

อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับ Metformin-associated lactic acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

นภาพรรณ ทะนันชัย ภ.บ. (เภสัชกรรมคลินิก)¹, สุกฤษฎี กาญจนสุระกิจ ภ.บ. (เภสัชกรรมคลินิก)²

พิมพ์ชนก วงษ์พิมพ์³, สุรดา อยู่ศิริ⁴

รับบทความ: 5 มิถุนายน 2568

ปรับแก้บทความ: 19 สิงหาคม 2568

ตอบรับบทความ: 15 กันยายน 2568

บทคัดย่อ

- บทนำ :** Metformin เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ถึงแม้จะปลอดภัยแต่เสี่ยงต่อภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก (Metformin-associated lactic acidosis) (MALA) ซึ่งพบได้น้อยแต่รุนแรง ความรู้ความเข้าใจอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของ MALA ในผู้ป่วยที่ใช้ Metformin มีความสำคัญเพื่อหาแนวทางการใช้ยาอย่างเหมาะสมและป้องกันการเกิด MALA
- วัตถุประสงค์ :** ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับ MALA ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
- วิธีการศึกษา:** การศึกษาแบบผู้ป่วย-กลุ่มควบคุมย้อนหลัง (retrospective case-control study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ Metformin และได้รับการวินิจฉัยภาวะกรดแลคติกในเลือดสูง ในโรงพยาบาลแพร่ ระหว่าง 1 มกราคม 2563-30 มิถุนายน 2566
- ผลการศึกษา:** อัตราการเกิด MALA จากการใช้ Metformin ร้อยละ 0.35 (350 ต่อ 100,000 ราย) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมีความเสี่ยงสูงขึ้น ได้แก่ โรคตับ (AOR=4.53; 95%CI=1.81-11.81), หัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (AOR=5.26; 95%CI=3.24-8.55), และปอดอุดกั้นเรื้อรัง (AOR=5.06; 95%CI=1.53-16.67) eGFR<60 mL/min/1.73m² เพิ่มความเสี่ยง 4.08 เท่า และ eGFR<45 mL/min/1.73m² เพิ่ม 8.60 เท่า ผู้ป่วย MALA ที่มีภาวะติดเชื้อในปอดเสี่ยงเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 3.33 เท่า ระดับ Lactate ≥10 mmol/L เพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิต 3.06 เท่า
- สรุป:** อุบัติการณ์การเกิด MALA ในโรงพยาบาลแพร่ 350 รายต่อประชากร 100,000 ราย การติดตามผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ Metformin และมีโรคประจำตัวหรือการทำงานของไตบกพร่อง ระดับ Lactate สูง และ eGFR ต่ำอย่างต่อเนื่อง รวมถึงปรับการใช้ยาให้เหมาะสม จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก MALA
- คำสำคัญ:** Metformin, ภาวะกรดแลคติกที่สัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน, โรคเบาหวานชนิดที่ 2, อุบัติการณ์, ปัจจัยเสี่ยง

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแพร่, ²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

³คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, ⁴คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

The Incidence and Associated Factors of Metformin-associated Lactic Acidosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Napapan Tananchai (B.Pharm)¹, Sukrit Kanchanasurakit (B.Pharm)²

Pimchanok Wongpimpa³, Surada Yusiri⁴

Received: June 5, 2025

Revised: August 19, 2025

Accepted: September 15, 2025

Abstract

Background: Metformin is the first-line treatment for type 2 diabetes. Although generally safe, it carries a risk of metformin-associated lactic acidosis (MALA), a rare but serious condition. Understanding the incidence and risk factors of MALA in patients using Metformin are vital to establish appropriate medication guidelines and to prevent MALA

Objective: To examine the incidence and factors associated with MALA in patients with type 2 diabetes

Study design: A retrospective case-control study on patients with type 2 diabetes receiving Metformin and diagnosed with lactic acidosis at Phrae Hospital from January 1, 2020, to June 30, 2023

Results: The incidence of MALA from Metformin use was 0.35 (350 per 100,000 cases). Patients with underlying diseases had a higher risk of MALA, including liver disease (AOR=4.53;95%CI=1.81-11.81), chronic heart failure (AOR=5.26;95%CI=3.24-8.55), and chronic obstructive pulmonary disease (AOR=5.06;95%CI=1.53-16.67). eGFR < 60 mL/min/1.73m² increased the risk by 4.08 times, while eGFR < 45 mL/min/1.73m² raised it by 8.60 times. MALA patients with pneumonia had a 3.33 times higher risk of death, and lactate levels ≥10 mmol/L increased the mortality risk by 3.06 times

Conclusion: The incidence of MALA in Phrae hospital is 350 cases per 100,000 population. Regular monitoring of diabetic patients taking metformin with underlying diseases or impaired kidney function have a higher risk of MALA. Lactate levels and eGFR, along with appropriate dosage adjustments, can help reduce the risk of MALA-related mortality

Keywords: Metformin, Metformin-associated lactic acidosis (MALA), Type 2 diabetes, Incidence, Risk factor

¹Department of Pharmacy Phrae Hospital, ²Faculty of Pharmacy, Phayao University,

³Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, ⁴Faculty of Pharmacy, Siam University

บทนำ

Metformin เป็นยาในกลุ่ม biguanide จัดเป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีข้อห้ามใช้ ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2566⁽¹⁸⁾ ซึ่งมีข้อบ่งใช้สำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยลดการสังเคราะห์กลูโคสจากตับ จากการออกฤทธิ์กระตุ้น AMP-activated protein kinase รวมถึงทำมีผลให้ระดับน้ำตาลขณะอดอาหารลดลงและเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานของอินซูลินในการควบคุมน้ำตาลในเลือด ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่ดีในเรื่องความปลอดภัยจากการลดอัตราการเสียชีวิตของโรคหัวใจและหลอดเลือดเทียบกับการใช้ยาในกลุ่ม sulfonylurea และสามารถลดระดับ HbA1c ได้ใกล้เคียงกันในการรักษารูปแบบยาเดี่ยวและร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มอื่น ๆ⁽¹⁾ ถึงแม้ว่ายา Metformin จะสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดในการรักษาโรคเบาหวาน แต่ผู้ป่วยโรคเบาหวานบางรายอาจไม่ได้รับการรักษาด้วยยา metformin เนื่องจากการที่มีความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกในเลือดสูง (lactic acidosis) โดยกลไกในการเพิ่มระดับแลคเตทในเลือดที่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาในการยับยั้งการหายใจระดับเซลล์ของไมโทคอนเดรีย โดยส่วนใหญ่กระบวนการเหล่านี้จะเกิดขึ้นบริเวณตับ และจากการที่ metformin ขับออกทางไตร้อยละ 90 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง โดยเฉพาะผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ส่งผลให้มีระดับยา metformin ในเลือดสูงขึ้น 2-4 เท่า รวมถึงสาเหตุของการเกิดภาวะที่ส่งผลให้มีการยับยั้งการสร้างหรือการกำจัดแลคเตทได้น้อยลง เช่น ตับแข็ง การติดเชื้อ หรือการลดการไหลเวียนของเลือด ในการปฏิบัติทางคลินิกพบอุบัติการณ์การเกิด metformin-associated lactic acidosis (MALA) ต่ำกว่า 10 ราย ต่อผู้ป่วย 100,000 รายต่อปี⁽²⁾ โดยพบอุบัติการณ์ 3-6 ราย ในผู้ป่วย 100,000 รายต่อปี^(3,4) แต่เมื่อพิจารณาถึงความรุนแรงที่เกิดขึ้นส่งผลให้มีอัตราการการเสียชีวิตมากถึงร้อยละ 30-50⁽⁴⁾ มีรายงานการเกิดภาวะ MALA

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีข้อบ่งใช้ด้วย metformin ในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ จำนวน 108 ราย พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 33.33 โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับที่มี lactate ในเลือดมากกว่า 10 mmol/L (OR=7.00; 95%CI=1.90-25.69; p=0.003) มีระดับ pH ในเลือดน้อยกว่า 7 (OR=7.79; 95%CI=1.29-47.24; p=0.026) และผู้ป่วยที่มีระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มกระทั่งได้รับการบำบัดแทน ไตมากกว่า 12 ชั่วโมง (OR=4.91; 95%CI=1.01-23.660; p=0.047)⁽⁶⁾ สอดคล้องกับการศึกษาย้อนหลังของโรงพยาบาลเสียงทรายประจักษ์นครราชสีมาในผู้ป่วยที่ได้รับ metformin ระยะเวลา 3 ปี จำนวน 6,083 ราย พบการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin จำนวน 53 ราย (ร้อยละ 0.87) โดยพบการเสียชีวิตจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 11.32)⁽⁷⁾

อย่างไรก็ตามองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration: FDA) ได้มีข้อห้ามใช้ metformin ในผู้ที่ไตวายเรื้อรังระยะที่ 4-5 (eGFR<30 mL/min/1.73 m²) เพื่อลดการมีระดับยา metformin ในเลือดที่สูงและการเกิด MALA ดังนั้นจึงควรปรับขนาดยาตามการทำงานของไตตามแนวทางปฏิบัติทางคลินิกโรคไต (Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO)⁽¹⁷⁾ ด้วย และเนื่องจากโรงพยาบาลแพร่ยังไม่เคยมีการศึกษาเรื่อง MALA ดังนั้นจึงมีการสำรวจอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับ MALA ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อนำข้อมูลมาประยุกต์ใช้ในการวางแผนในการดูแลและติดตามผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา metformin ได้อย่างเหมาะสม ป้องกันการเกิด MALA ลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน และการเสียชีวิตจากภาวะ MALA

การศึกษาค้นคว้านี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Metformin-associated lactic acidosis (MALA) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบผู้ป่วย-กลุ่มควบคุมย้อนหลัง (retrospective case-control study) โดยรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติได้รับยา metformin ในโรงพยาบาลแพร่ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2563 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา: ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเบาหวานและได้รับยา metformin

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา: ผู้ป่วยที่เวชระเบียนไม่สมบูรณ์

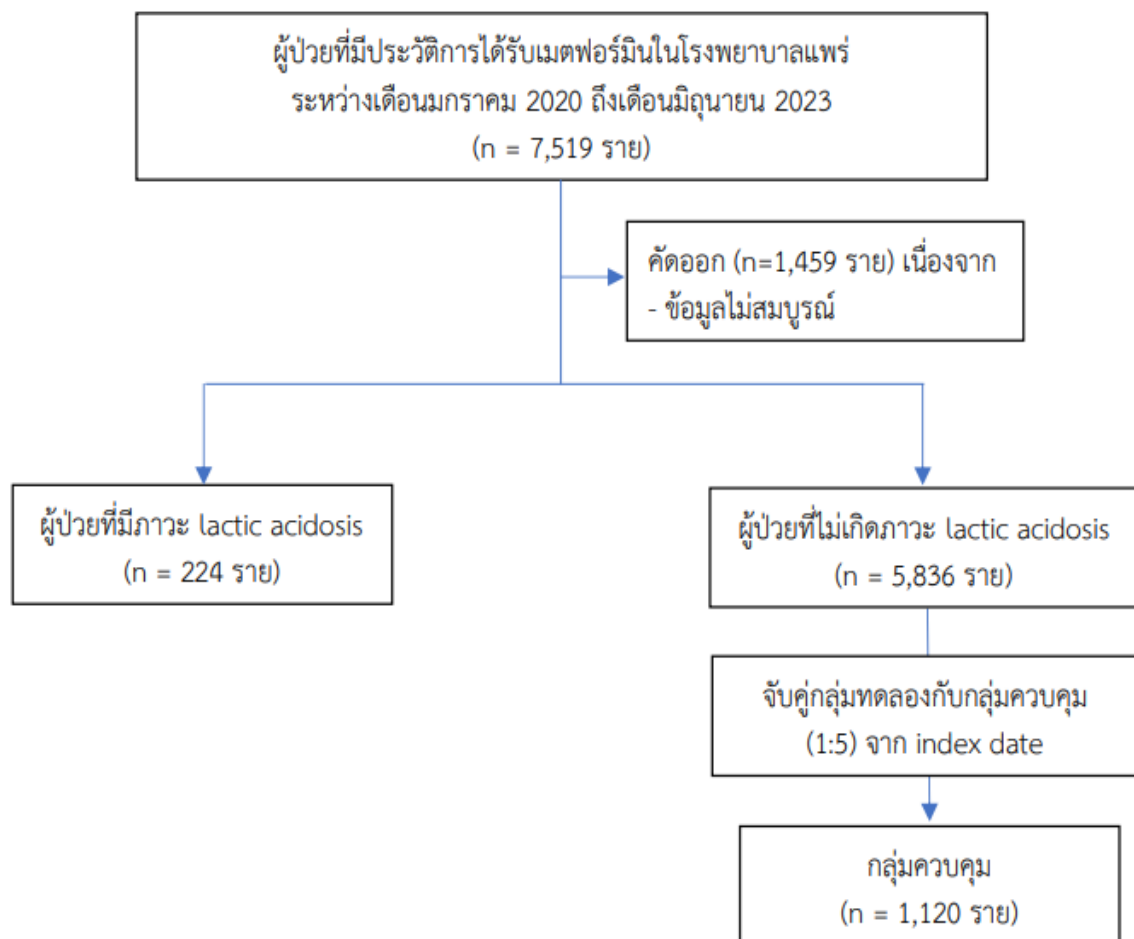
เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ lactic acidosis⁽⁶⁾:

1. มีภาวะ metabolic acidosis (arterial blood gas pH<7.35)

2. มีการเพิ่มขึ้นของ plasma lactate > 5.5 mmol/L

กลุ่มเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแพร่ และได้รับการวินิจฉัยเกิดภาวะ lactic acidosis และทำการคัดเข้าของกลุ่มควบคุมจากกลุ่มที่ผู้ป่วยที่เริ่มยา metformin ในช่วงเวลาเดียวกันกับผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมาย แต่ไม่เกิดภาวะ lactic acidosis โดยทำการจับคู่กลุ่มเป้าหมายและกลุ่มควบคุม คิดเป็นอัตราส่วน 1:5 เพื่อนำมาวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ Metformin-associated lactic acidosis (MALA)

แผนภาพแสดงการคัดเข้าของกลุ่มตัวอย่าง



การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA version 14.0 การวิเคราะห์เชิงพรรณนา ข้อมูลที่เป็นตัวแปรจัดกลุ่ม (Categorical Variables) จะแสดงผลเป็นร้อยละ (%) ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) ที่มีค่าการกระจายแบบปกติ จะใช้สถิติ independent t-test แสดงผลเป็น Mean±SD และสำหรับค่าตัวแปรต่อเนื่องที่มีค่าการกระจายแบบไม่ปกติ จะใช้สถิติ Mann Whitney-U ซึ่งแสดงผลเป็น ค่ามัธยฐาน (Median) (IQR) ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด (Min-Max) และใช้ Fisher's exact test ในการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงจำแนก เพื่อดูความแตกต่างระหว่างกลุ่ม

สำหรับการวิเคราะห์เชิงอนุมานปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA และปัจจัยเสี่ยงในการเสียชีวิต ใช้สถิติ logistic regression โดยใช้ univariable analysis ในการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยแบบตัวแปรเดียว นำเสนอด้วยค่า Crude OR (95%CI) และใช้ multivariable analysis ในการวิเคราะห์ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยแบบพหุตัวแปร โดย

เลือกตัวแปรจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.05 และนำเสนอด้วยค่า Adjusted OR (95%CI)

พหุศาสตร์สหวิทยาการและการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านคณะกรรมการพหุศาสตร์สหวิทยาการและการวิจัยโรงพยาบาลแพร่ เลขที่ 023/2568 ลงวันที่ 25 ธันวาคม พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา

จากการติดตามข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติการได้รับยา metformin ในโรงพยาบาลแพร่ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2563-เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566 จำนวน 64,759 ราย พบผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติการได้รับยา metformin และเข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลแพร่ด้วยภาวะการเกิด MALA จำนวน 224 ราย (ร้อยละ 0.35) โดยพบอุบัติการณ์ในแต่ละปี ดังนี้ ปี 2563 ร้อยละ 0.26, ปี 2564 ร้อยละ 0.25, ปี 2565 ร้อยละ 0.41 และ ปี 2566 ร้อยละ 0.47 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่มีภาวะกรดแลคติกที่สัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน

ปี	จำนวนผู้ป่วยที่ได้ยาเมทฟอร์มิน (คน)	MALA	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)	เสียชีวิตจาก MALA(คน)	อัตราการตาย (ร้อยละ)
2563	16,107	42	0.26	11	26.19
2564	16,643	42	0.25	15	35.71
2565	16,974	70	0.41	24	34.29
2566	15,035	70	0.47	26	37.14
รวม (ราย)	64,759	224	0.35	76	33.33

การศึกษาเพื่อวิเคราะห์ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยจำนวน 1,344 ราย พบผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin และเกิด lactic acidosis จำนวน 224 ราย เมื่อพิจารณาความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุม พบว่า ทั้งอายุ และเพศ ไม่แตกต่างกัน ($p=0.077$, 0.057) ในด้านโรคประจำตัว พบว่า

กลุ่มผู้ป่วย เป็นโรคตับ, โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และโรคไตในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) อย่างไรก็ตามในโรคความดันโลหิตสูงพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน ($p=0.698$) ในด้านยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่ากลุ่ม

ผู้ป่วยใช้ยาขับปัสสาวะและยา Aspirin มากกว่ากลุ่มควบคุมและพบการใช้ NSAIDs น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ($p<0.05$) อัตราการกรองที่ไต (eGFR) ในกลุ่มผู้ป่วย น้อยกว่าในกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) ค่าเฉลี่ยระดับครีเอตินินในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) ส่วนใหญ่ขนาดยา metformin ที่ได้รับ

ต่อวันยา $\geq 1,000$ mg ($p=0.027$) ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในกลุ่มผู้ป่วย มากกว่ากลุ่มควบคุม ($p<0.001$) อย่างมีนัยสำคัญ ประวัติการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่า กลุ่มผู้ป่วย มีประวัติการผ่าตัดใน 3 เดือนก่อนหน้าในสัดส่วนสูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p=0.001$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปเบื้องต้นของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่มีภาวะกรดแลคติกที่สัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มตัวอย่าง (n=1,344)	กลุ่มผู้ป่วย (n=224)	กลุ่มควบคุม (n=1,120)	p-value
อายุ (ปี)				
ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	62.10±11.39	64.46±10.79	61.62±11.46	<0.001
<65	745 (55.43)	112 (50.00)	633 (56.52)	0.077
≥65	599 (44.57)	112 (50.00)	487 (43.48)	
เพศ				
ชาย	635 (47.25)	119 (53.12)	516 (46.07)	0.057
หญิง	709 (52.75)	105 (46.88)	604 (53.93)	
โรคประจำตัว				
โรคตับ	42 (3.12)	21 (1.88)	21 (1.88)	<0.001
โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	150 (11.16)	75 (33.48)	75 (6.70)	<0.001
โรคความดันโลหิตสูง	901 (67.04)	147 (65.62)	754 (67.32)	0.698
โรคไขมันในเลือดสูง	696 (51.79)	134 (59.82)	562 (50.18)	<0.001
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	23 (1.71)	12 (5.36)	11 (0.98)	<0.001
ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล				
ยาขับปัสสาวะ	429 (31.92)	104 (46.43)	325 (29.02)	<0.001
ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs	932 (69.35)	155 (69.20)	777 (69.38)	1.000
ยา NSAIDs	42 (3.12)	2 (0.89)	40 (3.57)	0.034
ยา Aspirin	458 (34.08)	96 (42.86)	362 (32.32)	0.003
อัตราการกรองที่ไต (eGFR) (mL/min/1.73m ²)				
ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	75.44±30.69	37.51±32.9	83.14±23.70	
<60	357 (27.25)	167 (75.57)	190 (17.45)	<0.001
≥60	953 (72.75)	54 (24.43)	899 (82.55)	<0.001
<45	208 (15.88)	138 (62.44)	70 (6.43)	<0.001
≥45	1,102 (84.12)	83 (37.56)	1,019 (93.57)	<0.001

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปเบื้องต้นของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่มีภาวะกรดแลคติกที่สัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มตัวอย่าง (n=1,344)	กลุ่มผู้ป่วย (n=224)	กลุ่มควบคุม (n=1,120)	p-value
ขนาดยา metformin ที่ได้รับต่อวัน (mg)	492 (36.61)	177 (79.02)	315 (28.12)	<0.001
<1,000	237 (17.63)	28 (12.50)	209 (18.66)	0.027
≥1,000	1,107 (82.37)	196 (87.50)	911 (81.34)	
ประวัติทางสังคม				
มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	61 (4.54)	31 (13.84)	30 (2.68)	<0.001
ประวัติการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล				
มีประวัติการผ่าตัดใน 3 เดือนที่ผ่านมา	291(21.65)	69 (30.80)	222 (19.82)	0.001

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด MALA

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ต่อการเกิด MALA โดย Multivariate analysis พบว่า ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมีโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรค ดังนี้ โรคตับ 4.53 เท่า (AOR=4.53, 95%CI=1.81-11.38, p=0.001) โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง 5.26 เท่า (AOR=5.26, 95%CI=3.24-8.55, p<0.001) และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 5.06 เท่า (AOR=5.06, 95%CI=1.53-16.67, p=0.008) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 60 mL/min/1.73m² มีโอกาสเกิด MALA 4.08 เท่า (AOR=4.08, 95%CI=2.37-7.02, p<0.001) หากมี eGFR น้อยกว่า 45 mL/min/1.73m² มีโอกาสเกิด MALA สูงถึง 8.60 เท่า (AOR=8.60, 95%CI=4.96-14.93, p<0.001) ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin มากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน มีโอกาสเกิด MALA เป็น 2.00 เท่าของการที่ได้รับยา metformin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน (AOR=2.00, 95%CI=1.17-3.44, p=0.012) และพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ เพิ่มโอกาสเกิด MALA มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติมากถึง 7.33 เท่า (AOR=7.33, 95%CI=3.50-15.37, p<0.001) (ตารางที่ 3)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต

การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เกิด MALA พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญเพียง 2 ปัจจัย คือ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในปอดเป็นภาวะร่วมขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต 3.33 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่มียาภาวะนี้ (AOR=3.33, 95%CI 1.72-6.45, p<0.001) และการมีระดับ lactate มากกว่าหรือเท่ากับ 10 mmol/L เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต 3.06 เท่า (AOR=3.06, 95%CI 1.56-5.98, p=0.001) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด metformin - associated lactic acidosis

ปัจจัย	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Crude OR	95%CI	p-value	Adjusted OR	95%CI	p-value
อายุ (ปี)						
<65	1.00	Reference				
≥65	1.29	0.98-1.73	0.74			
เพศ						
ชาย	1.00	Reference				
หญิง	0.75	0.57-1.00	0.054			
โรคประจำตัว						
โรคตับ	5.41	2.90-10.10	<0.001	4.53	1.81-11.38	0.001
โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	7.01	4.88-10.08	<0.001	5.26	3.24-8.55	<0.001
โรคความดันโลหิตสูง	0.93	0.68-1.25	0.622			
โรคไขมันในเลือดสูง	1.48	1.10-1.98	0.009			
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	5.71	2.49-13.10	<0.001	5.06	1.53-16.67	0.008
ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล						
ยาขับปัสสาวะ	2.12	1.58-2.84	<0.001			
ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs	0.99	0.73-1.35	0.958			
ยา NSAIDs	0.71	0.09-5.82	0.752			
ยา Aspirin	1.57	1.17-2.10	0.003			
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ						
อัตราการกรองของไต(eGFR) (ml/min/1.73m ²)						
≥60	1.00	Reference				
<60	14.63	10.37-20.64	<0.001	4.08	2.37-7.02	<0.001
≥45	1.00	Reference				
<45	24.20	16.81-34.84	<0.001	8.06	4.96-14.93	<0.001
ระดับครีเอตินินในเลือด (mg/dl)						
< 1.00	1.00	Reference				
≥ 1.00	9.62	6.80-13.62	<0.001			
ขนาดยาที่ metformin ที่ได้รับต่อวัน (mg)						
<1,000	1.00	Reference				
≥1,000	1.61	1.05-2.45	0.028	2.00	1.17-3.44	0.012
ประวัติทางสังคม						
มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	5.84	3.45-9.86	<0.001	7.33	3.50-15.37	<0.001
ประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล						
มีประวัติการผ่าตัดใน 3 เดือนที่ผ่านมา	1.80	1.31-2.48	<0.001			

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่เกิด MALA

ปัจจัย	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Crude OR	95% CI	p-value	Adjusted OR	95%CI	p-value
อายุ (ปี)						
<65	1.00					
≥65 ปี	2.07	1.18-3.64	0.012			
เพศ						
ชาย	1.00					
หญิง	1.12	0.64-1.94	0.697			
โรคประจำตัว						
โรคตับ	1.22	0.48-3.09	0.672			
โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	1.25	0.70-2.24	0.445			
โรคความดันโลหิตสูง	1.21	0.67-2.17	0.528			
โรคไขมันในเลือดสูง	1.11	0.63-1.95	0.730			
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	1.05	0.59-1.84	0.877			
ภาวะร่วมขณะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล						
ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด	1.44	0.82-2.53	0.207			
ภาวะช็อค	1.49	0.85-2.61	0.162			
การติดเชื้อที่ผิวหนัง						
ปอดอักเสบ	2.91	1.56-5.43	0.001	3.33	1.72-6.45	<0.001
ภาวะหายใจลำบาก						
ภาวะไตวายเฉียบพลัน	0.58	0.33-1.02	0.059			
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง						
ภาวะมีน้ำในช่องท้อง	2.03	0.77-5.35	0.152			
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ						
อัตราการกรองของไต (eGFR)						
(ml/min/1.73m ²)						
≥45	1.00	Reference				
<45	1.07	0.60-1.91	0.816			
ระดับครีเอตินินในเลือด (mg/dl)						
< 1	1.00	Reference				
≥ 1	0.32	0.11-0.96	0.042			
ระดับ pH						
≥7	1.00	Reference				
<7	1.31	0.72-2.39	0.377			
ระดับ lactate (mmol/L)						
<10	1.00	Reference				
≥10	2.38	1.28-4.44	0.006	3.06	1.56-5.98	0.001
การรักษาที่ได้รับ						
การบำบัดทดแทนไต	0.15	0.02-1.18	0.072			

วิจารณ์

จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด Metformin-associated lactic acidosis (MALA) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลแพร่ พบว่าอัตราการเกิด MALA จากการใช้ยา metformin อยู่ที่ร้อยละ 0.35 คิดเป็น 350 รายต่อ 100,000 รายต่อการได้รับยา ซึ่งสูงกว่าการศึกษาจากต่างประเทศที่พบอุบัติการณ์ตั้งแต่ 0-138 รายต่อ 100,000 รายที่มีการใช้ยา⁽⁵⁾ แต่ต่ำกว่าการศึกษาของโรงพยาบาลเชียงใหม่ประชานุเคราะห์ที่พบอุบัติการณ์การเกิด MALA ร้อยละ 0.87⁽⁷⁾ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากความแตกต่างด้านประชากรผู้ป่วย แนวทางในการคัดกรองและติดตามการใช้ยา metformin ในผู้ป่วย เกณฑ์ในการวินิจฉัย MALA วิธีการเก็บและการวิเคราะห์ข้อมูลที่แตกต่างกัน ส่งผลให้อุบัติการณ์การเกิด MALA ที่แตกต่างกัน

จากการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิด MALA จำนวนทั้งสิ้น 224 ราย ส่วนใหญ่มีโรคร่วมเป็นโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 65.62) โรคไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 59.82) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วยโรงพยาบาลนารอง⁽⁸⁾ ที่พบโรคร่วมในผู้ป่วยที่เกิด MALA ส่วนมาก คือ ไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 77.55) และความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 65.13) ตามลำดับ ในส่วนของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (ร้อยละ 1.71) โรคตับ (ร้อยละ 3.12) และโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (ร้อยละ 11.16) พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lepelley และคณะ⁽⁹⁾

เมื่อพิจารณาปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MALA ได้แก่ การมีโรคประจำตัว เช่น โรคตับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลนครพนม⁽¹⁰⁾ เนื่องจากการทำงานตับที่ลดลงทำให้ไม่สามารถนำเอา lactate ไปสร้างน้ำตาลได้ (gluconeogenesis) ทำให้เกิดการสะสมของ lactate ร่วมกับผลของยา metformin ที่ ออกฤทธิ์เปลี่ยนน้ำตาลเป็น lactate และลดการสร้าง น้ำตาลจาก lactate ที่ลำไส้และที่ตับ ยิ่งทำให้มีการสะสม

ของ lactate เพิ่มขึ้นอย่างมาก โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง⁽¹¹⁾ อาจนำไปสู่ anaerobic metabolism ทำให้มีการสร้าง lactate เพิ่มขึ้นได้⁽¹²⁾ เช่นเดียวกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจะทำให้เกิดภาวะ hypoxemia เพิ่มการคั่งของ lactate มากขึ้น⁽¹³⁾ ภาวะไตเสื่อมในผู้ป่วยที่มี eGFR < 60 ml/min/1.73m² มีความเสี่ยงในการเกิด MALA สูงถึง 4.08 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Alvarez และคณะ⁽¹⁶⁾ และยังมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอีกในผู้ป่วยที่มี eGFR < 45 ml/min/1.73m² ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิด MALA สูงถึง 8.6 เท่า นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์เพิ่มโอกาสการเกิด MALA ถึง 7.33 เท่า รวมถึงการใช้ยา metformin ขนาดสูง (>1,000 mg/day) ซึ่งสะท้อนถึงความเสี่ยงในการประเมินปัจจัยเสี่ยงอย่างละเอียด ก่อนการใช้ยา metformin

ในด้านการเสียชีวิต อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เกิด MALA เฉลี่ยร้อยละ 33.33 สอดคล้องกับงานวิจัยของต่างประเทศและในประเทศไทยที่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 30-50⁽⁴⁾ โดยการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในปอดพบความเสี่ยงในการเสียชีวิต 3.33 เท่า และผู้ป่วยที่มีระดับ lactate ≥ 10 mmol/L มีความเสี่ยงในการเสียชีวิต 3.06 เท่า ทั้งนี้การจัดการผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) มีแนวโน้มให้ผลการรักษาดีกว่าการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียวสอดคล้องกับการศึกษาในอิตาลีที่ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตมีอัตราการรอดชีวิตสูงถึง 78.3%⁽¹⁴⁾ แต่เนื่องจากมีผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตจำนวนน้อยเกินไปเมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่าง อาจไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าเป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญในการรอดชีวิต

ข้อจำกัดในการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถค้นหาข้อมูลของผู้ป่วยบางรายจากฐานข้อมูลโรงพยาบาลแพร่ได้ครบทั้งหมด นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลเพียง

แห่งเดียวซึ่งอาจมีลักษณะของกลุ่มประชากรที่แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาลทำให้ไม่สามารถใช้เป็นตัวแทนของประชากรในโรงพยาบาลอื่นที่มีลักษณะแตกต่างกันได้ จึงควรมีการศึกษาแบบพหุสถาบัน เพื่อให้สามารถเป็นตัวแทนการศึกษาในประชากรไทย

สรุป

การศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิด MALA ในโรงพยาบาลแพร่ ร้อยละ 0.35 คิดเป็น 350 ราย ต่อ 100,000 ราย แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการป้องกันการเกิด MALA โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ที่มีโรคประจำตัวและการทำงานของไตบกพร่อง โดยการตรวจสอบและติดตามระดับของ lactate และ eGFR อย่างต่อเนื่อง การวางแผนการรักษาอย่างเหมาะสมจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดและการเสียชีวิตจาก MALA รวมถึงลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

- Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology* 2019;18(1):96.
- Dyatlova N, Tobarran NV, Kannan L, et al. Metformin-associated lactic acidosis (MALA) [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580485/>
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-9.
- วันทนี อภินาพงศ์. กรณีศึกษา metformin-associated lactic acidosis. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล(ประเทศไทย) 2563; 30(1):26-33.
- Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1502-12.
- วิลาสินี เสียงตรง, พชร ยัมรัตน์บวร, จินดา ประจัญสานต์, บุญส่ง เอี่ยมฤกษ์ศิริ, นรินทร์ จินดาเวช, อัญญา คำพิลา. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ metformin associated lactic acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรงพยาบาลบุรีรัมย์ระหว่าง พ.ศ. 2555-2560. วารสารวิชาการ สาธารณสุข 2562;28(5):1066-76.
- Kobpungton P. Associated factors of metformin associated lactic acidosis in diabetic patients at Chiangrai Prachanukroh Hospital. *Chiangrai Medcal Journal* 2020;12(1):44-51.
- Kaewchana S. A study of factors associated with metformin acidosis in type 2 diabetes patients hospitalized at Nangrong Hospital, 2016-2021. *Journal of Research and Health Innovative Development* 2023;4(1):9-18. Available from: <http://ithesis.ir.su.ac.th/dspace/handle/123456789/2789>

9. Lepelley M, Giai J, Yahiaoui N, Chanoine S, Villier C. Lactic acidosis in diabetic population: Is metformin implicated? Results of a matched case-control study performed on the type 2 diabetes population of Grenoble Hospital University. *J Diabetes Res* 2016 ;3545914. doi: 10.1155/ 2016/3545914
10. เพ็ญรักษ์ ร่วมเจริญ. ภาวะกรดในเลือดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรค เบาหวาน ที่รักษาในโรงพยาบาลนครพนม ปี 2553-2556. *วารสารวิชาการสาธารณสุข* 2558; 24(2):337-46.
11. Defronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016;65(2):20–9.
12. Richy FF, Sabidó-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. Iftikhar H, Saleem M, Kaji A. Metformin-associated severe lactic acidosis in the setting of acute kidney injury. *Cureus* 2019;11(1):1–4.
14. Mariano F, Pozzato M, Inguaggiato P, Guarena C, Turello E, Manes M, et al. Metformin-associated lactic acidosis undergoing renal replacement therapy in Intensive care units: a five-million population-based study in the North-West of Italy. *Blood Purif* 2017;44(3):198-205.
15. Heaf J. Metformin in chronic kidney disease: time for a rethink. *Perit Dial Int* 2014;34(4):353-7.
16. Alvarez CA, Halm EA, Pugh MJV, McGuire DK, Hennessy S, Miller RT, et al. Lactic acidosis incidence with metformin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a retrospective nested case-control study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020; 4(1):e00170. doi: 10.1002/ edm2.170
17. KDIGO CKD Work Group. Chapter 4: other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):91-111. doi: 10.1038/kisup.2012.67
18. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย (ในพระบรมราชูปถัมภ์). แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2566. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์; 2566.