วารสารวิชาการสาธารณสุข
ปีที่ 24 ฉบับที่ 2 มีนาคม - เมษายน 2558

Journal of Health Science
Vol. 24 No. 2, March - April 2015

*นิพนธ์ต้นฉบับ* *Original Article*

# ภาวะกรดในเลือดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รักษาในโรงพยาบาลนครพนม ปี 2553-2556

**เฟื่องรักษ์ ร่วมเจริญ พ.บ.**
*โรงพยาบาลนครพนม*

**บทคัดย่อ** ได้ศึกษาพรรณนาย้อนหลังผู้ป่วยเบาหวานที่เกิด metformin induced metabolic acidosis ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม ในปีงบประมาณ 2553-2556 จำนวน 62 ราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาลักษณะผู้ป่วย ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ อาการทางคลินิกที่เป็นปัจจัยทำให้เกิดภาวะ metformin induced metabolic acidosis ภาวะแทรกซ้อน การรักษา ผลการรักษา และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ผลการศึกษาพบว่าอัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชาย 2: 1 ช่วงอายุที่พบมากที่สุด 51 - 60 ปี (ร้อยละ 48.39) ขนาดของยา metformin ที่ได้รับส่วนใหญ่มีขนาด 1,000-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 62.50) ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis มากที่สุดคือ การทำงานของไตลดลง (ร้อยละ 91.93) รองลงมา tissue hypoxia (ร้อยละ 75.81) และ severe infection/sepsis (ร้อยละ 41.94) ภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (ร้อยละ 95.16) ความรุนแรงของการเกิดภาวะ metabolic acidosis พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า pH น้อยกว่า 7.1 (ร้อยละ 73.17) ระดับ serum bicarbonate น้อยกว่า 10 mEq/L (ร้อยละ 66.13) การรักษา ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการหยุดยา metformin และให้ $NaHCO_3$ จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงสุด (ร้อยละ 58.62) สูงกว่าการรักษาด้วยการหยุดยาเพียงอย่างเดียว 2.59 เท่า และการรักษาด้วยการหยุดยา Metformin ร่วมกับการให้ $NaHCO_3$ และทำ hemodialysis พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตสูงสุด (ร้อยละ 83.33) ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่า อายุ ขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ ความรุนแรงของภาวะ Metabolic acidosis ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต มีเพียงวิธีการรักษามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

***คำสำคัญ:*** **ภาวะกรดในเลือด, ยา Metformin**

## บทนำ

Metformin เป็นยารับกินที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในคนอ้วน เนื่องจากเป็นยาที่มีข้อดีหลายประการ จึงเป็นยาตัวแรกที่ถูกเลือกมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยเบาหวานของ American Diabetes Association (ADA) และ European Association for the study of Diabetes (EASD)[1,2] ออกฤทธิ์ในการลดน้ำตาลโดยการลดการสร้างน้ำตาลจากตับ[3,4] เพิ่มการใช้น้ำตาลที่กล้ามเนื้อและตับ (peripheral tissues) และเพิ่มการใช้น้ำตาลที่ลำไส้โดยขบวนการ nonoxidative metabolism ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง glucose เป็น lactate และ alanine[3,4] นอกจากนั้น metformin ยังมีข้อดีในแง่ของการลดน้ำหนักหรือป้องกันการเพิ่มน้ำหนัก และลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากน้ำตาลในเลือดต่ำ ลดไขมันกลุ่ม triglyceride และ free fatty acid ลด LDL cholesterol

เพิ่ม HDL cholesterol[3,4] และยังมีการศึกษาในการใช้ยา metformin เปรียบเทียบกับยาเบาหวานตัวอื่น พบว่า การใช้ metformin ในคนที่น้ำหนักเกิน/คนอ้วน จะลดอัตราการเสียชีวิตและลดโอกาสกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[5] จึงทำให้ metformin เป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาเบาหวานในกรณีไม่มีข้อห้าม ผลข้างเคียงของยา metformin ส่วนใหญ่เป็นทางเดินอาหาร เช่น ขมปาก คลื่นไส้อาเจียน ท้องอืด ท้องเสีย แต่ผลข้างเคียงที่อาจพบได้น้อยแต่รุนแรง มีอัตราเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50.0 คือ Lactic acidosis[3,6-8] ซึ่งหมายถึง pH ในเลือดน้อยกว่า 7.35, lactate ในเลือดมากกว่า 5 mmol/L[9]

ผู้ป่วยเบาหวานของโรงพยาบาลนครพนมในปี 2556 มีทั้งหมด 4,141 คน เป็นหญิง 2,889 คน ชาย 1,252 คน คิดเป็นสัดส่วนระหว่างหญิงต่อชาย 2:1 ในผู้ป่วยเบาหวานรายใหม่ของโรงพยาบาลนครพนมที่มีน้ำตาลในเลือดไม่สูงมาก แต่อยู่ในกลุ่มที่ดัชนีมวลกายมากกว่าปกติจะได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มแรกคือ metformin เพียงตัวเดียว แต่ถ้ามีน้ำตาลสูงมาก อาจพิจารณาใช้ยา 2 กลุ่ม คือ metformin คู่กับยากลุ่ม sulfonylurea จึงทำให้ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ในโรงพยาบาลนครพนมได้รับการรักษาด้วยยา metformin ทำให้มีโอกาสพบผลแทรกซ้อนของยา metformin ที่ทำให้เกิด metabolic (lactic acid) acidosis ถึงแม้จะพบได้น้อยแต่ก็มีความรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิต ดังนั้น ผู้ศึกษาจึงต้องการศึกษาลักษณะผู้ป่วย ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ อาการทางคลินิก การรักษา ผลการรักษา ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต เพื่อหาแนวทางการป้องกันการเกิด metformin induced metabolic acidosis และหาแนวทางการรักษาเพื่อลดอัตราการ เสียชีวิตต่อไป

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น biguanide (metformin) induced metabolic acidosis ทุกรายที่รับไว้ในโรงพยาบาลนครพนม ระยะเวลาตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2552 ถึง 30 กันยายน 2556 รวมเวลา 4 ปี จำนวน 62 ราย โดยศึกษาในรายละเอียดต่าง ๆ คือ ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับ เพศ อายุ ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis ความรุนแรงของภาวะ metabolic acidosis ภาวะแทรกซ้อน การรักษา ผลการรักษา และศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต

ข้อมูลทั่วไปวิเคราะห์โดยการหาค่าความถี่ ร้อยละ วิเคราะห์หาความสัมพันธ์โดยใช้สถิติ ไคว์สแคว์ และใช้การทดสอบของฟิชเชอร์เฉพาะในกรณีที่มีค่าความถี่น้อยกว่า 5 กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

**นิยามศัพท์**

ภาวะกรดในเลือด (metabolic acidosis) หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวะกรดในเลือดสูง โดยไม่ได้เกิดจาก ketoacidosis วินิจฉัยจากการตรวจ arterial blood gas แล้วมีค่า pH ต่ำกว่า 7.35, ค่า $HCO_3$ ในเลือดน้อยกว่า 20 mEq/L

การทำงานของไตลดลง หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวการณ์ทำงานของไตลดลง โดยประเมินจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ creatinine clearance น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที

Tissue perfusion หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวะเลือดไปเลี้ยงร่างกายไม่เพียงพอ (systolic blood pressure น้อยกว่า 90 mmHg) โดยมีสาเหตุจาก dehydration และ hypovolemia

Tissue hypoxia หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวะเนื้อเยื่อพร่องออกซิเจน ($paO_2$ น้อยกว่า 80 mmHg) โดยมีสาเหตุจากภาวะซีด (Hct น้อยกว่าร้อยละ 30.0) และน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)

การทำงานของตับลดลง หมายถึง ผู้ป่วยมีการสูญเสียหน้าที่ของตับจากสาเหตุของตับแข็ง (cirrhosis) alcoholic hepatitis และ alcoholic abuse โดยตรวจหน้าที่การทำงานของตับจะพบ serum aminotrans ferase alkaline phos-

phatase มากกว่า 92 IU/L prothrombin time มากกว่า 14 นาที ค่า albumin ต่ำกว่า 3.2 mg/dl และค่า globulin มากกว่า 3.5 mg/dl AST มากกว่า 42 IU/L และ ALT มากกว่า 40 IU/L

การทำงานของหัวใจลดลง หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวการณ์ทำงานของหัวใจลดลงเนื่องจากภาวการณ์ทำงานของหัวใจล้มเหลว และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

## ผลการศึกษา

ผู้ป่วย metformin induced metabolic acidosis ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 66.13) กลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือระหว่าง 51-60 ปี (ร้อยละ 48.39) รองลงมาคือกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 43.55) ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับเฉลี่ย 1,785.71 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนใหญ่ได้รับยาขนาด 1,000-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 62.50) และมากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 28.57) (ตารางที่ 1)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ metabolic acidosis ส่วนใหญ่มีความผิดปกติการทำงานของไตลดลง (ร้อยละ 91.93) และมี tissue hypoxia (ร้อยละ 75.81) (ตารางที่ 1)

ภาวะแทรกซ้อนจาก end organ dysfunction ภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ acute renal failure (ร้อยละ 95.16) รองลงมาความดันโลหิตต่ำ และภาวะช็อค (ร้อยละ 69.36) (ตารางที่ 1)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ABG และ serum bicarbonate จากการวิเคราะห์ผลการตรวจ ABG ส่วนใหญ่จะมีค่า pH น้อยกว่า 7.1 (ร้อยละ 73.17) และจากการตรวจ serum bicarbonate พบมีค่า $Hco_3$ น้อยกว่า 10 mEq/L (ร้อยละ 66.13) (ตารางที่ 1)

การรักษาและอัตราการเสียชีวิต ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาโดยการหยุดยา metformin ร่วมกับการให้ $NaHCO_3$ (ร้อยละ 48.33) รองลงมาได้รับการรักษาโดยการหยุดยาเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 28.33) และผู้ป่วยร้อยละ 20.00 ได้รับการรักษาโดยการหยุดยาร่วมกับการให้ $NaHCO_3$ และ hemodialysis มีผู้ป่วย 2 รายที่ไม่มีการหยุดยา metformin และผู้ป่วย 2 ราย เสียชีวิตก่อนได้รับการรักษา การศึกษานี้พบผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 46.77 (ตารางที่ 1)

จากการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตพบว่า อายุ ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ ความรุนแรงของภาวะ metabolic acidosis โดยประเมินจากค่า pH และ serum bicarbonate ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต มีเพียงวิธีการรักษาที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (ตารางที่ 2) และเมื่อพิจารณาแนวทางการรักษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการหยุดยา metformin และได้รับ $NaHCO_3$ จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุด (ร้อยละ 58.62) และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยหยุดยา metformin อย่างเดียวพบว่า อัตราการเสียชีวิตเป็น 2.5 เท่า ของผู้ป่วยที่หยุดยาอย่างเดียว (OR = 2.59) สำหรับวิธีการรักษาด้วยการหยุดยา metformin อย่างเดียวร่วมกับการให้ $NaHCO_3$ และการทำ hemodialysis พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตสูงที่สุด (ร้อยละ 83.33) (ตารางที่ 2)

ความสัมพันธ์ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ metabolic acidosis กับอัตราการเสียชีวิต จากการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ metabolic acidosis กับผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับลดลง มีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุด (ร้อยละ 80.00) รองลงมาได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจลดลง (ร้อยละ 52.38) กลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรง อัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 50.00 สำหรับ ผู้ป่วยที่มีภาวะ tissue hypoxia ลดลง มีอัตราการรอดชีวิตมากที่สุด (ร้อยละ 69.57) เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ metabolic acidosis กับอัตราการเสียชีวิต พบว่า ภาวะการทำงานของไตลดลง กับภาวะ tissue perfusion ลดลงเท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป อาการทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และผลการรักษา (n=62)**

| ข้อมูลทั่วไป | | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|---|---|---|---|
| เพศ | หญิง | 41 | 66.13 |
| | ชาย | 21 | 33.87 |
| อายุ (ปี) | ≤50 | 5 | 8.06 |
| | 51-60 | 30 | 48.39 |
| | >60 | 27 | 43.55 |
| | Mean = 58.0, SD = 10.99, พิสัย 25-83 | | |
| ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ (mg/day) | | (n = 56 ราย)* | |
| | < 1,000 | 5 | 8.93 |
| | ≥ 1,000-2,000 | 35 | 62.50 |
| | > 2,000 | 16 | 28.57 |
| | Mean = 1,785.71 SD = 631.42 พิสัย 500-2,500 | | |
| ปัจจัยเสี่ยง** | | | |
| | การทำงานของไตลดลง | 57 | 91.93 |
| | tissue hypoxia | 47 | 75.81 |
| | severe infection/sepsis | 26 | 41.94 |
| | tissue perfusion ลดลง | 23 | 37.10 |
| | การทำงานของหัวใจลดลง | 21 | 33.87 |
| | การทำงานของตับลดลง | 5 | 8.07 |
| ภาวะแทรกซ้อนจาก end organ dysfunction*** | | | |
| | acute renal failure | 59 | 95.16 |
| | hypotension/shock | 43 | 69.36 |
| | acute respiratory failure | 39 | 62.90 |
| | cardiac arrest | 17 | 27.42 |
| ความรุนแรงของภาวะ metabolic acidosis (ค่า pH ใน ABG (n=41 ราย) **** | | | |
| | pH < 7.1 | 30 | 73.17 |
| | pH ≥ 7.1-7.34 | 11 | 26.83 |
| ความรุนแรงของการ metabolic acidosis (serum bicarbonate) (mEq/L) | | | |
| | $HCO_3$ < 10 | 41 | 66.13 |
| | $HCO_3$ ≥ 10 - < 20 | 21 | 33.87 |
| การรักษา (n=60) ***** | | | |
| | หยุดยา metformin | 17 | 28.33 |
| | หยุดยา metformin ให้ $NaHCO_3$ | 29 | 48.33 |
| | หยุดยา metformin ให้ $NaHCO_3$ และ hemodialysis | 12 | 20.00 |
| | ให้ $NaHCO_3$ ไม่หยุดยา | 1 | 1.67 |
| | ให้ $NaHCO_3$ ร่วมกับ hemodialysis ไม่หยุดยา | 1 | 1.67 |
| ผลการรักษา | | | |
| | หาย | 33 | 53.23 |
| | เสียชีวิต | 29 | 46.77 |

หมายเหตุ
* มีการบันทึกขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ 56 ราย
** ผู้ป่วย 1 ราย มีมากกว่า 1 อาการ
*** ผู้ป่วย 1 ราย มีมากกว่า 1 อาการ
**** มีการตรวจ ABG 41 ราย
***** มีการบันทึกการรักษา 60 ราย อีก 2 รายไม่ได้รับการรักษาเนื่องจากเสียชีวิตก่อน

**ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต**

| ปัจจัย | การเสียชีวิต | | | | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| | ไม่เสียชีวิตราย (%) | | เสียชีวิตราย (%) | | |
| อายุ (ปี) | | | | | |
| ≤ 60 | 19 | 54.29 | 16 | 45.71 | 1.00 |
| > 60 | 14 | 51.85 | 13 | 48.15 | |
| ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ (มิลลิกรัม/วัน) (n=56)* | 30 | | 26 | | |
| ≤ 2,000 | 19 | 47.50 | 21 | 52.50 | 0.253 |
| > 2,000 | 11 | 68.75 | 5 | 31.25 | |
| ค่า pH (n=41)** | 17 | | 24 | | |
| pH < 7.1 | 13 | 43.33 | 17 | 56.67 | 0.487 |
| pH ≥ 7.1 | 4 | 36.36 | 7 | 63.64 | |
| serum bicarbonate | | | | | |
| $HCO_3$ < 10 | 21 | 51.22 | 20 | 48.78 | 0.862 |
| $HCO_3$ ≥ 10 | 14 | 66.67 | 7 | 33.33 | |
| การรักษา (n=58)*** | 33 | | 25 | | |
| หยุดยา metformin | 11 | 64.71 | 6 | 35.29 | 0.023* |
| หยุดยา metformin ร่วมกับให้ $NaHCO_3$ | 12 | 41.38 | 17 | 58.62 | |
| หยุดยา metformin ร่วมกับให้ $NaHCO_3$ และ hemodialysis | 10 | 83.33 | 2 | 16.67 | |

หมายเหตุ: * มีการบันทึกขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับ 56 ราย

** มีการตรวจ ABG 41 ราย

*** ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการหยุดยา metformin ร่วมกับการรักษาอย่างอื่น 58 ราย อีก 2 รายไม่ได้หยุดยา metformin เสียชีวิตทั้ง 2 ราย

**ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ metabolic acidosis กับอัตราการเสียชีวิต (n=62)***

| ปัจจัยเสี่ยง | ผลการรักษา | | | | p-value |
|---|---|---|---|---|---|
| | ไม่เสียชีวิตราย (%) | | เสียชีวิตราย (%) | | |
| การทำงานของไตลดลง | 33 | 57.90 | 24 | 42.10 | 0.018* |
| tissue perfusion ลดลง | 29 | 61.70 | 18 | 38.30 | 0.035* |
| severe infection/sepsis | 13 | 50.00 | 13 | 50.00 | 0.797 |
| tissue hypoxia | 16 | 69.57 | 7 | 30.43 | 0.066 |
| การทำงานของหัวใจลดลง | 10 | 47.62 | 11 | 52.38 | 0.596 |
| การทำงานของตับลดลง | 1 | 20.00 | 4 | 80.00 | 0.176 |
| ไม่พบปัจจัยเสี่ยง | 5 | 100.00 | 0 | 0.00 | 0.055 |

หมายเหตุ * ผู้ป่วย 1 รายมีมากกว่า 1 อาการ

## วิจารณ์

ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin แล้วเกิดภาวะแทรกซ้อน metformin induced metabolic acidosis ทั้งหมด 62 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง คิดเป็นอัตราส่วนหญิง:ชาย เท่ากับ 2:1 ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราส่วนของผู้ป่วยเบาหวานของโรงพยาบาลนครพนม กลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือ กลุ่มที่มีอายุระหว่าง 51-60 ปี รองลงมาคือกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป สอดคล้องกับการรายงานของต่างประเทศ ที่พบว่าผู้สูงอายุจะเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด metformin induced metabolic acidosis[6,10,11] เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับอัตราเสียชีวิต พบว่าอายุไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต โดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 45.71 และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 48.15 ใกล้เคียงกัน แสดงว่าอายุที่สูงขึ้นในผู้ป่วย metformin induced metabolic acidosis ไม่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น

จากผลการศึกษาครั้งนี้ ในประเด็นของปัจจัยเสี่ยงที่หนุนเสริมให้ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin เกิดภาวะ metformin induced metabolic acidosis พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญและเป็นสาเหตุหนุนเสริมมากที่สุดคือ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง ในระดับ creatinin clearance < 60 cc/นาที เป็นปัจจัยที่หนุนเสริมให้เกิด metformin induced metabolic acidosis มากที่สุด พบถึงร้อยละ 91.93 ซึ่งอธิบายได้จากการที่ยา metformin จะถูกขับออกจากไตในรูปเดิม[4,5] เมื่อไตทำงานลดลง ยา metformin จะถูกขับน้อยลง ทำให้มีการคั่งของยามากขึ้น ยา metformin ซึ่งออกฤทธิ์ โดยการเปลี่ยนน้ำตาลเป็น lactate ในลำไส้ก็จะทำให้ lactate คั่งมากขึ้น และยังออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างน้ำตาลจาก lactate ที่ตับยิ่งเสริมทำให้ lactate เพิ่มขึ้น[3,12] ดังนั้น การรักษาภาวะกรด lactate ที่คั่งจากสาเหตุของการทำงานของไตลดลงจึงจำเป็นต้องหยุดยา metformin ทันที ถ้าไม่หยุดยา metformin แม้ว่าจะแก้ภาวะกรดในเลือดโดยการให้ $NaHCO_3$ ในผู้ป่วย 1 ราย และอีก 1 ราย นอกจากการแก้ภาวะกรด โดยการให้ $NaHCO_3$ แล้วยังทำ Hemodialysis ร่วมด้วย แต่ไม่หยุดยา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายเสียชีวิตและผู้ป่วยร้อยละ 28.33 (ตารางที่ 1) ได้รับการรักษาด้วยการหยุดยา metformin เพียงอย่างเดียว มีอัตราการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 35.29 (ตารางที่ 2) ส่วนปัจจัยเสี่ยงหนุนเสริมการเกิด metformin induced metabolic acidosis รองลงมาคือ ภาวการณ์ขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อ (tissue hypoxia) การติดเชื้อที่รุนแรง/การติดเชื้อทางกระแสเลือด (severe infection/sepsis), เนื้อเยื่อขาดเลือดไปเลี้ยง (tissue perfusion) การทำงานของหัวใจลดลง โดยพบได้ร้อยละ 75.81, 41.94, 37.10, 33.87 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ซึ่งนำไปสู่ anaerobic metabolism ทำให้มีการสร้าง lactate เพิ่มขึ้น[10,13] การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องแก้ไขภาวะขาดน้ำ ขาดเลือด ขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อเพิ่มเติมจากการหยุดยา metformin ส่วนการแก้ไขภาวะกรดในเลือดด้วย $NaHCO_3$ ต้องระวังผลเสียจากการให้ $NaHCO_3$ คือเกิด hemoglobin dissociation shift to the left ทำให้เนื้อเยื่อขาดออกซิเจนมากขึ้น เพิ่มเกลือ $Na^+$ เข้าร่างกายมากขึ้น มี unbound metabolic acidosis ทำให้กระทบกับค่า $K^+$, $Ca^{++}$ ในเลือดเพิ่มจำนวน $CO_2$ ซึ่งเข้าไปในกล้ามเนื้อหัวใจได้อย่างรวดเร็ว ทำให้เกิด intracardiac muscle acidosis การบีบตัวของหัวใจก็จะแย่ลง (myocardial contractility) ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้ $NaHCO_3$ เฉพาะผู้ป่วยที่มี severe metabolic acidosis (pH<7.10) เพื่อให้ pH>7.10 ดังจะเห็นผลจากการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยเบาหวานที่เกิด metformin induced metabolic acidosis และได้รับการแก้ไขภาวะกรดในเลือดด้วย $NaHCO_3$ พบมีอัตราเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 58.62 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ hemodialysis ร่วมด้วยมีอัตราเสียชีวิตลดลง โดยมีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 16.67 (ตารางที่ 2) ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานของต่างประเทศที่จะพิจารณาทำการรักษาโดยการทำ hemodialysis ในกลุ่มผู้ป่วย metformin induced metabolic acidosis

ที่อาการรุนแรง (pH<7.10)[14,15]

ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุหนุนเสริมให้เกิด metabolic acidosis ที่พบน้อยที่สุด คือ ปัจจัยเสี่ยงจากการทำงานของตับบกพร่อง พบได้ร้อยละ 8.07 (ตารางที่ 1) โดยตับไม่สามารถนำเอา lactate ไปสร้างน้ำตาลได้ (gluconeogenesis)[6,7,13] ทำให้เกิดการสะสมของ lactate ร่วมกับผลของยา metformin ที่ออกฤทธิ์เปลี่ยนน้ำตาลเป็น lactate ที่ลำไส้ และลดการสร้างน้ำตาลจาก lactate ที่ลำไส้ และที่ตับยิ่งทำให้มีการสะสมของ lactate เพิ่มขึ้นอย่างมากและรุนแรง[3,4,6,7] มีผู้ป่วยร้อยละ 8.07 ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง มีอาการรุนแรงไม่มากการรักษาเพียงหยุดยา metformin ผู้ป่วยก็อาการดีขึ้น และไม่มีผู้ป่วยรายใดในกลุ่มนี้เสียชีวิต

จากผลการศึกษาพบว่า ภาวะแทรกซ้อนจาก metformin induced metabolic acidosis จะเกิดขึ้นกับการทำงานของไตก่อน ทำให้ภาวะแทรกซ้อนจากไตวายเฉียบพลันพบได้มากสุดถึงร้อยละ 95.16 เมื่อโรคดำเนินต่อไปภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจะมีผลกระทบตามมาด้วยการมีความดันโลหิตต่ำหรือช็อก ซึ่งพบได้รองลงมาร้อยละ 69.36 เมื่ออาการรุนแรงมากขึ้นในระยะต่อมาก็จะเกิดการหายใจล้มเหลว ทำให้พบเป็นอันดับต่อมาร้อยละ 62.90 และเมื่ออาการทรุดมากก็จะเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) ซึ่งพบได้ร้อยละ 27.42 (ตารางที่ 1) ซึ่งแสดงถึงอาการรุนแรงมากขึ้นอันเนื่องมาจากความล่าช้าในการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม

ขนาดของยา metformin ที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่จะได้รับในขนาด 1,000-2,000 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 62.50 และเมื่อพิจารณาในรายละเอียดของข้อมูลในกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่จะได้รับในขนาด 1,000 มิลลิกรัมและ 1,500 มิลลิกรัม คือ 20 ใน 35 ราย รองลงมาคือขนาดมากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน (ตารางที่ 1) ซึ่งต่างกับรายงานของต่างประเทศที่พบว่าการเกิด metformin induced metabolic acidosis ส่วนใหญ่จะเกิดกับผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดมากกว่า 1,700 มิลลิกรัม/วัน[16] แต่จากการศึกษานี้พบการเกิด metformin induced metabolic acidosis ไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ และเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยา กับอัตราการเสียชีวิต พบว่าขนาดของยาที่ได้รับไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต และเมื่อพิจารณาข้อมูลพบว่า อัตราเสียชีวิตสูงสุดเกิดในกลุ่มที่ได้รับยาปริมาณน้อย โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดน้อยกว่า 1,000 มิลลิกรัม/วัน จำนวน 5 ราย เสียชีวิต 3 ราย คิด เป็นร้อยละ 60.0 และผู้ป่วยที่ได้รับยา 1,000-2,000 มิลลิกรัม/วัน มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 52.5 ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีอัตราเสียชีวิตต่ำที่สุด คือ ร้อยละ 31.25 (ตารางที่ 2) แสดงให้เห็นว่าอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกิดภาวะ metformin induced metabolic acidosis ไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ แต่ขึ้นกับความรุนแรงของอาการ การวินิจฉัยรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพ

จากการศึกษาในแง่ของความรุนแรงของ metformin induced metabolic acidosis พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งร้อยละ 33.87 ไม่ได้รับการตรวจ arterial blood gas (ABG) และไม่ได้ประเมินความรุนแรงภาวะ metabolic acidosis จากค่า pH ใน ABG มีผลการศึกษาของต่างประเทศแนะนำให้นึกถึงภาวะ metformin induced metabolic acidosis ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ คลื่นไส้ อาเจียน หอบ จาก metabolic acidosis โดยไม่ได้เกิดจาก ketoacidosis และระยะแรกไม่มี hypoperfusion หรือ hypoxia[6] ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ ABG เพื่อประเมินความรุนแรงภาวะกรดในเลือด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 73.17 มีภาวะกรดในเลือดรุนแรง pH<7.1 จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง pH กับอัตราการเสียชีวิต พบว่าค่า pH ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต สำหรับการตรวจภาวะกรดในเลือดจาก serum bicarbonate ซึ่งได้รับการตรวจทุกราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการรุนแรง มีค่า $HCO_3$ น้อยกว่า 10 mEq/L ถึงร้อยละ 66.13 และเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของภาวะกรดในเลือด โดยการประเมินจากค่า $HCO_3$ กับอัตราการเสียชีวิต พบว่าไม่มีความ

สัมพันธ์กัน

จากการศึกษาในแง่ของการดูแลรักษา พบว่า ผู้ป่วย metformin induced acidosis ได้รับการรักษาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 48.33) ด้วยการหยุดยา metformin ให้ $NaHCO_3$ รองลงมาคือการหยุดยา metformin เท่านั้น (ร้อยละ 28.33) หยุดยา metformin ให้ $NaHCO_3$ และทำ hemodialysis ร้อยละ 20.00 และมีผู้ป่วย 2 รายที่ไม่หยุดยา metformin แต่ให้ $NaHCO_3$ เท่านั้น 1 ราย ให้ $NaHCO_3$ และทำ hemodialysis 1 ราย ซึ่งทั้ง 2 รายที่ไม่หยุดยา metformin เสียชีวิตทั้งคู่ (ร้อยละ 100.00) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการหยุดยา metformin เพียงอย่างเดียวมีอัตราการเสียชีวิตเพียง ร้อยละ 35.29 (ตารางที่ 2) แสดงว่าการหยุดยา metformin เป็นสิ่งสำคัญมากในการรักษา metformin induced metabolic acidosis และมีข้อมูลน่าสังเกตก็คือในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการหยุดยา metformin และแก้ภาวะกรดโดยการใช้ $NaHCO_3$ (ร้อยละ 48.33) พบมีอัตราเสียชีวิตสูงถึง ร้อยละ 58.62 แต่ในกลุ่มได้รับการรักษาด้วยการหยุดยา metformin และแก้ภาวะกรดโดยการใช้ยา $NaHCO_3$ ร่วมกับการทำ hemodialysis พบอัตราเสียชีวิตลดลงเหลือร้อยละ 16.67 ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะกรดรุนแรง การทำ hemodialysis เพื่อขับกรดและขับยา metformin จะช่วยให้ ผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้น และจากการรายงานของต่างประเทศพบว่าการแก้ไขภาวะ metformin induced metabolic acidosis ซึ่งจะเป็นภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง จำเป็นต้องทำ hemodialysis เพื่อขับกรดและขับยา metformin[17,18] ทั้งนี้อธิบายได้ว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการแก้ไขภาวะ metabolic extracellular acidosis โดยการให้ sodium bicarbonate อย่างเดียว พบว่าอัตราการเสียชีวิตจะมากกว่าการแก้ภาวะ extracellalar acidosis ด้วย sodium bicarbonate ในเบื้องต้น แล้วทำ hemodialysis เพื่อเอา lactic acidosis ออกตามมา เนื่องจากการให้ sodium bicarbonate จะมีผลเสียตามมาหลายประการ ตั้งแต่ fluid overload, hypernatremia และมีการศึกษาที่สนับสนุนว่า การให้ sodium bicarbonate จะมีผลเพิ่ม plasma bicarbonate เพียงชั่วระยะเวลาสั้น ๆ[19,20] ซึ่งการพบเช่นนี้เกิดขึ้นจากการที่มี carbon dioxide มากขึ้น จากการให้ sodium bicarbonate และ carbondioxide ต้องขับออกทางปอด ในผู้ป่วยที่ภาวะความดันโลหิตต่ำ จะทำให้เลือดไปปอดลดลง carbon dioxide จึงคั่งเพิ่มขึ้น[21,22] และดูดซึมเข้าเนื้อเยื่อทำให้มีภาวะ intracellular acidosis ซึ่งมีผลให้การใช้ lactate ที่ตับลดลง lactate คั่งมากขึ้น และการบีบตัวของหัวใจยิ่งแย่ลง[19,23] และไม่อาจแก้ไขภาวะ intracellular acidosis ด้วยการให้ sodium bicarbonate ในระยะต่อมาได้ จำเป็นต้องมีการขับกรดออกโดยวิธีอื่นในระยะต่อมา เช่น การทำ hemodialysis จึงจะช่วยแก้ภาวะ intracellular acidosis และทำให้ผู้ป่วย metformin induced metabolic acidosis อาการดีขึ้นและมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น ซึ่งก็สอดคล้องกับผลการศึกษาครั้งนี้ที่พบว่าวิธีการรักษามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 โดยพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการหยุดยา metformin แล้วให้ $NaHCO_3$ ร่วมกับทำ hemodialysis มีอัตราการรอดชีวิตสูงสุด (ร้อยละ 83.33) สำหรับการรักษาด้วยการหยุดยา metformin และให้ $NaHCO_3$ พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุด (ร้อยละ 58.62) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการหยุดยาอย่างเดียว พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตเป็น 2.5 เท่าของผู้ป่วยหยุดยาอย่างเดียว (OR=2.59) ถึงแม้จะพบว่าการเกิด metformin induced metabolic acidosis อาจจะพบน้อย แต่ก็มีความรุนแรง โดยพบอัตราเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 48.78 ซึ่งก็ใกล้เคียงกับรายงานในต่างประเทศที่พบมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 50[8] ดังนั้น การป้องกันและตระหนักถึงข้อห้ามของการใช้ยา metformin จึงมีความสำคัญยิ่ง

จากผลการศึกษาครั้งนี้จึงสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยเบาหวานเพื่อป้องกัน metformin induced metabolic acidosis ได้ว่าไม่ควรพิจารณาให้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีภาวะดังต่อไปนี้

1. การทำงานของไตลดลง (creatinin clearance น้อยกว่า 60 ซีซีต่อนาที)

2. การทำงานของตับลดลงในโรคตับแข็ง โรคตับจากการดื่มสุรา

3. การทำงานของหัวใจลดลงจากภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลวและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

ในกรณีผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin อยู่ ควรพิจารณาหยุดยาในกรณีดังต่อไปนี้

1. มี dehydration/hypovolumia เช่น NPO ก่อนผ่าตัด อุจจาระร่วง อาเจียน เสียเลือด

2. severe infection/sepsis

3. hypoxic state เช่น COPD/ASTHMA acute exacerbation ซีด hypoglycemia

นอกจากนี้ ควรนึกถึง metformin induced metabolic acidosis ในผู้ป่วยเบาหวานที่กินยา metformin แล้วมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หอบ มีการเปลี่ยนแปลงของระดับการรู้สึกตัว ไม่มี diabetic ketoacidosis, hypoperfusion หรือ hypoxia เพื่อให้สามารถวินิจฉัยและให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมได้รวดเร็ว

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิด metformin induced metabolic acidosis ควรปฏิบัติดังนี้

1. หยุดยา metformin

2. ให้สารน้ำแก้ภาวะ hypotension/hypovolumia ตามด้วยยาเพิ่มความดันโลหิต (vasopressor)

3. แก้ไขภาวะ hypoxia ตามสาเหตุ

4. ให้ $NaHCO_3$ แก้เฉพาะผู้ป่วยที่มี severe metabolic acidosis (pH<7.10) เพื่อให้ pH>7.10

5. ทำ hemodialysis ในผู้ป่วยอาการหนัก severe metabolid acidosis (pH<7.1) รักษาด้วยยาไม่ดีขึ้น มีการทำงานของไตบกพร่อง

## กิตติกรรมประกาศ

*ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลนครพนม ที่สนับสนุนการดำเนินงานวิจัยจนสำเร็จลุล่วงด้วยดี และขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนทุกคนที่ช่วยเหลือในการจัดเก็บข้อมูล*

## เอกสารอ้างอิง

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 Diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of the thearapy: a concensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. Diabetes Care 2006;29:1963-72.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the American Diabetes Care 2009;32:193-203.
3. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: medchanism of action and tolerability. Pharmacol Res 1994;30:187-228.
4. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care 1992,15:755-72.
5. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Matrix A, Segura MA, Figuls MR, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005, CD 002966.
6. Gan SC, Barr J, Arieff AI, Pearl RG. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. Arch Intern Med 1992;152:2333-6.
7. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin user. Diabetes Care 1999;22:925-7.
8. Gowardman JR, Havill J, Fatal metformin induced lactic acidosis: case report. NZ Med J 1995;108:230-1.
9. Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JBL. Metformin and lactic acidosis: Cause or coincidence? A review of case reports. J Intern Med 2004;255:179-87.
10. Wiholm BE, Myrhed M. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1997-1991. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:589-91.
11. Assan R, Heuclin CH, Ganeval D, Bismuth CH, Geoge J, Girard JR. Metformin induced lactic acidosis in the presence of acute renal failure. Diabetologia 1977; 13:211-7.

12. Bailey CJ, Wilcock C, Day C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. Br J Pharmacol 1992;105:1009-13.
13. Kruse JA, Carlson RW. Lactate metabolism. Crit Care Clin 1987;3:725-46.
14. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate hemodialysis as a treatment of metformin overdose. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1046-7.
15. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. Anaesthesia 1998; 53:698-701.
16. Chang CT, Chen YC, Fang JT, Huange CC. Metformin-associated lactic acidosis case reports and uterature review. J Nephrol 2002;15:398-402.
17. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. J Am Soc Nephrol 2001;12(Suppl 17):S15-9.
18. Schetz M. Non-renal indications for indications for continuous renal replacement therapy. Kidney Int 1999; 56(Suppl 72):S88-94.
19. Bersin RM, Arioff AI. Impacred hemodyamic function during hypoxia with Carbicarb, a new agent for the management of acidosis. Circulation 1988;77:227.
20. Stacpools PW. Lactic acidosis: the case againt bicarbonate therapy. Ann Intern Med 1986;105: 276-9.
21. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 1986;315:153-6.
22. Adrogue HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. N Engl J Med 1989;320:1312-6.
23. Shapiro JI. Functional and metabolic responses of isolated hearts to acidosis: effectsof sodium bicarbonate and carbicarb. Am J Physiol 1990;258:H1835-9.

**Abstract: Metformin-Induced Metabolic Acidosis in Diabetic Patients attending Nakhon Phanom Hospital, 2010-2013**

**Fuangrak Raumcharoen, M.D.**

*Nakhon Phanom Hospital*

*Journal of Health Science 2015;24:337-46.*

The objective of this study was to analyze demographic pattern, dose of metformin, clinical risk factors, severity of metformin-induced metabolic acidosis as well as the factors associated with mortality rate among patients with metformin-induced metabolic acidosis at Nakhon Phanom Hospital, Nakhon Phnom Province. Altogether 62 cases detected between 2010-2013 were reviewed. It was found that the female to male ratio of the cases was 2:1; and the most common age group were 51-60 years old (48.39%). Majority of the cases (62.50%) recieved metformin 1,000-2,000 mg/day. The risk factors identified to be associated with induced metabolic acidosis were renal insufficiency (91.93%), tissue hypoxia (75.81%), and severe infection/sepsis (41.94%). The most common complication was acute renal failure (95.16%). Most of the severe cases had pH value less than 7.1 (73.17%) and serum bicarbonate lower than 10 mEq/L (66.13%). As for the treatment outcomes, the cases with discontinuation of metformin and provision of $NaHCO_3$ had highest mortality rate (58.62%) compared to those with only discontinuing metformin (OR = 2.59). Highest survival rate was observed among cases who discontinued metformin, obtained $NaHCO_3$ and had hemodyalysis (83.33%). There was no association between age, dosage of metformin, severity of acidosis and the mortality rate. Significant association was observed between the treatment methods and the mortality rate ($p<0.05$).

***Key words:*** **Metabolic acidosis, Metformin**