

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original article

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ Metformin Associated Lactic Acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างพ.ศ. 2555-2560

วิลาสินี เสียงตรง ภ.บ.*

พัชรี ยี่มรัตน์บวร พ.บ.***

จินดา ประจัญสถานต์ ภ.บ.*

บุญส่ง เอี่ยมฤกษ์ศิริ พ.บ.**

นรินทร์ จินดาเวช พ.บ., วท.ม.****

อัญชญา คำพิลา ภ.บ.*

* หน่วยบริการและบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์

** หน่วยโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์

*** กลุ่มงานวิชาการและพัฒนาระบบการพยาบาล โรงพยาบาลบุรีรัมย์

**** หน่วยโรคระบบหัวใจและภาวะวิกฤตระบบหัวใจ เวชบำบัดวิกฤต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์

วันรับ:	19 ธ.ค. 2560
วันแก้ไข:	27 ก.พ. 2561
วันตอบรับ:	15 มี.ค. 2561

บทคัดย่อ ระหว่างปีพ.ศ.2555-2560 มีรายงานการเกิดภาวะ metformin associated lactic acidosi (MALA) ในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ จำนวนมากถึง 140 ราย คิดเป็นมูลค่าการรักษา 12,348,447 บาท ภาวะดังกล่าวมีอัตราการเสียชีวิตทั่วโลกสูงถึงร้อยละ 25.00-50.00 ผลการศึกษาที่มีก่อนหน้าพบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับต่อวันและระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดกับระดับ lactate และ pH ในกระแสเลือด ซึ่งสัมพันธ์กับการเสียชีวิต การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตและวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ MALA ตลอดจนหาความสัมพันธ์ของขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวันกับพารามิเตอร์ดังกล่าว เป็นการศึกษาแบบวิเคราะห์ตัดขวางในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างวันที่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึงกันยายน พ.ศ. 2560 ร่วมกับได้รับวินิจฉัยภาวะ MALA ผ่านเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ ระดับ lactate >5 mmol/L และ pH<7.35 เก็บรวบรวมข้อมูลโดยการทบทวนเวชระเบียนจากฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาคือแบบบันทึกข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนาได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ากลาง และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติอนุมานได้แก่ Chi-square test, multivariable logistic regression และ Spearman correlation การศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยที่ถูกนำข้อมูลมาวิเคราะห์จำนวนทั้งสิ้น 108 ราย มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 33.33 พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ MALA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับ lactate ในเลือดมากกว่า 10 mmol/L (OR=7.00; 95%CI=1.90-25.69; p=0.003) ระดับ pH ในเลือดน้อยกว่า 7 (OR=7.79; 95%CI=1.29-47.24; p=0.026) และผู้ป่วยที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 12 ชั่วโมง (OR=4.91; 95%CI=1.01-23.66; p=0.047) อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวันกับระดับ lactate (r=-0.09, p=0.38), creatinine (r=0.08, p=0.39) และ pH ในกระแสเลือด (r=0.06, p=0.52) การค้นพบครั้งนี้ช่วยให้แพทย์สามารถประเมินและวางแผนการรักษา ตลอดจน

การส่งต่อผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสม โดยเฉพาะกรณีที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ทั้งนี้เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะ MALA ควรศึกษาเพิ่มเติมโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบและพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดกับค่าพารามิเตอร์ดังกล่าว

คำสำคัญ: ยาเมทฟอร์มิน, ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติก, โรคเบาหวานประเภทที่ 2, ภาวะ metformin associated lactic acidosis

บทนำ

ตามแนวทางการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน แนะนำการรักษาโรคเบาหวานที่เป็นยาทางเลือกแรก คือ เมทฟอร์มิน เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลสูงและมีราคาถูก อีกทั้งยังพบว่ายาเมทฟอร์มินมีประโยชน์ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อใช้อย่างต่อเนื่อง^(1,2) นอกจากนี้ ยังไม่ทำให้เกิดอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ในยารักษาโรคเบาหวานแทบทุกชนิด จึงทำให้ยาดังกล่าวได้รับความนิยมในการรักษาโรคเบาหวานมาเป็นเวลานาน^(3,4) อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์จากยาเมทฟอร์มินที่พบน้อยแต่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตคือ ภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis) ปัจจุบันอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดที่สัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin associated lactic acidosis: MALA) ที่มีรายงานทั่วโลกพบในสัดส่วน 1.5–530 รายต่อผู้ป่วยหนึ่งแสนคนต่อปี⁽⁵⁾

ในประเทศไทย ข้อมูลจากสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี พ.ศ. 2557 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พบรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis) เพียง 65 รายงานจากจำนวนอาการไม่พึงประสงค์ของยาเมทฟอร์มินทั้งหมด 2,741 รายงาน ตรงกันข้าม กลับพบรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะดังกล่าวในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2555–2560 มากถึง 140 ราย นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะ MALA มีความรุนแรงต่อการเสียชีวิต ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานเฉลี่ยมากกว่า 1 สัปดาห์ ในจำนวนนี้ร้อยละ

58.33 จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต คิดเป็นมูลค่าการรักษาพยาบาลสูงถึง 12,348,447 บาท (เฉลี่ยราวเก้าหมื่นบาทต่อราย) ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่มาด้วยภาวะ MALA และวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะดังกล่าว ตลอดจนศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวันกับระดับ lactate, creatinine และ pH ในกระแสเลือด เพื่อให้ทราบถึงสาเหตุที่แท้จริง และสามารถวางแผนทางการให้การรักษาและติดตามผู้ป่วยร่วมกันระหว่างทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต จากอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของยา รวมถึงลดภาระค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลด้วย

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบวิเคราะห์ตัดขวาง (analytical cross-sectional research) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ.2555 และ 30 กันยายน 2560

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่เกิดภาวะ MALA และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2555 และ 30 กันยายน 2560 จำนวน 140 ราย กลุ่มตัวอย่าง ใช้วิธีการหาขนาดตัวอย่างจากการคำนวณด้วยสูตร Cochrane WG⁽⁶⁾ ดังนี้

$$n = \frac{P(1-P)}{E^2 + \frac{P(1-P)}{N}}$$

Z² กำหนด = 1.96

N = 140

P สัดส่วนการเสียชีวิตด้วยภาวะ lactic acidosis จากการได้รับยาเมทฟอร์มินในการศึกษาของ Boucaud-Maitre D และคณะ⁽⁷⁾ เท่ากับร้อยละ 25.0 ดังนั้น P=0.25 E กำหนด=0.05 แทนค่าในสูตร ได้ n=94 คน

เกณฑ์เข้าร่วมการศึกษา

- ระดับ pH ในเลือด < 7.35
- ระดับ lactate ในเลือด > 5 mmol/L

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา

- ภาวะ Type A lactic acidosis
- ภาวะ Diabetic ketoacidosis

ในการศึกษาครั้งนี้เมื่อนำประชากรจำนวน 140 ราย มาพิจารณาตามคุณสมบัติของเกณฑ์การเข้าร่วมและเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษาแล้วพบว่า มีผู้ป่วยผ่านการคัดเลือกทั้งสิ้นจำนวน 108 ราย ในจำนวนนี้จะถูกนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทุกราย ส่วนที่ถูกคัดออก เป็นผู้ป่วยที่ไม่ทราบผลตรวจระดับ Lactate ในเลือด 29 ราย และไม่ทราบผลตรวจระดับ Lactate ในเลือดและมีภาวะ DKA ร่วมด้วย 3 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาคือ แบบบันทึกข้อมูล แบ่งออกเป็น 7 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วยเบื้องต้น ประกอบด้วย HN เพศ อายุ รายละเอียดการเข้ารับการรักษา เช่น วันที่เข้า-ออกจากโรงพยาบาล เป็นต้น

ส่วนที่ 2 ประวัติการได้รับยาเมทฟอร์มินและยาอื่น ประกอบด้วย ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ระยะเวลาการได้รับยา ยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทานกลุ่มอื่น ยาที่มีรายงานการเกิด Type B lactic acidosis ที่มีในโรงพยาบาล เขตจังหวัดบุรีรัมย์ และยาในกลุ่มอื่นที่พบรายงาน

ส่วนที่ 3 ประวัติการรักษาโรคเบาหวานประกอบด้วย ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ค่า HbA_{1c} ล่าสุดก่อนได้รับวินิจฉัยภาวะ MALA ประสิทธิภาพการทำงานของไต ล่าสุดก่อนได้รับวินิจฉัยภาวะ MALA

ส่วนที่ 4 ประวัติโรคประจำตัวอื่น

ส่วนที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

ส่วนที่ 6 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับภาวะ MALA เช่น Lactate, pH, HCO₃⁻ เป็นต้น

ส่วนที่ 7 ผลการรักษา ณ วันที่ออกจากโรงพยาบาล การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ

การตรวจสอบความตรง (validity) ผู้วิจัยได้นำแบบบันทึกข้อมูลที่สร้างขึ้นไปปรึกษาผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 6 ท่านประกอบด้วย นายแพทย์เชี่ยวชาญประจำคลินิกพิเศษผู้ป่วยโรคเบาหวาน นายแพทย์เชี่ยวชาญหัวหน้างานวิชาการและพัฒนาทรัพยากรบุคคล นายแพทย์ชำนาญการพิเศษประจำหอผู้ป่วยวิกฤต เกษัชกรชำนาญการ หัวหน้างานบริการและบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน เกษัชกรชำนาญการ หัวหน้างานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยใน และวิทยากรผู้สอนงานวิจัยครั้งนี้เพื่อตรวจสอบความถูกต้องและครอบคลุมของเนื้อหา ตลอดจนความถูกต้องทางภาษา จากนั้นผู้วิจัยได้แก้ไขตามที่ผู้ทรงคุณวุฒิแนะนำ และผ่านการพิจารณาข้างต้นเป็นที่ยอมรับ ถือว่ามีความเที่ยงตรงตามเนื้อหาแล้ว จึงนำไปทดลองใช้

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยได้นำแบบบันทึกข้อมูลที่ผ่านการตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือมาใช้บันทึกข้อมูลที่จำเป็นในการวิเคราะห์ของผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ MALA จากโปรแกรมฐานข้อมูลในโรงพยาบาลย้อนหลังด้วยตนเอง และติดต่อประสานงานไปยังโรงพยาบาลชุมชนในเขตจังหวัดบุรีรัมย์ และจังหวัดนครราชสีมาที่ส่งผู้ป่วยมารักษายังโรงพยาบาลบุรีรัมย์ เพื่อขอทราบข้อมูลข้างต้น ใช้ระยะเวลาประมาณ 5 เดือนในการรวบรวมตรวจสอบแบบสอบถาม เมื่อข้อมูลถูกต้องครบถ้วนจึงนำมาวิเคราะห์จำนวนทั้งสิ้น 108 ฉบับ

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยได้นำข้อมูลที่ผ่านการตรวจสอบจากแบบบันทึกข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 16 แบ่งการวิเคราะห์

ดังนี้

1. สถิติพรรณนา (Descriptive Statistic) ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใช้วิเคราะห์ตัวแปร อายุ เพศ Body mass index (BMI) ประวัติการได้รับยารักษาเบาหวานชนิดรับประทานกลุ่มอื่น ยาที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิด Type B lactic acidosis เป็นต้น

2. สถิติอนุมาน (Inferential Statistic) ได้แก่

2.1 Chi-square test วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากภาวะ MALA

2.2 Multivariable logistic regression วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่แท้จริงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ MALA โดยเลือกจากปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในข้อ 2.1 มาวิเคราะห์ด้วย binary logistic regression เริ่มต้นจากนำปัจจัยเข้าสมการเพื่อวิเคราะห์ครั้งละ 1 ตัวแปร (univariate analysis) พิจารณาตัวแปรด้วย wald statistic ต่อมาจึงวิเคราะห์ ครั้งละหลายตัวแปร (Multivariate analysis) โดยเลือกชุดตัวแปรเข้าวิเคราะห์ครั้งละ 3 ตัว พิจารณาความเหมาะสมของโมเดล ด้วยสถิติ Hosmer and Lemeshow ($p > 0.05$) และ -2Log likelihood แปลผลด้วยระดับนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

2.3 Spearman correlation หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวันกับระดับ lactate, creatinine และ pH ในกระแสเลือด

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลบุรีรัมย์แล้วเมื่อวันที่ 4 เมษายน พ.ศ.2560

ผลการศึกษา

ในการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 33.33 ค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะMALA ประกอบด้วย pH ในเลือดเฉลี่ย 7.18 ± 0.15 ระดับ lactate ในเลือดเฉลี่ย 11.61 ± 13.78 mmol/L อายุเฉลี่ยเท่ากับ 59.50 ± 11.02 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 55.56 ได้รับขนาดยาเมทฟอร์มิน 1,001–2,000 มิลลิกรัมต่อวันมากที่สุด รองลงมา ร้อย-

ละ 30.56 ได้รับในขนาด 2,001–3,000 มิลลิกรัม และมีระยะเวลาได้รับยานานเฉลี่ย 5.49 ± 3.74 ปี มีระยะเวลาการเป็นเบาหวานเฉลี่ยที่ 6.82 ± 4.34 ปี โดยในช่วง 5 ปีแรกพบผู้ป่วยที่มีภาวะ MALA ร้อยละ 38.46 และเพิ่มเป็นร้อยละ 43.27 ในระยะเวลา 10 ปีของการป่วยด้วยโรคเบาหวาน ผู้ป่วยร้อยละ 72.28 ไม่สามารถคุม HbA1C ได้ตามเป้าหมาย อีกทั้งยังพบว่าก่อนเกิดภาวะ MALA ราวครึ่งหนึ่งของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดมีประสิทธิภาพการทำงานของไตอยู่ในช่วง GFR 30–59 ml/min/1.73m² รองลงมาคือ GFR 60–89 ml/min/1.73m² (ร้อยละ 37.04) ผู้ป่วยส่วนมากมีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ร้อยละ 74.07 รองลงมาคือไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 42.59 และไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 19.44 พบผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อเรื้อรังถึงร้อยละ 17.59 ผู้ป่วยมักมีอาการนำก่อนมาโรงพยาบาลได้แก่ เหนื่อยเพลีย รับประทานอาหารได้น้อยลง อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง มีไข้ และปัสสาวะออกน้อยประมาณ 1–2 วัน ขณะเข้ารับการรักษาผู้ป่วยทุกรายมีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยพบว่าส่วนใหญ่ ร้อยละ 61.11 มีค่า serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 5 (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.19 ± 2.87 mg/dL) ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดขณะเข้ารับการรักษา รองลงมาคือภาวะ acute respiratory failure (ร้อยละ 69.44) ตามมาด้วย dehydration และ shock (ร้อยละ 57.41) และผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไตมากถึงร้อยละ 70.38 ในจำนวนนี้คิดเป็นผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตภายใน 6 ชั่วโมงร้อยละ 36.84 รองลงมาคือภายใน 12 ชั่วโมง ร้อยละ 35.53 และส่วนน้อยร้อยละ 27.63 ได้รับการบำบัดหลังจากเวลาผ่านไป 12 ชั่วโมง พบผู้ป่วยที่มีการลดลงของระดับ lactate น้อยกว่าร้อยละ 10.0 จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 43.0) แรกรับ ณ หอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยมีค่า APACHE II score เฉลี่ย 29.56 ± 7.34 คะแนน ผู้ป่วยมีคะแนนในช่วง 25–29 มากที่สุดร้อยละ 26.98 รองลงมาคือช่วง 30–34 คะแนน ร้อยละ 17.46 SOFA score เฉลี่ย 11.78 ± 3.24 คะแนน มีคะแนนในช่วง 10–15 มากที่สุดร้อยละ 63.49 รองลงมาคือน้อยกว่า 10 คะแนน

Risk Factors Related to Mortality of Metformin Associated Lactic Acidosis in Patients with type 2 Diabetes Mellitus

ร้อยละ 28.57 และผู้ป่วยทั้งหมดมีคะแนน Glasgow Coma ในวันแรกเฉลี่ยเท่ากับ 7.54 ± 5.38 คะแนน ต่อมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่เกิดภาวะ MALA จากการได้รับยาเมทฟอร์มินโดยใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-square test) แสดงผลในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากภาวะ MALA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน

ตัวแปร	ผลติดตามการรักษา n(%)				χ^2	df	p	
	เสียชีวิต (N=36)		รอดชีวิต (N=72)					
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ				
เพศ	ชาย	19	44.19	24	55.81	3.02	1	0.08
	หญิง	17	26.15	48	73.85			
อายุ (ปี)	<60	13	23.21	43	76.79	4.46	1	0.04
	≥ 60	23	44.23	29	55.77			
ขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน (มิลลิกรัม)	>2,000	9	27.30	24	72.70	0.92	2	0.63
	1,001-2,000	21	35.00	39	65.00			
	500-1,000	6	40.00	9	60.00			
ประสิทธิภาพการทำงานของไตล่าสุดก่อนเกิดภาวะ MALA	GFR <60 ml/min/1.73m ²	14	25.93	40	74.07	1.7	1	0.19
	GFR ≥ 60 ml/min/1.73m ²	21	39.62	32	60.38			
ระดับ pH ในกระแสเลือด†	<7	12	80.00	3	20.00	14.72	1	<0.001
	≥ 7	24	25.81	69	74.19			
ระดับ lactate ในกระแสเลือด†	≤ 10 mmol/L	5	9.30	49	90.70	26.04	1	<0.001
	>10 mmol/L	31	57.40	23	42.60			
ระดับ Scr ในกระแสเลือด†	≤ 10	29	29.60	69	70.40		1	0.026
	>10	7	70.00	3	30.00			
ประเภทการรักษา	การรักษาแบบประคับประคอง	16	50.00	16	50.00	4.67	1	0.03
	การบำบัดทดแทนไต	20	26.32	56	73.68			
ภาวะติดเชื้อเรื้อรัง		12	63.20	7	36.80	7.67	1	0.01
โรคประจำตัว	Chronic kidney disease	21	45.70	25	54.30	4.55	1	0.03
	Old CVA	4	100.00	0	0.00			0.016
	Cirrhosis	3	75.00	1	25.00			0.116
ภาวะแทรกซ้อนขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	Acute respiratory failure	33	44.00	42	56.00	11.04	1	0.001
	Septic shock	21	45.70	25	54.30	4.55	1	0.03
	Acute decompensated heart failure	11	84.62	2	15.38			<0.0016
	Acute hepatic failure	8	80.00	2	20.00			0.006
	Atrial fibrillation	6	75.00	2	25.00			0.026
	Post hemorrhagic anemia	5	71.43	2	28.57			0.046
	Acute pancreatitis	7	77.78	2	22.22			0.016
	Encephalopathy	4	80.00	1	20.00			0.046

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก Metformin Associated Lactic Acidosis ในผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากภาวะ MALA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน (ต่อ)

ตัวแปร	ผลติดตามการรักษา n(%)				χ^2	df	p
	เสียชีวิต (N=36)		รอดชีวิต (N=72)				
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ			
อาการวินิจฉัยแรกเริ่ม							
Shock	16	51.60	15	48.40	5.44	1	0.02
Neurological impairment or coma	9	81.80	2	18.20			<0.001€
Lactate clearance					6.43	1	0.01
ลดลงน้อยกว่า ร้อยละ 10	18	48.60	19	51.40			
ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 10	10	20.40	39	79.60			
ระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไต							
>12 ชั่วโมง	24	45.30	29	54.70	6.691	2	0.03
>6 - ≤12 ชั่วโมง	6	22.20	21	77.80			
≤6 ชั่วโมง	6	21.40	22	78.60			

หมายเหตุ: € แปลผลโดยใช้สถิติ Fisher's Exact Test

† ค่าพารามิเตอร์เฉลี่ยขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์

เมื่อนำปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในตารางที่ 1 วิเคราะห์ด้วยสมการ logistic regression analysis เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่แท้จริงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ MALA แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ lactate ในเลือดมากกว่า 10 mmol/L มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่มีระดับ lactate ในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10mmol/L ถึง 7 เท่า ต่อมาผู้ป่วยที่มีระดับ pH ในเลือดน้อยกว่า 7 มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่มีระดับ pH ในเลือดมากกว่า 7 ถึง 7.79 เท่า ตลอด

จน ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 12 ชั่วโมง มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 ชั่วโมงถึง 4.91 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 2

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวันกับระดับ lactate, creatinine และ pH ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่เกิดภาวะ MALA จากการได้รับยาเมทฟอร์มิน ไม่พบความสัมพันธ์

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิตจากภาวะ MALA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน

ตัวแปร	B	p-value	Exp(B)	95% CI
ระดับ lactate ในเลือดมากกว่า 10 mmol/L	1.95	0.003	7.00	1.90-25.69
ระดับ pH ในเลือดน้อยกว่า 7	2.05	0.026	7.79	1.29-47.24
ระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 12 ชั่วโมง	1.59	0.047	4.91	1.01-23.66
ค่าคงที่ (Constant)	-3.12	0.000		

ระหว่างระดับ lactate ในกระแสเลือด ($r=-0.09$, $p=0.38$) ระดับ pH ในกระแสเลือด ($r=0.06$, $p=0.52$) และระดับ creatinine ในกระแสเลือด ($r=0.08$, $p=0.39$) กับขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวัน ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์

จากการศึกษาที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบันพบว่า ภาวะ MALA ที่รุนแรงมักพบในผู้ป่วยที่มีค่า lactate ในเลือดมากกว่า 10 mmol/L หรือ ค่า pH ในเลือดน้อยกว่า 7^(7,8) อธิบายได้ว่าในภาวะที่ร่างกายไม่สามารถรักษาสมดุลของภาวะกรดเบสในเลือดได้นั้น ความเป็นกรดในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงขึ้น ค่า pH ในเลือดจะยิ่งลดลง อาการผู้ป่วยจะรุนแรงขึ้นหากไม่ได้รับการรักษาในทันที อาจทำให้อวัยวะในร่างกายเกิดความเสียหายจากระบบไหลเวียนโลหิตเนื่องจากเลือดต้องลำเลียงกลูโคสและออกซิเจนไปยังอวัยวะเหล่านี้ ทำให้อวัยวะต่างๆในร่างกายล้มเหลวส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ดังนั้นค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญในการติดตามอาการและความรุนแรงของผู้ป่วยที่มีภาวะ MALA คือระดับ lactate ที่เพิ่มสูงขึ้น และ pH ในกระแสเลือดที่ลดลง

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50.00 มีระดับ lactate ในเลือดมากกว่า 10 mmol/L มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.61 ± 13.78 mmol/L เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตพบว่า ระดับ lactate ในเลือดที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิต (lactate ≤ 10 mmol/L 5 (9.30%) vs lactate > 10 mmol/L 31 (57.40%), $\chi^2=26.042$, $p<0.001$) และมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่มีระดับ lactate ในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 mmol/L ถึง 7 เท่า เมื่อวิเคราะห์ด้วย Binary logistic regression (OR=7.00; 95%CI:1.90-25.69; $p=0.003$) ผลที่ได้มีความสอดคล้องกับการศึกษาของ Boucaud-Maitre D et al.⁽⁷⁾ พบความสัมพันธ์ของระดับ lactate ในเลือดกับการเสียชีวิตในผู้ป่วย MALA จำนวน 556 จาก 727 ราย ในการศึกษานี้พบความแตกต่างของระดับ lactate ในเลือด

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ กับขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับต่อวัน

ตัวแปร	ค่าสหสัมพันธ์ (Spearman)
ระดับ lactate ในกระแสเลือด	-0.09
ระดับ pH ในกระแสเลือด	0.06
ระดับ creatinine ในกระแสเลือด	0.08

ระหว่างผู้ที่รอดและเสียชีวิต (10.8 ± 6.3 vs 16.3 ± 8.65 mmol/L, $p<0.001$) และยืนยันด้วยผลการวิเคราะห์จาก logistic regression model (จำนวน 199 ราย) ถึงความสัมพันธ์ของการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเมื่อระดับ lactate ในเลือดเพิ่มขึ้น สำหรับการศึกษาอื่นได้แก่ Renda F et al.⁽⁹⁾ ในผู้ป่วย 59 ราย ไม่พบความแตกต่างของระดับ lactate ระหว่างผู้รอดชีวิตและเสียชีวิต (14.6 mmol/L vs 19.1 mmol/L, $p=0.4$), Vecchio S et al.⁽¹⁰⁾ ในผู้ป่วย MALA 66 ราย ไม่พบความแตกต่างของพารามิเตอร์ดังกล่าวในผู้ที่รอดและเสียชีวิต (14.58 ± 1.41 vs 13.72 ± 2.56 mmol/L, $t_{calc} = 0.6286$) ตามลำดับ เมื่อพิจารณาผลในการศึกษาเหล่านี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง lactate ในเลือดกับการเสียชีวิต อาจเนื่องมาจากผู้ป่วย MALA ที่นำมาวิเคราะห์มีจำนวนน้อย ต่างจากการศึกษาของ Huang W et al.⁽⁵⁾ ที่พบความแตกต่างของระดับ lactate ในเลือดระหว่างผู้ที่รอดและเสียชีวิต ในจำนวนผู้ป่วย MALA 132 จาก 152 ราย กล่าวคือผู้ที่เสียชีวิตมีระดับ lactate ในเลือดสูงกว่าผู้ที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15.6 ± 5.9 vs 11.2 ± 5.8 mmol/L, $p=0.02$) แต่ไม่ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต

ปัจจัยต่อมาพบว่าผู้ที่มีค่า pH ในกระแสเลือดน้อยกว่า 7 มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่มี pH มากกว่าหรือเท่ากับ 7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=7.79; 95%CI 1.29-47.24; $p=0.026$) ผู้ป่วยมีค่า pH เฉลี่ยเท่ากับ 7.18 ± 0.15 (ช่วง 6.77-7.48) และพบความแตกต่างของค่า pH ระหว่างผู้ที่เสียชีวิตและรอดชีวิตอย่างมีนัย-

สำคัญทางสถิติ (7.09 ± 0.18 vs 7.22 ± 0.11 , $t = -4.10$, $p < 0.001$) คล้ายกับการศึกษาอื่นที่มีมาก่อนหน้าที่พบเพียงความแตกต่างของ pH ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตและรอดชีวิต เช่นการศึกษาของ Muioli A et al.⁽⁸⁾ ในผู้ป่วย MALA 16 ราย (6.96 vs 7.16 , $p < 0.004$), Renda F et al.⁽⁹⁾ ในผู้ป่วย MALA 59 ราย (6.79 ± 0.14 vs 7.03 ± 0.22 , $p = 0.032$) ขณะที่ Boucaud-Maitre D et al.⁽⁷⁾ ทำในผู้ป่วย MALA จำนวน 199 ราย พบเพียงความแตกต่างของระดับ pH ในเลือดระหว่างผู้ที่เสียชีวิตและรอดชีวิต (6.998 ± 0.218 vs 7.097 ± 0.247 , $p < 0.001$) ยังไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญของระดับ pH ในเลือดที่ลดลงกับการเสียชีวิตเมื่อวิเคราะห์ด้วย Multivariable logistic regression ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากคุณลักษณะประชากรในการศึกษาที่มีค่า pH เฉลี่ยที่ต่ำอยู่แล้ว (7.075 ± 0.24) ประกอบกับ pH เป็นพารามิเตอร์ที่มีช่วงการเปลี่ยนแปลงแคบ (ค่าปกติ $7.35 - 7.45$) จึงอาจทำให้ไม่เห็นความสัมพันธ์ที่ชัดเจนถึงแม้ว่าผู้ป่วย MALA ที่ถูกนำมาวิเคราะห์จะมีจำนวนมากก็ตาม และในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีค่า pH ต่ำรอดชีวิตเป็นจำนวนมาก

ผลการศึกษายังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับต่อวันและระดับ lactate ($r = -0.09$, $p = 0.38$), pH ($r = 0.06$, $p = 0.52$) และ creatinine ($r = 0.08$, $p = 0.39$) ในกระแสเลือด ต่างกับผลการศึกษาย้อนหลังนานถึง 20 ปี⁽¹¹⁾ ในผู้ป่วยจำนวน 25 ใน 36 รายที่ได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดสูงมาก เฉลี่ย 14 กรัมต่อวัน (ช่วง $3.5 - 50$ กรัม) ในจำนวนนี้มีผู้ที่เกิดภาวะ MALA 5 ราย และพบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับต่อวันกับ lactate ($r = 0.51$, $p = 0.01$) และ pH ($r = -0.70$, $p = 0.0001$) ในขณะที่ผู้ป่วยในการวิจัยครั้งนี้ได้รับขนาดยาเฉลี่ย $2,109.70 \pm 646.50$ มิลลิกรัมต่อวัน (ช่วง $500 - 3,000$ มิลลิกรัม) ขณะเดียวกันผลการศึกษาในจำนวนผู้ป่วย 132 จาก 152 ราย ผู้ป่วยได้รับขนาดยาเฉลี่ย 2124 ± 966 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยครั้งนี้ พบเพียงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับต่อวัน

และ pH ในเลือด ($r = -0.66$, $p < 0.01$)⁽⁵⁾ จากผลการศึกษาที่กล่าวมาพบว่าในทางปฏิบัติและความเป็นไปได้ในปัจจุบันตามแนวทางการรักษาได้กำหนดขนาดยาเมทฟอร์มินที่แนะนำสูงสุดไม่เกิน $2,000 - 2,550$ มิลลิกรัมต่อวัน (รูปแบบ extended release $2,000$ มิลลิกรัมต่อวัน)⁽¹²⁾ ดังนั้นการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาที่ได้รับต่อวันตามขนาดยาที่แนะนำกับพารามิเตอร์ทั้งสามชนิดจึงเป็นไปได้ยาก ทั้งนี้ขึ้นกับจำนวนกลุ่มตัวอย่างด้วยเช่นกัน การศึกษาในระยะหลังจึงมุ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดและพารามิเตอร์ดังกล่าวแทน ในประเทศไทยรวมถึงโรงพยาบาลบุรีรัมย์ยังไม่สามารถตรวจวัดระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดได้ จึงควรพัฒนาต่อยอดในการศึกษาครั้งถัดไป

ท้ายที่สุดภาวะ metformin associated lactic acidosis (MALA) จะมีความรุนแรงและแยงหากไม่ได้รับการรักษาในทันที^(8,13) ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต อัตราการเสียชีวิตจากภาวะ MALA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 จนถึง ค.ศ. 2013 พบว่าข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ (clinical trials) และฐานข้อมูลทางเภสัชระบาดวิทยามีความสอดคล้องกัน กล่าวคือ อัตราการเสียชีวิตจะสูงถึงร้อยละ 50.00 ในช่วงตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960-2000 หลังจากนั้นเป็นต้นมาถึงปัจจุบันพบว่าอัตราการเสียชีวิตทั่วโลกลดลงเหลือเพียงประมาณร้อยละ 25.00 ต่างจากการวิจัยครั้งนี้ที่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 33.33 ทั้งนี้อัตราการเสียชีวิตที่ลดลงจากอดีตไม่ได้เกิดจากการใช้ยาเมทฟอร์มินมีความปลอดภัยมากขึ้น แต่หากเป็นเพราะความก้าวหน้าทางการแพทย์ที่มีประสิทธิภาพกว่าในอดีต จึงทำให้เกิดผลลัพธ์ต่อผู้ป่วยดีขึ้น⁽¹⁴⁾

ขณะเดียวกันเมื่อพิจารณาคุณลักษณะประชากรในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่รุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตจากการทำนายสูงถึงร้อยละ 55.0 พิจารณาจาก APACHE II score เฉลี่ยเท่ากับ 29.56 ± 7.34 , SOFA score วันแรกเฉลี่ยเท่ากับ 11.78 ± 3.24 และ Glasgow coma score วันแรกเฉลี่ยเท่ากับ 7.54 ± 5.38 ตลอดจน ภาวะ acute kidney inju-

ry: KDIGO stage III จึงกล่าวได้ว่านอกจากปัจจัยภายในของผู้ป่วยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต อาทิ ระดับ lactate และ pH ในเลือดแล้ว วิธีหรือรูปแบบการให้การรักษาดังกล่าวเป็นปัจจัยภายนอกที่มีผลอย่างยิ่งต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะ MALA ผลการศึกษาที่ผ่านมาแนะนำวิธีการให้การรักษาผู้ป่วยภาวะ MALA ด้วยการบำบัดทดแทนไต^(8,10,15) สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁶⁾ ล่าสุดแนวทางการรักษาภาวะพิษจากยาเมทฟอร์มิน⁽¹⁷⁾ แนะนำการทำ extracorporeal treatment เช่น hemodialysis หรือ continuous renal replacement therapy (CRRT) ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงจากภาวะดังกล่าว เนื่องจากสามารถกำจัดยาออกจากร่างกายได้เร็ว และช่วยปรับระดับภาวะไตวายเฉียบพลัน อีกทั้งยังสามารถทำนายผลได้แม่นยำ โดยมีหลักพิจารณา ดังนี้ เริ่มเมื่อระดับ lactate >20 mmol/L หรือ pH <7 หรือเมื่อการให้ bicarbonate รวมถึงการรักษาแบบปรับระดับประคองไม่ได้ผล (1D) ในขณะเดียวกันคำแนะนำที่มีระดับความเชื่อมั่นรองลงมาแนะนำให้เริ่มเมื่อระดับ lactate 15–20 mmol/L หรือ pH 7.0–7.1 (2D) เมื่อพิจารณาพบว่าในการศึกษาครั้งนี้มีสัดส่วนผู้ป่วย MALA ที่ได้รับ extracorporeal treatment สูงถึงร้อยละ 70.38 อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบปรับระดับประคองมีแนวโน้มของการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ extracorporeal treatment (16 [ร้อยละ 50.0] vs 20 [ร้อยละ 26.32], $\chi^2=4.668$, $p=0.031$) อย่างไรก็ตามเมื่อนำเข้าวิเคราะห์ด้วยสมการ logistic regression ยังไม่พบความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิต

สำหรับการศึกษานี้มีระยะเวลาตั้งแต่แรกรับกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตเฉลี่ยเท่ากับ 12.40±14.11 ชั่วโมง และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 72.37 ได้รับการบำบัดทดแทนไตทันภายใน 12 ชั่วโมง ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อวิเคราะห์ด้วย binary logistic regression พบแนวโน้มผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ MALA ที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกรับกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 12 ชั่วโมง มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรก

รับกระทั่งได้รับการบำบัดทดแทนไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 ชั่วโมงถึง 4.91 เท่า (OR=4.91; 95%CI 1.01–23.66; $p=0.047$) ซึ่งยังไม่พบรายงานความสัมพันธ์ดังกล่าวในการศึกษาใดมาก่อน การศึกษาที่ผ่านมาพบเพียงรายงานระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่แรกรับกระทั่งได้รับบำบัดทดแทนไตเท่ากับ 9.04±6.86 ชั่วโมง ช่วง 0.2–27 ชั่วโมง⁽¹⁰⁾ เมื่อพิจารณาข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเวลาที่ควรเริ่มการบำบัดทดแทนไตอย่างละเอียด ตามแนวทางการรักษาพิษจากยาเมทฟอร์มินนั้น ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนตลอดจนแนวทางการรักษาของ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) ให้คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ควรเริ่มเมื่อมีข้อบ่งชี้ ได้แก่ ภาวะ Intractable volume overload (AKI รุนแรง) ภาวะ intractable hyperkalemia (K >7mEq) ภาวะ intractable acidosis (pH 6.9–7.2 และภาวะ Uremia (Uremic encephalopathy) เป็นต้น เวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการบำบัดทดแทนไตให้พิจารณาระหว่างประโยชน์ดังกล่าวข้างต้นและความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ ซึ่งอาจทำให้ไตฟื้นตัวช้าลง การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และการเสียเลือด ผลจากการศึกษาครั้งนี้ถือเป็นข้อมูลพิจารณาแก่แพทย์ในการตัดสินใจให้การรักษาแก่ผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ MALA นอกจากความรวดเร็วในการตัดสินใจวางแผนการรักษาของแพทย์แล้ว ในการศึกษาครั้งนี้พบความล่าช้าในการส่งต่อผู้ป่วยจากโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งมีผลทำให้มีความรุนแรงของภาวะ MALA มากขึ้น โดยพบผู้ป่วยที่มีภาวะ MALA รุนแรงตั้งแต่แรกรับแผนฉุกเฉินและบางรายเสียชีวิตขณะเริ่มให้การรักษาก็ได้ไม่นาน จึงควรตระหนักและเฝ้าระวังในการให้การรักษารักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่มาด้วยภาวะ MALA โดยพิจารณาปัจจัยเสี่ยงเรื่องระดับ pH และ lactate ในกระแสเลือด โดยเฉพาะกรณีที่ต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีบำบัดทดแทนไต เพื่อลดความล่าช้าในการประเมินและวางแผนการรักษาตลอดจนการส่งต่อผู้ป่วย อันจะนำไปสู่การเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ในครั้งถัดไปควรศึกษา

เพิ่มเติมโดยกำหนดการศึกษาแบบติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้า และมีกลุ่มเปรียบเทียบ รวมถึงพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเมทฟอร์มินในเลือดและค่าพารามิเตอร์ทั้งสามชนิด ทีมสาขาวิชาชีพควรกำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ MALA และสร้างเครื่องมือในการปฏิบัติงานร่วมกัน จัดอบรมหรือประชุมเชิงวิชาการเพื่อให้ความรู้และสร้างความเข้าใจที่ถูกต้องในการวินิจฉัย ให้การรักษา ติดตาม ตลอดจนส่งต่อผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่มาด้วยภาวะ MALA แก่โรงพยาบาลแม่ข่ายร่วมกับโรงพยาบาลชุมชน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณนายแพทย์จัญญ ทองทับ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ที่สนับสนุนการพัฒนาศักยภาพของบุคลากร และส่งเสริมให้มีโครงการอบรมเชิงปฏิบัติการ “การพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย” เกสซ์กรชัยสิทธิ์ วรรณโพธิ์กลาง หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรมที่สนับสนุนการฝึกอบรมงานวิจัยครั้งนี้ เครือข่ายเภสัชกรหน่วยบริการปฐมภูมิ เกสซ์กรโรงพยาบาลชุมชนในเขตจังหวัดบุรีรัมย์และนครราชสีมาทุกท่านที่กรุณาเอื้อเพื่อข้อมูลผู้ป่วย และขอบคุณ ดร. สมหมาย คชนาม และอาจารย์สำราญ อนุเวช วิทยากรผู้สอนงานวิจัยครั้งนี้ จนสำเร็จ ลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Arroyo D, Melero R, Panizo N, Goicoechea M, Rodríguez-Benítez P, Vinuesa SG, et al. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *Int J Nephrol* 2011;2011:749653.
2. Wen YK. Impact of acute kidney injury on metformin-associated lactic acidosis. *Int Urol Nephrol* 2009;41:967-72.
3. Klachko D, Whaley-Connell A. Use of metformin in patients with Kidney and cardiovascular diseases. *Cardiorenal Med* 2011;1:87-95.
4. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380-3.
5. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Adverse event notifications implicating metformin with lactic acidosis in Australia. *J Diabetes Complications* 2015;29:1261-5.
6. Cochran WG. *Sampling techniques* 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1977.
7. Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, Altman JJ, Bouhanick B, Doucet J, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. *Diabet Med* 2016;33:1536-43.
8. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol* 2016;29:783-9.
9. Renda F, Mura P, Finco G, Ferrazin F, Pani L, Landoni G. Metformin-associated lactic acidosis requiring hospitalization. A national 10 year survey and a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 1):45-9.
10. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol* 2014;52:129-35.
11. McNamara K, Isbister GK. Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. *Intern Med J* 2015;45:402-8.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S1-87.
13. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
14. Kajbaf, F, Lalau, JD: Mortality rate in so-called “metformin associated lactic acidosis”: a review of the data

- since 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23: 1123-27.
15. Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SI, Lee JM, Hong S, et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome. *Endocrinol Metab* 2015;30:78-83.
16. Doenyas-Barak K, Beberashvili I, Marcus R, Efrati S. Lactic acidosis and severe septic shock in metformin users: a cohort study. *Crit Care* 2016;20:10.
17. 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 treatment in poisoning workgroup. *Critical Care Medicine* 2015;43:1716-30.

Abstract: Risk Factors Related to Mortality of Metformin Associated Lactic Acidosis in Patients with type 2 Diabetes Mellitus of Buriram Hospital, Thailand

Wilasinee Siangtrong, Pharm.D.*; Boonsong Iamrerksiri, M.D.; Patcharee Yimrattanabowon, M.D., FRCAT.***; Narin Chindavech, M.D., M.Sc.****; Jinda Prajonsan, B.Pharm.*; Unchana Kumpila, Pharm.D.***

** Department of Inpatient Pharmacy; ** Department of Internal Medicine; *** Education and Human Resource Department; **** Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Buriram Hospital, Buriram Province, Thailand*

Journal of Health Science 2019;28:1066-76.

Currently metformin is the first-line oral medication recommended for type 2 Diabetes mellitus. However, although metformin is effective, it is also associated with an increased risk of lactic acidosis, a rare but potentially life-threatening adverse effect leading to high mortality rates of 25-50% around the world. In 2012-2017, more than 140 cases of metformin associated lactic acidosis (MALA) were reported in Buriram hospital. This study aimed to evaluate the mortality rate of MALA, the risk factors relate to mortality of MALA, and correlation between prescribed daily doses of metformin with lactate, pH and serum creatinine. It was conducted as a cross sectional study. All cases of MALA (lactate >5 mmol/L and pH<7.35) admitted to Buriram hospital between October 2012 and September 2017 were included. Data were collected by the retrospective medical record review; and were analyzed by using multivariable logistic regression and Spearman correlation. A total of 108 cases of MALA were included in this study. The overall mortality rate was 33.33%. Risk factors related to mortality of MALA were significantly associated with lactate >10mmol/L (OR=7.00; 95%CI=1.90-25.69; p=0.003), pH <7 (OR=7.79; 95%CI=1.29-47.24; p=0.026) and time to dialysis >12 hours (OR=4.91; 95%CI=1.01-23.66; p=0.047). Prescribed daily doses of metformin was not significantly correlated with lactate (r=-0.09, p=0.38), creatinine (r=0.08, p=0.39) and pH (r=0.06, p=0.52). In summary, This study can help Clinicians assess the patient's severity of symptoms and provide appropriate interventions to reduce mortality in Type 2 diabetes mellitus patients with MALA.

Keywords: metformin, lactic acidosis, type 2 diabetes mellitus, metformin associated lactic acidosis (MALA)