ดาลตัน ดูดซึมได้ดีบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นร้อยละ 90 บางส่วนของ

ลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ร้อยละ 10⁽⁶⁾ โดยผ่านโปรตีนบนผิวเซลล์ ชื่อ plasma membrane monoamine transporter (PMAT) และ organic cation transporter 1 และ 3 (OCT1 and OCT3) ระดับยาในเลือดสูงสุดหลังรับประทานยาแบบการปลดปล่อยด้วยยาทันที (intermediate release) 1-3 ชั่วโมง ยาชนิดออกฤทธิ์ยาว (extended release) 6-8 ชั่วโมง ระดับยาในเลือดหลังรับประทานยาเมทฟอร์มิน 500 มก. 1,500 มก. อยู่ในค่าระหว่าง 1.0-1.6 มก./ลิตร และ 3.0 มก./ลิตรตามลำดับ ซึ่งระดับยาในเลือดที่เหมาะสมในภาวะอดอาหาร 0.5-1.0 มก./ลิตร หลังรับประทานอาหาร 1-2 มก./ลิตร ค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 1.5-4.9 ชั่วโมง^(7,8) ยาไม่จับกับโปรตีนในเลือด มีปริมาณการรองรับการกระจายของร่างกาย (Volume of distribution; V_d) อยู่ระหว่าง 63-276 ลิตร และขจัดยาแบบไม่เปลี่ยนแปลงรูปแบบออกทางไตผ่านอัตรารองไตโดยผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ชื่อ organic cation transporter 2 (OCT2) เพื่อนำยาเข้าสู่เซลล์ท่อไตและขับออกทางปัสสาวะประมาณร้อยละ 90 บางส่วนขับออกทางน้ำดีผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ชื่อ multi-drug and toxin extrusion 1 transporter (MATE1) และ METE2-K⁽⁸⁾

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเมทฟอร์มินที่พบได้บ่อยเกิดกับระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ (พบได้ร้อยละ 11.7) อาเจียน (พบได้ร้อยละ 5.8) อึดแน่นท้อง (พบได้ร้อยละ 15.4) ท้องเสีย (พบได้ร้อยละ 14.4-23.7)⁽⁹⁾ และภาวะฉุนเฉียวที่พบได้น้อยแต่มีความรุนแรงคือภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis, MALA) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 36.2-50^(10,11) จากการรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวน 77,601 รายที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน พบอุบัติการณ์เกิด MALA จำนวน 7.61 รายต่อผู้ป่วย 100,000 รายต่อปีในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แต่อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น 17.18-39.00 รายต่อผู้ป่วย 100,000 รายต่อปีในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงปานกลาง-รุนแรง⁽¹²⁾

เนื่องจากเมทฟอร์มินใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย บทความนี้ได้ทบทวนและรวบรวมองค์ความรู้เกี่ยวกับภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินเพื่อใช้เป็นแนวทางป้องกัน วินิจฉัย และรักษา ได้อย่างเหมาะสม

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน

การออกฤทธิ์ของยาเมทฟอร์มินส่งผลต่อการหายใจระดับเซลล์ (cellular respiration) โดยยับยั้งการทำงานของ respiratory-chain complex I ภายในไมโทคอนเดรีย ส่งผลให้การสร้าง ATP ลดลง อัตราส่วน ADP/ATP, AMP/ATP เพิ่มขึ้น adenosine monophosphate (AMP) และ AMP-activated protein kinase (AMPK) เพิ่มขึ้น ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ fructose-1, 6-bisphosphatase (FBPase), pyruvate carboxylase⁽¹³⁻¹⁵⁾, adenylate cyclase ทำให้ลดการสร้าง cyclic adenosine monophosphate (cAMP) และลดการทำงานของเอนไซม์ protein kinase A (PKA) ส่งผลยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกลูโคสภายในตับ (gluconeogenic gene) ลดการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกลูโคส ตับจึงผลิตกลูโคสได้น้อยลง (hepatic gluconeogenesis) AMPK ที่เพิ่มขึ้นยังยับยั้งการทำงานของ acetyl-CoA carboxylase 1, 2 (ACC1, ACC2) ของกระบวนการสร้างไขมัน (lipid oxidation) ในตับจึงลดการสะสมไขมันและเพิ่มความไวต่ออินซูลิน

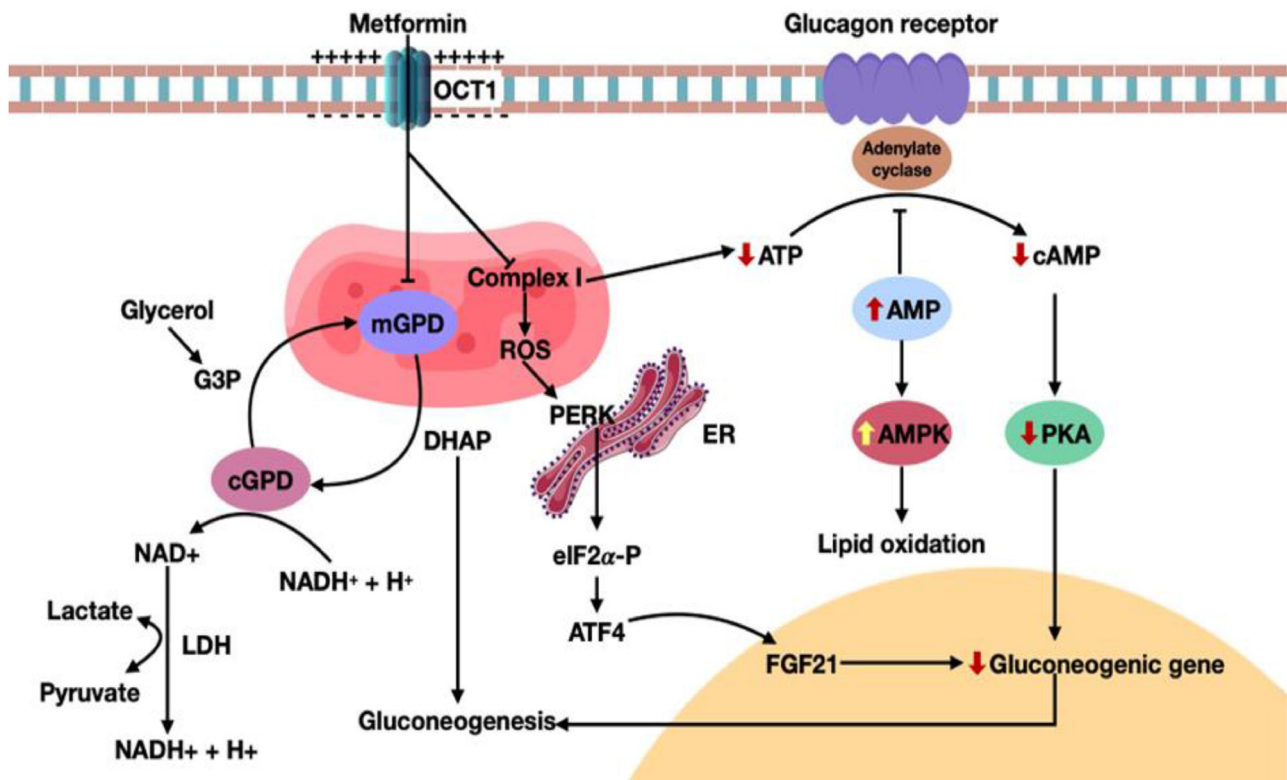
เมื่อ respiratory-chain complex I ภายในไมโทคอนเดรียถูกยับยั้งทำให้อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ในร่างกายเพิ่มขึ้น กระตุ้นการทำงานของ protein kinase like endoplasmic reticulum (PERK) บริเวณระหว่างเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรียและ endoplasmic reticulum เกิดการกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์ผ่านกระบวนการ eukaryotic translation factor 2 α (eIF2 α) phosphorylation และ activating transcription factor 4 (ATF4) กระตุ้นการทำงานของ fibroblast growth factor

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน

21 (FGF21) เพื่อยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างกลูโคสตั้งแต่ระดับผลิตกลูโคสได้น้อยลง ยาเมทฟอร์มินยังออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ mitochondrial glycerophosphate Dehydrogenase (mGPD) ในไมโทคอนเดรีย โดยไม่ยับยั้ง glycerophosphate dehydrogenase บริเวณไซโตพลาสซึม (cGPD) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกระบวนการสร้างน้ำตาลในตับ (redox regulation of gluconeogenesis) โดยขัดขวางการเปลี่ยน glycerol-3-phosphate (G3P) เป็น dihydroxyacetone phosphate (DHAP) ทำให้ glycerol จากเซลล์ไขมันไม่สามารถเปลี่ยนเป็นกลูโคสได้ส่งผลให้ตับสร้างกลูโคสได้ลดลง ทั้งยังทำให้กระบวนการออกซิเดชันของ NAD^+ ลดลง

เกิดการคั่งของ cytosolic $NADH$ อัตราส่วน $NADH/NAD^+$ เพิ่มขึ้นซึ่งจะขัดขวางการนำ pyruvate เข้าสู่วัฏจักรเครบส์ (Krebs' cycle) pyruvate จึงเปลี่ยนเป็น lactate โดยใช้เอนไซม์ lactate dehydrogenase (LDH) ได้มากขึ้นเกิดการคั่งของกรดแล็กติกในเลือด⁽¹⁴⁾ ในภาวะที่ไตทำงานได้ปกติ กรดแล็กติกในเลือดที่เกิดขึ้นสามารถขับผ่านอัตราการกรองของไต ท่อไต และออกทางปัสสาวะได้ตามลำดับ ทำให้ไม่เกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน กล่าวคือ ยาเมทฟอร์มิน ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกลูโคสโดยการลดระดับเอนไซม์ที่สำคัญคือ pyruvate และ glycerol ทำให้กระบวนการสร้างกลูโคสจากตับช้าลงและสร้างกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น⁽¹⁶⁾ (ภาพที่ 1) ซึ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด

ภาพที่ 1 กลไกการทำงานของเมทฟอร์มิน (molecular mechanisms of metformin-induced inhibition of hepatic glucose output)^(4,16)



ตัวย่อ: ATF4; activating transcription factor 4; AMPK, AMP-activated protein kinase; cAMP, cyclic AMP; Complex 1, respiratory-chain complex 1; DHAP, dihydroxyacetone phosphate; eIF2 α , eukaryotic translation factor 2 α ; FGF21, fibroblast growth factor 21; G3P, glycerol-3-phosphate; cGPD, cytosolic glycerophosphate dehydrogenase; mGPD, mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase; OCT1, organic transporter 1; PKA, protein kinase A.; PERK, Protein kinase like endoplasmic reticulum; ROS, reactive oxygen species

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ได้แก่ การขับยา ออกจากร่างกายได้น้อยลงเนื่องจากการทำงานของไตลดลงซึ่งพบมากขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุที่ใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของไตและความดันโลหิต ขับกรดแล็กติกได้น้อยลงซึ่งพบได้ในภาวะตับทำงานผิดปกติ สร้างกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น ได้แก่ ภาวะขาดน้ำรุนแรง หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อในกระแสเลือด ซีด ขาดออกซิเจน และการบริโภคน้ำแอลกอฮอล์ปริมาณมาก⁽¹⁷⁾ (ภาพที่ 2)

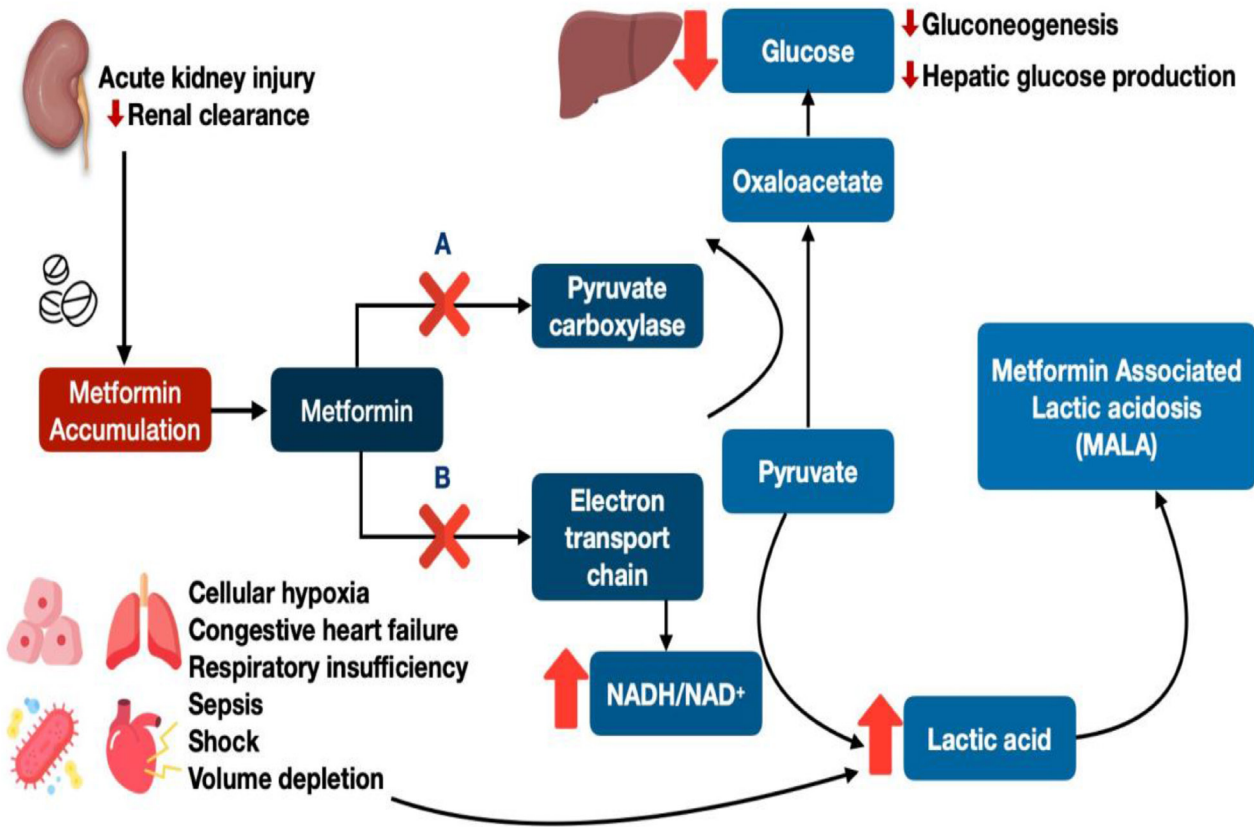
การเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน (MALA) ในภาวะของเหลวในร่างกายพร่อง (hypovolemia) และไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ทำให้ยาเมทฟอร์มินคั่งทำให้ระดับยาในร่างกายที่สูงขึ้นส่งผลให้ (A) การยับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกลูโคสจากตับ (gluconeogenesis) ขัดขวางการแปลง pyruvate เป็นกลูโคสและ (B) ยับยั้งห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอน

ของไมโทคอนเดรีย (electron transport chain) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยน pyruvate เป็นกรดแล็กติกเพิ่มขึ้น

การวินิจฉัยโรค

อาการของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ไม่มีลักษณะเฉพาะ อาการคล้ายกับภาวะเลือดเป็นกรดที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย อ่อนเพลีย น้ำตาลในเลือดต่ำ หายใจหอบเหนื่อย ใจสั่น ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ ระดับความรู้สึกตัวลดลงจนถึงโคม่าได้⁽¹⁹⁻²¹⁾ วินิจฉัยจากประวัติการรับประทานยาเมทฟอร์มินร่วมกับตรวจพบภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ซึ่งพิจารณาจากค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของเลือดแดงน้อยกว่า 7.35 หรือไบคาร์บอเนตในเลือดน้อยกว่า 15 มิลลิโมลต่อลิตร ค่าระดับกรดแล็กติกในเลือดมากกว่า 5.0 มิลลิโมลต่อ

ภาพที่ 2 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน⁽¹⁸⁾



ลิตร^(22,23) ผลตรวจจิลีคโตรไลต์ในเลือดพบ High anion gap metabolic acidosis⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ ถ้าสามารถตรวจระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดได้ และมีค่ามากกว่า 5 มก./ลิตร ก็จะช่วยสนับสนุนว่าเป็นสาเหตุได้ ระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดที่น้อยกว่า 2.5 มก./ลิตร ทำให้เกิดพิษจากยาได้น้อยมาก⁽⁶⁾ ส่วนภาวะอื่นๆ ที่ควรวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ภาวะ ketoacidosis จากเบาหวาน แอลกอฮอล์ การได้รับสารพิษ เช่น methanol, ethylene glycol, toluene, salicylate ยาอื่นๆ ที่ทำให้ภาวะกรดแล็กติกคั่ง เช่น linezolid, propofol, isoniazid, ยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), acetaminophen (massive overdose) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ซ็อกและตับวาย เป็นต้น^(14,24) จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์การเสียชีวิตภายใน 30 วัน ได้แก่ มีความรุนแรงของโรคมกโดยมีคะแนนสูงจากการประเมินด้วย APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) เริ่มรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) นานกว่า 6 ชั่วโมง และไม่ได้เลือกวิธีบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)⁽¹¹⁾ ส่วนระดับกรดแล็กติก ความเป็นกรด-ต่างและระดับยาเมทฟอร์มิน ในเลือดไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต^(10,25)

การรักษา

1. การรักษาแบบประคับประคอง

ดูแลทางเดินหายใจ สัญญาณชีพและเปิดหลอดเลือดดำเพื่อให้สารน้ำทดแทนอย่างเพียงพอ ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถ้าพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำให้การรักษาโดยให้สารน้ำทดแทนที่มีน้ำตาลเดกซ์โทรสทางหลอดเลือดดำ 0.5-1 กรัมต่อกิโลกรัม รักษาความผิดปกติของเกลือแร่ โรคและปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของภาวะเลือดเป็นกรด⁽²⁶⁾

2. การรักษาภาวะเลือดเป็นกรด

2.1 โซเดียมไบคาร์บอเนต ให้ตามข้อบ่งชี้คือ มีภาวะ

เลือดเป็นกรดรุนแรง pH น้อยกว่า 7.1 หรือน้อยกว่า 7.2 ถ้าพบร่วมกับภาวะไตวายฉับพลัน เป้าหมายเพื่อให้ระดับ pH มากกว่า 7.1 หรือมากกว่า 7.3 ในผู้ป่วยที่มีไตวายฉับพลันร่วมด้วย เนื่องจากการใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตในการรักษาภาวะเลือดเป็นกรดจากการคั่งของกรดแล็กติกยังเป็นที่ยกเถียงเพราะอาจเกิดผลเสียเกิดขึ้นกับร่างกาย เช่น ภาวะโซเดียมเกิน ภาวะเลือดเป็นด่าง เกิดการเลื่อนไปทางซ้ายของ hemoglobin dissociation curve ส่งผลทำให้ฮีโมโกลบินปล่อยออกซิเจนได้ยากขึ้น เกิดภาวะผิดปกติของโพแทสเซียม แคลเซียม คาร์บอนไดออกไซด์ผลิตมากขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวลดลง และเกิดหลอดเลือดขยายหลังได้รับการฉีดโซเดียมไบคาร์บอเนต⁽²⁷⁻²⁹⁾ ดังนั้นการรักษาด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนตควรใช้อย่างระมัดระวัง

2.2 การเร่งการขจัดยาออกจากร่างกาย (Extracorporeal treatments, ECTRs)⁽³⁰⁾ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ควรได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตโดยเฉพาะวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเนื่องจากยาเมทฟอร์มินมีโมเลกุลเล็กน้ำหนักโมเลกุล 165 ดาลตัน ยาไม่จับกับโปรตีนในเลือด การรักษาวินิจฉัยจึงสามารถเร่งขจัดยาเมทฟอร์มินออกจากร่างกายและแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดได้⁽³¹⁾ ซึ่งมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้ ระดับกรดแล็กติกในเลือดมากกว่า 20 มิลลิโมล/ลิตร ภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง pH น้อยกว่าเท่ากับ 7.0 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนตและประคับประคองภายใน 2-4 ชั่วโมง ถ้าพบโรคร่วมเหล่านี้ คือ ซ็อก หรือระบบการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (hemodynamic instability) ต้องใช้ยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือด (vasopressors) ถึงแม้จะได้สารน้ำทางหลอดเลือดอย่างเพียงพอแล้ว (30 มล./กก.) ภาวะไตวาย ระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2 มก./ดล. ในผู้ใหญ่ หรือมากกว่า 1.5 มก./ดล. ในผู้สูงอายุ หรือมากกว่า 2 เท่าของค่าขอบบนของค่าปกติในเด็ก หรือเป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3b ขึ้นไป (อัตรากรองของไตน้อยกว่า 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) ปัสสาวะออกน้อย (oliguria) หรือไม่มี

ปัสสาวะ(anuria) ภาวะไตวาย มีการทำงานผิดปกติของไต โดยค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ INR มากกว่า 1.5 และมีกลุ่มอาการผิดปกติทางสมองระดับต่างๆ จากโรคไต ระดับความรู้สึกตัวลดลง แนะนำให้รักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเช่นกัน การเลือกวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมให้พิจารณาจากความเสถียรของระบบการไหลเวียนโลหิตและสัญญาณชีพของผู้ป่วย ถ้าหากที่สามารถเลือกวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบเป็นช่วง (intermittent hemodialysis) ร่วมกับน้ำยาฟอกเลือดชนิดไบคาร์บอเนต ถ้าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตค่อนข้างต่ำ หรือมีแนวโน้มจะเกิดความไม่เสถียรของระบบไหลเวียนโลหิตระหว่างการฟอกเลือดสามารถเลือกวิธีฟอกเลือดเป็นช่วงแบบยี่ระยะเวลา (sustained low efficiency hemodialysis, SLED) หรือใช้วิธีบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT) สำหรับผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่⁽³²⁻³⁴⁾

การป้องกัน⁽³⁵⁻³⁸⁾

เนื่องจากยาเมทฟอร์มินถูกขับแบบไม่เปลี่ยนรูปแบบออกทางไต ดังนั้น ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง การขับยาออกจากร่างกายได้น้อยลง เกิดการคั่งของยา และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน พิจารณาใช้ยาด้วยความระมัดระวังและปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ระดับค่าอัตรากรองของไตน้อยกว่า 45-59 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และมีความเสี่ยงต่อภาวะปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลงและภาวะขาดออกซิเจนในเลือด ขนาดยาที่เริ่มให้ยาชนิดออกฤทธิ์เร็ว (immediate release) ขนาดเริ่มต้น 500 มก. หรือ 850 มก. วันละครั้ง เพิ่มขนาดยา 500 มก./วัน หรือ 850 มก./วัน ทุก 7 วันจนถึงขนาดสูงสุดหรือยาชนิดออกฤทธิ์ยาว (extended release) พิจารณาใช้หากมีผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารจากยาออกฤทธิ์เร็วขนาดเริ่มต้น 500 มก. เพิ่มขนาดยา 500 มก./วัน ทุก 7 วันจนถึงขนาดสูงสุด ปรับลดขนาดยาตามระดับการทำงานของไตเมื่อค่าอัตรากรองของไต 30-44 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ให้เริ่มยาในขนาดครึ่งหนึ่งของ

ปกติ และเพิ่มขนาดยาถึงครึ่งหนึ่งของขนาดยาสูงสุด ห้ามใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังซึ่งมีระดับค่าอัตรากรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และให้ติดตามระดับการทำงานของไตทุก 3-6 เดือนในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีอัตรากรองของไต 30-59 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

- หยุดยาเมทฟอร์มินทันทีเมื่อพบความเสี่ยงต่อภาวะปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลงและภาวะขาดออกซิเจนในเลือด เช่น ภาวะขาดน้ำรุนแรง หัวใจล้มเหลว ติดเชื้อในกระแสเลือด ช็อค ไตวายฉับพลัน
- หยุดยาเมทฟอร์มินเป็นเวลา 3 วัน หลังจากการฉีดสารทึบรังสีเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ซึ่งมีระดับค่าอัตรากรองของไตน้อยกว่า 30-60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และเริ่มยาใหม่เมื่อหลังการติดตามการทำงานของไตแล้วไม่ลดลง
- หยุดยาเมทฟอร์มินเป็นเวลา 2 วัน ก่อนหรือระหว่างทำการงดน้ำและอาหาร เพื่อทำการผ่าตัดโดยการให้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย (general anesthesia) เนื่องจากอาจนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตต่ำและการทำงานของไตลดลง

บทสรุป

ภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มินเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่มีความรุนแรง และอัตราการเสียชีวิตสูง ไม่มียาต้านพิษ จึงต้องให้การวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน บุคลากรการรักษาระดับประคอง รักษาภาวะสมดุลกรด-ด่าง เคลื่อแร่ของร่างกาย รักษาโรคร่วม และเร่งขจัดยาเมทฟอร์มิน ออกจากร่างกายตามข้อบ่งชี้ สามารถป้องกันการเกิดอุบัติเหตุการเกิดโดยพิจารณาใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงและปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไต ให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการของภาวะกรดแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน ให้หยุดยาทันทีเมื่อมีอาการดังกล่าวและเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอย่างรวดเร็วและเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Hadden DR. Goat's rue – French lilac – Italian fitch – Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: the Edinburgh connection. *J R Coll Physicians Edinb* 2005;35(3):258–60.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes–2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S140–S57.
3. Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:191.
4. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 2014;20(6):953–66.
5. Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, Sim BM, Disilvio L, Featherbe D, et al. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987;36(5):632–40.
6. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008;51(8):1552–3.
7. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *New Engl J Med* 1996;334(9):574–9.
8. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(2):81–98.
9. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(4):473–81.
10. Blumenberg A, Benabbas R, Sinert R, Jeng A, Wiener SW. Do patients die with or from metformin-associated lactic acidosis (MALA)? Systematic review and meta-analysis of pH and lactate as predictors of mortality in MALA. *J Med Toxicol* 2020;16(2):222–9.
11. Thammavaranucupt K, Phonyangnok B, Parapiboon W, Wongluechai L, Pichitporn W, Sumrittivanicha J, et al. Metformin-associated lactic acidosis and factors associated with 30-day mortality. *PLoS One* 2022;17(8):e0273678.
12. Richey 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(8):2291–5.
13. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60(9):1577–85.
14. Pham AQ, Xu LH, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis. *F1000Res* 2015;4:F1000.
15. Hunter RW, Hughey CC, Lantier L, Sundelin EI, Peggie M, Zeqiraj E, et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1-6-bisphosphatase. *Nat Med* 2018;24(9):1395–406.
16. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* 2015;6(6):600–9.
17. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016;65(2):20–9.
18. Asif S, Bennett J, Marakkath B. Metformin-associated lactic acidosis: an unexpected scenario. *Cureus* 2019;11(4):e4397.
19. Ashraf S, Upreti P, Karki S, Khan M, Nasr R. Metformin-associated lactic acidosis: a case report and review. *Cureus* 2022;14(4):e24220.
20. Schadle P, Tschritter O, Kellerer M. Metformin associated lactic acidosis in clinical practice – a case series. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021;129(11):842–7.
21. Gan SC, Barr J, Arief AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992;152(11):2333–6.

22. Almirall J, Briculle M, Gonzalez-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2436-8.
23. Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. *Clin Drug Investig* 2011;31(6):435-8.
24. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(5):274-85.
25. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf* 1999;20(4):377-84.
26. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998;53(7):698-701.
27. Feeney-Stewart F. The sodium bicarbonate controversy. *Dimens Crit Care Nurs* 1990;9(1):22-8.
28. Cuhaci B, Lee J, Ahmed Z. Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis. *Chest* 2000;118(3):882-4.
29. Rosival V. Evaluating sodium bicarbonate controversy. *Chest* 2001;119(5):1622-3.
30. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning workgroup. *Crit Care Med* 2015;43(8):1716-30.
31. Harding SA, Biary R, Hoffman RS, Su MK, Howland MA. A pharmacokinetic analysis of hemodialysis for metformin-associated lactic acidosis. *J Med Toxicol* 2021;17(1):70-4.
32. Correia MS, Horowitz BZ. Continuous extracorporeal clearance in metformin-associated lactic acidosis and metformin-induced lactic acidosis: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60(11):1266-76.
33. Deepak V, Neel S, Lohana AC, Tanase A. Metformin-associated lactic acidosis successfully treated with continuous renal replacement therapy. *Cureus* 2019;11(8):e5330.
34. Regolisti G, Antoniotti R, Fani F, Greco P, Fiaccadori E. Treatment of metformin intoxication complicated by lactic acidosis and acute kidney injury: the role of prolonged intermittent hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2017;70(2):290-6.
35. Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the KDIGO 2022 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med* 2023;176(3):381-7.
36. Hanna RM, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Metformin in chronic kidney disease: a strong dose of caution. *Kidney Int* 2020;98(5):1101-5.
37. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003;326(7379):4-5.
38. Landewe-Cleuren S, van Zwam WH, de Bruin TW, de Haan M. [Prevention of lactic acidosis due to metformin intoxication in contrast media nephropathy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(40):1903-5.

Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA)

Sitthipong Yimsawad, M.D.

Health Promotion Center Region 1, Chiangmai, Thailand

Journal of Health Science of Thailand 2024;33(Suppl 2):S369-S377.

Corresponding author: Sitthipong Yimsawad, Email: yimsaward@gmail.com

Abstract: Metformin is a commonly used type 2 diabetes medication that is recommended as the first-line treatment due to its benefits in reducing the risk of death from heart and blood vessel disease. It can be used in combination with other blood sugar-lowering medications. However, a common side effect of the drug is gastrointestinal symptoms, while a rare but serious emergency is metformin-associated lactic acidosis (MALA), which can be life-threatening. MALA occurs due to metformin accumulation in the body caused by reduced excretion or increased production of lactic acid. Urgent diagnosis and treatment are required, including intensive care management, acid-base balance correction, electrolyte replacement, and removal of metformin from the body, particularly by hemodialysis. The dosage of metformin should be adjusted according to kidney function, and caution should be taken in patients at risk of developing MALA. Patients should be advised to monitor for symptoms of MALA; and to stop taking the medication immediately if such symptoms occur, seeking prompt medical attention.

Keywords: diabetes mellitus; metabolic acidosis; metformin; lactic acidosis; chronic kidney disease; renal failure