

แนวทางการวินิจฉัยภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน โดยไม่พึ่งการตรวจระดับยา: การทบทวนวรรณกรรม

ธราณี สิริชยานุกุล ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)¹

รับบทความ: 15 ธันวาคม 2568

ปรับแก้บทความ: 10 มีนาคม 2569

ตอบรับบทความ: 7 เมษายน 2569

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นปัญหาสาธารณสุขที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องทั่วโลก โดยเมทฟอร์มินเป็นยาลำดับแรกที่ได้รับการแนะนำอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลและมีความปลอดภัยสูง อย่างไรก็ตาม ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA) แม้จะพบไม่บ่อย แต่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูง การวินิจฉัย MALA ในเวชปฏิบัติจริงมีความท้าทาย เนื่องจากอาการทางคลินิกไม่จำเพาะ และมักเกิดร่วมกับโรคร่วมหรือปัจจัยทางระบบอื่นที่สามารถก่อให้เกิด lactic acidosis ได้โดยอิสระจากเมทฟอร์มิน

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนกลไกการเกิด lactic acidosis ที่สัมพันธ์กับการใช้เมทฟอร์มิน แนวคิดในการจำแนกภาวะ MALA ตามกรอบ MILA-MALA-MULA รวมถึงความแตกต่างระหว่าง Type A และ Type B lactic acidosis พร้อมทั้งอภิปรายความท้าทายในการวินิจฉัยในบริบทของเวชปฏิบัติจริง โดยเฉพาะในห้องฉุกเฉินและระบบบริการสุขภาพของประเทศไทย เนื้อหาครอบคลุมเกณฑ์การวินิจฉัยทางชีวเคมี บทบาทของระดับเมทฟอร์มินในเลือด ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกและพันธุกรรม ตลอดจนบทบาทของเภสัชกรในการประเมินความเป็นเหตุเป็นผลของยาและการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยใช้เครื่องมือมาตรฐาน เช่น WHO-UMC system และ Naranjo ADR Probability Scale

จากการทบทวนพบว่า ระดับเมทฟอร์มินในเลือดไม่สามารถใช้เป็นตัวชี้ขาดในการวินิจฉัย MALA ได้เพียงอย่างเดียว เนื่องจากมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูงและไม่สัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ เมทฟอร์มินมักมีบทบาทเป็นปัจจัยเสริมที่เพิ่มความรุนแรงของ lactic acidosis ร่วมกับโรคร่วมหรือภาวะทางระบบ เช่น ภาวะไตบกพร่อง การติดเชื้อรุนแรง ภาวะช็อก หรือภาวะพร่องออกซิเจน

โดยสรุป การวินิจฉัย MALA ควรอาศัยการบูรณาการข้อมูลทางคลินิกและห้องปฏิบัติการอย่างรอบด้าน มากกว่าการพึ่งพาการตรวจระดับยาเพียงอย่างเดียว แนวทางดังกล่าวจะช่วยให้สามารถวินิจฉัยได้อย่างทันท่วงที ลดความเสี่ยงของการรักษาล่าช้า และเพิ่มความปลอดภัยของผู้ป่วย โดยเภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนกระบวนการประเมิน วินิจฉัย และเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เมทฟอร์มินในระบบบริการสุขภาพ

คำสำคัญ: เบาหวานชนิดที่ 2, เมทฟอร์มิน, ภาวะกรดแลคติก, ภาวะกรดแลคติกที่สัมพันธ์กับเมทฟอร์มิน, การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา การประเมินความเป็นเหตุเป็นผล, เวชศาสตร์ฉุกเฉิน

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลแพร่

Challenge in identifying MALA without plasma metformin levels

Taranee Sirichayanugul, B. Sc. in Pharm., M.S. (Clinical Pharmacy)¹

Received: December 15, 2025

Revised: March 10, 2026

Accepted: April 7, 2026

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains a major and steadily growing global public health challenge. Metformin, a biguanide agent, is widely recommended as first-line therapy because of its glycemic efficacy, low risk of hypoglycemia when used as monotherapy, weight neutrality, cardiovascular benefits, and low cost. Nevertheless, metformin-associated lactic acidosis (MALA), although uncommon, is a life-threatening adverse drug reaction with high reported mortality. Diagnosing MALA in real-world practice is particularly challenging because clinical manifestations are non-specific and frequently overlap with comorbid systemic conditions that can independently cause lactic acidosis.

This article reviews the pathophysiology and clinical evaluation of lactic acidosis in patients receiving metformin, emphasizing contemporary concepts that distinguish metformin-induced lactic acidosis (MILA), metformin-associated lactic acidosis (MALA), and metformin-unrelated lactic acidosis (MULA), as well as the clinical relevance of Type A versus Type B lactic acidosis. Key diagnostic criteria, including lactate elevation and acidemia, are summarized alongside practical considerations in emergency settings where metformin levels are often unavailable. The review also highlights major clinical risk factors-particularly renal dysfunction, sepsis, shock, hypoxia, dehydration, advanced age, and alcohol use-and discusses inter-individual variability in metformin exposure driven in part by transporter gene polymorphisms (e.g., OCT and MATE pathways), which may influence susceptibility and disease severity. In addition, the roles of structured causality assessment tools (WHO-UMC and the Naranjo scale) and pharmacist-led pharmacovigilance are discussed to support consistent case evaluation and adverse event reporting.

Overall, MALA should not be inferred solely from plasma metformin concentrations, given substantial variability and an inconsistent relationship with clinical severity. In many cases, metformin acts as an “amplifier” of lactic acidosis in the presence of concurrent systemic illness rather than the sole causal agent. An integrated approach combining clinical context and laboratory findings is therefore essential to enable timely recognition, appropriate management, and improved patient safety.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; metformin; lactic acidosis; metformin-associated lactic acidosis; pharmacovigilance; causality assessment; emergency medicine

¹Pharmacy Department, Phrae Hospital

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 Diabetes Mellitus; T2DM) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากข้อมูลการคาดการณ์ของ Shaw และคณะ⁽¹⁾ พบว่า อัตราความชุกของเบาหวานทั่วโลกในปี 2010 อยู่ที่ 6.4% หรือคิดเป็นผู้ป่วยประมาณ 285 ล้านคน และคาดว่าจะเพิ่มขึ้นเป็น 7.7% หรือ 439 ล้านคนภายในปี 2030 ซึ่งเพิ่มขึ้นถึง 69% ในประเทศกำลังพัฒนา และ 20% ในประเทศพัฒนาแล้ว แนวโน้มนี้สะท้อนถึงภาระของโรคที่สูงขึ้นในอนาคต และเน้นย้ำถึงความสำคัญของการเลือกยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เมทฟอร์มิน (Metformin) เป็นยากลุ่มบิควาไนด์ (biguanide) ที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นยาลำดับแรก (first-line therapy) สำหรับผู้ป่วย T2DM เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลโดยไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม ไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลต่ำเมื่อใช้เดี่ยว มีประโยชน์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และมีต้นทุนต่ำ⁽²⁾ แนวทางเวชปฏิบัติจาก American Diabetes Association (ADA)⁽³⁾, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO 2022)⁽⁴⁾ และแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน ของประเทศไทย⁽⁵⁾ ได้แนะนำให้ใช้เมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m² โดยต้องปรับขนาดยาลดลงหาก eGFR < 45 mL/min/1.73 m² และพิจารณาปรับลดในช่วง 45–59 mL/min/1.73 m² เนื่องจากเภสัชศาสตร์ของเมทฟอร์มินมีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ ยามีค่า half-life เฉลี่ยเพียง 3 ชั่วโมง แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ค่า half-life อาจยาวนานขึ้นเป็น 4.5–13 ชั่วโมง ทั้งนี้ เกิดจากการที่ การกำจัดยา (clearance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จาก 933–1317 mL/min ในคนปกติ เหลือเพียง 200–850 mL/min ในผู้ป่วย CKD ภาวะ

ดังกล่าวทำให้เกิดโอกาสสะสมของยาในร่างกายเพิ่มขึ้น และส่งผลต่อความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA)⁽⁶⁾

ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้แม้ไม่บ่อยแต่มีความรุนแรงสูง มีรายงานอัตราการเสียชีวิตมากกว่า 30–50% การศึกษาเชิงระบาดวิทยาพบว่าอุบัติการณ์ของ MALA อยู่ที่ 3–9 รายต่อผู้ป่วย 100,000 คน-ปี อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาที่ใช้เวชระเบียนและข้อมูลจริงทางคลินิกพบว่าอุบัติการณ์อาจสูงกว่านี้ถึง 5–16 เท่า โดยมีรายงานอยู่ในช่วง 22–57 รายต่อผู้ป่วย 100,000 คน-ปี⁽⁷⁾ ความแตกต่างดังกล่าวสะท้อนให้เห็นว่า MALA อาจถูกวินิจฉัยต่ำกว่าความเป็นจริง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น ภาวะไตวาย ตับวาย หรือภาวะช็อก ซึ่งสามารถทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ได้โดยไม่ขึ้นกับการสะสมของเมทฟอร์มินโดยตรง

การวินิจฉัยภาวะ MALA ในเวชปฏิบัติจริงมีความท้าทาย เนื่องจากอาการทางคลินิกมักไม่จำเพาะ และภาวะ lactic acidosis อาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง ภาวะช็อก หรือภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ การตรวจระดับเมทฟอร์มินในเลือดซึ่งมักใช้เป็นเกณฑ์สนับสนุนการวินิจฉัย ไม่สามารถทำได้ในสถานพยาบาลทั่วไป

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค ปัจจัยเสี่ยง และแนวทางการวินิจฉัยภาวะ MALA โดยไม่พึ่งการตรวจระดับเมทฟอร์มินในเลือด เพื่อสนับสนุนการประเมินผู้ป่วยในเวชปฏิบัติจริง

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Pathophysiology of Metformin-Associated Lactic Acidosis)

1. ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลกเตท (Lactic acidosis)⁽⁸⁾

เป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ที่เกิดจากการสะสมของกรดแลกติกในกระแสเลือดมากเกินไป ซึ่งสะท้อนถึงความไม่สมดุลระหว่างการสร้างและการกำจัดแลกเตทในร่างกาย ภาวะดังกล่าวมักเกิดจากความผิดปกติของการเผาผลาญพลังงานของเซลล์ หรือการพร่องออกซิเจนของเนื้อเยื่อ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันที่ อาจนำไปสู่การล้มเหลวของอวัยวะสำคัญและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้

โดยทั่วไป lactic acidosis สามารถจำแนกตามกลไกการเกิดได้เป็นหลายประเภท ได้แก่

● Type A lactic acidosis

เกิดจากภาวะที่เนื้อเยื่อได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอหรือไม่สามารถใช้ออกซิเจนได้ ส่งผลให้เกิดการเผาผลาญแบบไม่ใช้ออกซิเจนและมีการผลิตแลกเตทมากขึ้น ตัวอย่างโรคที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะช็อก ภาวะหายใจล้มเหลว ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะช็อค โรคกระเพาะ การติดเชื้อรุนแรง อาการชัก และกล้ามเนื้อเกร็งอย่างรุนแรง

● Type B lactic acidosis

เป็นกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากภาวะพร่องออกซิเจนโดยตรง แต่เกิดจากการที่ร่างกายไม่สามารถกำจัดแลกเตทได้ตามปกติ หรือมีปัจจัยที่กระตุ้นให้สร้างแลกเตทมากขึ้น สาเหตุอาจเกิดจาก

- Impairment of lactate removal:

พบในผู้ป่วยที่มี โรคตับ, โรคไต, หรือการอักเสบเรื้อรัง

- Drug-induced: ยาหลายชนิด

มีรายงานว่าก่อให้เกิด lactic acidosis เช่น metformin, linezolid, isoniazid, antiretrovirals (NRTIs), salicylates, ethanol, methanol และ cyanide โดยเฉพาะ metformin ที่สัมพันธ์กับภาวะ MALA

- Genetic diseases: ความผิดปกติ

ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไมโทคอนเดรีย หรือกระบวนการ glycolysis

● Type D lactic acidosis

เกิดจากการสะสมของ D-lactate ที่สร้างโดยแบคทีเรีย Lactobacillus โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี short bowel syndrome เนื่องจากการเปลี่ยนกลูโคสเป็น D-lactate ในทางเดินอาหาร

ภาวะ lactic acidosis ไม่ใช่โรคที่มีสาเหตุเดียว แต่เป็น “กลุ่มอาการ” ที่สะท้อนถึงความผิดปกติทั้งในด้านการใช้ออกซิเจนของเนื้อเยื่อ การสร้างและการกำจัดแลกเตท รวมถึงผลของยาหรือพันธุกรรม การทำความเข้าใจกลไกและสาเหตุที่หลากหลายนี้มีความสำคัญต่อการวินิจฉัยแยกโรคและการรักษาที่ตรงจุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใช้ยา metformin ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงของภาวะนี้ได้

2. ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA)^(8,9)

ภาวะ Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA) เป็นรูปแบบหนึ่งของ type B lactic acidosis ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับการมีภาวะ metabolic acidosis ที่มี anion gap สูง โดยการวินิจฉัยมักอาศัยข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกัน ได้แก่

1. ประวัติการใช้เมทฟอร์มิน ร่วมกับหลักฐานของ lactic acidosis ได้แก่

2. ค่า lactate ≥ 5 mmol/L และ arterial pH < 7.35

ซึ่งมักพบร่วมกับ ภาวะ metabolic acidosis ที่มีค่า anion gap สูง โดยมีเบาะแสเพิ่มเติมจากค่า serum bicarbonate < 22 mmol/L และ wide anion gap

3. บางการศึกษาแนะนำให้ใช้ ระดับเมทฟอร์มินในเลือด > 5 mg/L เป็นเกณฑ์สนับสนุน

เกณฑ์ดังกล่าวสอดคล้องกับข้อมูลจากการทดลองทางคลินิกที่ใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการอนุมัติเมทฟอร์มินโดย US FDA ซึ่งรายงานว่า ระดับเมทฟอร์มินในพลาสมา ไม่เกิน 5 mg/L แม้ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาสูงสุด ซึ่งชี้ให้เห็นว่าค่าดังกล่าวอาจมีความสำคัญต่อการพิจารณาวินิจฉัยและตีความความเสี่ยงของการเกิด MALA⁽¹⁰⁾

3. กลไกการเกิด MALA

กลไกการเกิด MALA ไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับเมทฟอร์มินในเลือดเพียงอย่างเดียว แต่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาในการเผาผลาญพลังงาน เมทฟอร์มินมีผลต่อการทำงานของไมโทคอนเดรีย โดยเฉพาะการ ยับยั้ง mitochondrial respiratory chain complex I ส่งผลให้การเปลี่ยน *pyruvate* ไปสู่ *acetyl-CoA* และเข้าสู่วัฏจักร Krebs ลดลง เมื่อเส้นทางการสร้างพลังงานนี้ถูกจำกัด *pyruvate* จึงถูกเปลี่ยนเป็น *lactate* ผ่านเอนไซม์ *lactate dehydrogenase* ทำให้มีการสะสมของแลคเตทในกระแสเลือดมากขึ้น⁽¹¹⁾

อย่างไรก็ตาม หลักฐานจากหลายการศึกษาชี้ว่า MALA มักไม่ได้เกิดจากเมทฟอร์มินเพียงอย่างเดียว แต่เกิดจาก การทำงานร่วมกันของหลายปัจจัย เช่น ภาวะไตบกพร่อง ภาวะติดเชื้อรุนแรง ภาวะช็อก หรือภาวะพร่องออกซิเจนของเนื้อเยื่อ ปัจจัยเหล่านี้สามารถเพิ่มการสร้าง *lactate* หรือทำให้การกำจัด *lactate* ลดลง ส่งผลให้ความรุนแรงของ metabolic acidosis เพิ่มขึ้น

4. บทบาทของพันธุกรรมต่อความเสี่ยงของ MALA

ระดับเมทฟอร์มินในพลาสมามีความแปรปรวนระหว่างบุคคล (inter-individual variability) สูง แม้ผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาดที่ใกล้เคียงกัน ปัจจัยสำคัญที่อธิบายความแตกต่างดังกล่าว คือ ความแตกต่างทางพันธุกรรมของตัวขนส่งเมทฟอร์มิน (metformin transporter gene polymorphisms) ซึ่งมีบทบาท

สำคัญต่อกระบวนการดูดซึม การกระจายตัว และการขับออกของยา

รายงานการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับเมทฟอร์มินขนาด 1 กรัม วันละสองครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 24 เดือน พบว่า ระดับยาใน steady-state plasma trough มีความแตกต่างกันระหว่างบุคคลได้มากถึง 80 เท่า แม้ผู้ป่วยจะได้รับขนาดยาที่เท่ากัน ผลการศึกษานี้สะท้อนให้เห็นว่าความแปรปรวนของระดับเมทฟอร์มินในเลือดไม่ได้ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้เพียงอย่างเดียว แต่ยังสัมพันธ์กับความแตกต่างทางพันธุกรรมและการทำงานของตัวขนส่งยาในแต่ละบุคคล⁽¹⁰⁾

ปัจจัยทางพันธุกรรม โดยเฉพาะ polymorphisms ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งเมทฟอร์มิน มีบทบาทสำคัญต่อความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน เมทฟอร์มินถูกดูดซึมและนำเข้าสู่ตับผ่านตัวขนส่งชนิด organic cation transporter 1 (OCT1) ขณะที่การกำจัดยาทางไตอาศัยตัวขนส่งในกลุ่ม OCT2, OCT3 และ multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1/2) ดังนั้น ความผิดปกติของตัวขนส่งเหล่านี้ อาจส่งผลให้ระดับยาในร่างกายสูงขึ้นและเพิ่มโอกาสของการสะสมของเมทฟอร์มิน

การศึกษาพบว่า SLC47A1 rs2289669 G>A ซึ่งเป็น polymorphism ที่เกี่ยวข้องกับ MATE1/2 transporter สามารถเพิ่มฤทธิ์ลดน้ำตาลของเมทฟอร์มินได้ เนื่องจากการทำให้การขับออกของยาลดลง ส่งผลให้ระดับยาในพลาสมาสูงขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2⁽¹²⁾ นอกจากนี้ งานวิจัยในผู้ป่วยชาวไทยยังรายงานว่า ความถี่ของ homozygous polymorphism ในยีน MATE/SLC47 พบได้สูงกว่ามากในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ MALA เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั่วไป และยังสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่มากกว่า⁽¹³⁾ ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่อธิบายได้ว่าทำไม

ผู้ป่วยบางรายจึงมีความไวต่อการเกิด MALA มากกว่าผู้อื่น แม้จะได้รับยาในขนาดมาตรฐาน

โดยสรุป ความแปรปรวนทางพันธุกรรมของตัวขนส่งเมทฟอร์มินมีบทบาทสำคัญต่อระดับยาในร่างกายและความเสี่ยงของการเกิด MALA ความเข้าใจเกี่ยวกับปัจจัยทางพันธุกรรมเหล่านี้อาจช่วยอธิบายความแตกต่างของการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละราย และมีศักยภาพในการนำไปสู่การพัฒนาการรักษาแบบเฉพาะบุคคล (personalized medicine) ในอนาคต

ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มินหรือโรคร่วม: ประเด็นท้าทายในการวินิจฉัยทางคลินิก⁽¹⁴⁾

หนึ่งในความท้าทายของเวชปฏิบัติ คือ การแยกแยะว่า ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคเตท (lactic acidosis) ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับเมทฟอร์มินนั้น เกิดจากการสะสมของยาเมทฟอร์มินโดยตรง (metformin accumulation) หรือเกิดจากภาวะทางระบบอื่นที่สามารถทำให้เกิด lactic acidosis ได้โดยอิสระ เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis) ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) หรือ การเสียเลือดอย่างรุนแรง (massive haemorrhage) ในบางสถานการณ์ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) หรือการได้รับยาเกินขนาดอาจนำไปสู่การสะสมของเมทฟอร์มินในร่างกาย ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA) อย่างมีนัยสำคัญ

อาการทางคลินิกของผู้ป่วยที่เกิด MALA มักไม่จำเพาะเจาะจง และสามารถทับซ้อนกับภาวะทางคลินิกอื่นได้ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดท้อง ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ (hypothermia) ความดันโลหิตต่ำ (hypotension) และการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว นอกจากนี้ ผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติของสัญญาณชีพ เช่น หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) หายใจเร็ว (tachypnea) หรือ

ความดันโลหิตต่ำ ซึ่งสะท้อนถึงความรุนแรงของภาวะเมตาบอลิกแอซิโดซิส (metabolic acidosis) แต่ไม่ได้จำเพาะต่อ MALA ส่งผลให้การวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียวมีข้อจำกัด

ในเวชปฏิบัติจริง การวินิจฉัย MALA จึงมักเริ่มต้นจาก การวินิจฉัยเบื้องต้น (working diagnosis) เนื่องจากข้อมูลทางคลินิกในระยะแรกมักยังไม่สมบูรณ์ เกณฑ์เบื้องต้นที่ใช้สนับสนุนการวินิจฉัย ได้แก่ การพบภาวะเมตาบอลิกแอซิโดซิสชนิด anion gap สูง (high anion gap metabolic acidosis; HAGMA) ร่วมกับระดับ แลคเตทในเลือดสูงกว่า 5 mmol/L (lactate > 5 mmol/L) ประวัติการใช้เมทฟอร์มิน และการมีปัจจัยเสี่ยงที่อาจนำไปสู่การสะสมของยา เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) หรือ ภาวะขาดน้ำ (dehydration) แนวทางดังกล่าวช่วยให้แพทย์สามารถเริ่มต้นการรักษาได้อย่างทันท่วงที เช่น การหยุดใช้เมทฟอร์มิน การแก้ไขภาวะกรด-ด่าง และการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน

อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยโดยอาศัยการวินิจฉัยเบื้องต้น (working diagnosis) มีข้อจำกัดสำคัญ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการตีความคลาดเคลื่อน หากภาวะ lactic acidosis เกิดจากโรคร่วมอื่นที่พบได้บ่อย เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis) หรือ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ดังนั้น การวินิจฉัยขั้นสุดท้ายหรือการวินิจฉัยยืนยัน (definitive diagnosis) ของ MALA จึงจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลที่ครอบคลุมมากขึ้น เช่น การตรวจพบ ระดับเมทฟอร์มินในพลาสมาที่สูงกว่าปกติ (elevated plasma metformin concentration) ร่วมกับการตัดสาเหตุอื่นของ lactic acidosis ออกไป

แม้ว่าการยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจระดับเมทฟอร์มินในเลือด (plasma metformin level) จะช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย แต่ในทางปฏิบัติ การตรวจดังกล่าวมักไม่สามารถทำได้ในสถานพยาบาลทั่วไป และต้องอาศัยห้องปฏิบัติการ

เฉพาะทาง ส่งผลให้การวินิจฉัย MALA ในสถานการณ์จริง จำเป็นต้องอาศัย การบูรณาการข้อมูลทางคลินิก (clinical information) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory findings) และ การประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย (risk factor assessment) ร่วมกัน ดังนั้น การประเมินผู้ป่วยที่สงสัย MALA จำเป็นต้องสร้างสมดุลระหว่างการใช่ การวินิจฉัยเบื้องต้น (working diagnosis) เพื่อเริ่มต้นการรักษาอย่างรวดเร็ว และการแสวงหาหลักฐานเพิ่มเติมเพื่อยืนยัน การวินิจฉัย ยืนยัน (definitive diagnosis) เมื่อมีทรัพยากร เพียงพอ แนวทางดังกล่าวช่วยลดความล่าช้าในการรักษา พร้อมทั้งลดความเสี่ยงของการวินิจฉัยคลาดเคลื่อน ในผู้ป่วยที่มีภาวะ lactic acidosis จากสาเหตุอื่น

ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคเตทชนิดที่ A (Type A lactic acidosis) และชนิดที่ B (Type B lactic acidosis)⁽¹⁵⁾

การทำความเข้าใจความแตกต่างระหว่าง ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคเตทชนิดที่ A (Type A lactic acidosis) และ ชนิดที่ B (Type B lactic acidosis) มีความสำคัญต่อการวินิจฉัยและการกำหนดแนวทางการรักษาที่เหมาะสม

Type A lactic acidosis มักเกิดจากภาวะที่ เนื้อเยื่อได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอต่อความต้องการ ของร่างกาย เช่น ภาวะพร่องน้ำ (hypovolemia) ภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis) ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) และภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีลักษณะทาง คลินิกที่สอดคล้องกับภาวะพร่องออกซิเจนของเนื้อเยื่อ เช่น capillary refill time > 3 วินาที, ScvO₂ < 70% หรือ CO₂ gap > 6 mmHg แนวทางการรักษาจึง มุ่งเน้นไปที่การแก้ไขสาเหตุพื้นฐาน เช่น การให้สารน้ำ การให้ยาปฏิชีวนะ การใช้ยากระตุ้นความดันโลหิต การสนับสนุนการหายใจ และการแก้ไขภาวะโลหิตจาง เพื่อเพิ่มการนำออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อ

ในทางตรงกันข้าม Type B lactic acidosis ไม่ได้เกิดจากการขาดออกซิเจนในเนื้อเยื่อโดยตรง แต่เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเผาผลาญ ในระดับเซลล์ โดยเฉพาะความผิดปกติของการทำงานของไมโทคอนเดรีย ตัวอย่างสาเหตุที่สำคัญ ได้แก่ พิษจากเมทฟอร์มิน (metformin toxicity) การได้รับสารพิษบางชนิด เช่น ไซยาไนด์ (cyanide) รวมถึง ภาวะติดเชื้อที่ส่งผลต่อการทำงานของไมโทคอนเดรีย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่มีสัญญาณของภาวะพร่องออกซิเจน ของเนื้อเยื่อ เช่น capillary refill time อยู่ในเกณฑ์ ปกติ (0–3 วินาที) ScvO₂ ≥ 70% และ CO₂ gap < 6 mmHg แนวทางการรักษาจึงแตกต่างออกไป โดย เน้นการกำจัดสาเหตุ เช่น การหยุดยาหรือการกำจัด สารพิษออกจากร่างกาย รวมถึงการพิจารณา การฟอกเลือด (renal replacement therapy) เพื่อ กำจัดเมทฟอร์มินในกรณีที่มีความรุนแรงของโรค

อย่างไรก็ตาม ในเวชปฏิบัติจริง ภาวะ MALA มักไม่ได้เกิดจากเมทฟอร์มินเพียงอย่างเดียว แต่เกิด ร่วมกับปัจจัยเสริม เช่น ภาวะไตวาย ภาวะติดเชื้อ หรือภาวะช็อก ซึ่งลดการกำจัดแลคเตทออกจากร่างกาย ส่งผลให้ความรุนแรงของ lactic acidosis เพิ่มขึ้นกว่าการได้รับเมทฟอร์มินเพียงอย่างเดียว

แนวคิดใหม่ในการจำแนกภาวะ lactic acidosis ที่เกี่ยวข้องกับเมทฟอร์มิน^(9,16)

ในวรรณกรรมทางการแพทย์ในอดีต คำว่า Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA) มักถูกใช้ในความหมายกว้าง ครอบคลุมผู้ป่วยทุกราย ที่มี lactic acidosis ร่วมกับการใช้เมทฟอร์มิน อย่างไรก็ตาม Lalau และคณะ ได้เสนอแนวคิดใหม่ เพื่อจำแนกภาวะดังกล่าวให้ชัดเจนยิ่งขึ้น โดยแบ่ง ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ MILA, MALA และ MULA

● **MILA (Metformin-Induced Lactic Acidosis)** หมายถึง ภาวะ lactic acidosis ที่เกิดจากการสะสมของเมทฟอร์มินโดยตรง กลไกหลักคือการรบกวนการทำงานของไมโทคอนเดรียจน

เพิ่มการสร้าง lactate ซึ่งมักพบในกรณีการได้รับยาเกินขนาด (overdose) หรือมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ระดับเมทฟอร์มินในพลาสมาสูงผิดปกติอย่างชัดเจน จึงสามารถใช้เป็นเกณฑ์ยืนยันการวินิจฉัยได้เมื่อมีข้อมูลการตรวจ

● **MALA (Metformin-Associated Lactic Acidosis)** สะท้อนภาวะที่ lactic acidosis เกิดจากการทำงานร่วมกันระหว่างการสะสมของเมทฟอร์มินกับโรคร่วมหรือปัจจัยทางระบบ เช่น โรคไตเรื้อรัง ภาวะติดเชื้อรุนแรง ภาวะช็อก หรือภาวะไตวาย ระดับเมทฟอร์มินในเลือดอาจสูงกว่าปกติ แต่ไม่ได้เป็นตัวกำหนดที่แน่นอนเสมอไป ความสำคัญอยู่ที่การพิจารณา ปัจจัยเสริมทางคลินิกที่ทำให้ lactate เพิ่มขึ้น

● **MULA (Metformin-Unrelated Lactic Acidosis)** คือ ภาวะ lactic acidosis ที่เกิดขึ้นโดยไม่เกี่ยวข้องกับเมทฟอร์มินโดยตรง ผู้ป่วยอาจกำลังใช้เมทฟอร์มิน แต่ภาวะ lactic acidosis มีสาเหตุหลักจากโรคหรือภาวะอื่น เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรงหรือภาวะหัวใจล้มเหลว ระดับเมทฟอร์มินในเลือดมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่พบหลักฐานการสะสมของยา

แนวคิดดังกล่าวนำไปสู่กรอบการอธิบายใหม่ที่เรียกว่า LAMT (Lactic Acidosis in Metformin Therapy) ซึ่งสะท้อนว่าภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยที่ได้รับเมทฟอร์มินมักเกิดจาก การทำงานร่วมกันระหว่างระดับยาและโรคร่วม มากกว่าการเกิดจากยาเพียงอย่างเดียว

ในบริบทของ ห้องฉุกเฉิน (Emergency Department; ED) การจำแนกผู้ป่วยออกเป็น MULA, MALA และ MILA มีความสำคัญ เนื่องจากอย่างแพร่หลาย นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MALA อาจมีระดับเมทฟอร์มินในเลือดที่ไม่ได้สูงผิดปกติ แต่กลับมีภาวะ lactic acidosis ที่รุนแรงจากการทำงาน

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการไม่จำเพาะและความรุนแรงแตกต่างกัน โดยทั่วไป MULA เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุด ขณะที่ MALA พบได้น้อยกว่าแต่มีความรุนแรงสูง ส่วน MILA เป็นภาวะที่พบได้ยากที่สุดแต่มีความรุนแรงมาก เนื่องจากเกิดจากพิษของเมทฟอร์มินโดยตรง

แนวทางทางคลินิกจึงแนะนำว่า หากไม่สามารถระบุสาเหตุอื่นที่อธิบายภาวะ hyperlactatemia ได้ อย่างชัดเจน ควรพิจารณาผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม MALA หรือ MILA และเริ่มการรักษาเชิงรุกทันที เนื่องจากทั้งสองภาวะนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูงหากไม่ได้รับการจัดการอย่างทันท่วงที

การประเมินภาวะ MALA ในเวชปฏิบัติจริง⁽¹⁷⁾

หลักฐานจากการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจาก 32 ประเทศ รวมทั้งสิ้น 869 รายงาน พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 10.4% เท่านั้นที่ได้รับการประเมินภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA) โดยใช้เกณฑ์มาตรฐานที่ประกอบด้วยองค์ประกอบสำคัญ ได้แก่

- มีประวัติการใช้เมทฟอร์มินและสามารถตรวจวัดระดับเมทฟอร์มินในเลือด (plasma metformin concentration) ได้
- มีระดับ แลกเตทในเลือด ≥ 5 mmol/L (lactate ≥ 5 mmol/L)
- มีค่า pH ในเลือดแดง < 7.35 (arterial pH < 7.35)

ผลการศึกษาดังกล่าวสะท้อนให้เห็นว่า การใช้เกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัย MALA อาจไม่สามารถครอบคลุมผู้ป่วยทั้งหมดในสถานการณ์จริงได้ เนื่องจากในเวชปฏิบัติทั่วไป การตรวจระดับเมทฟอร์มินในเลือดมักไม่สามารถดำเนินการได้

ร่วมกันของปัจจัยทางคลินิกอื่น เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis) ภาวะไตวาย (renal failure) หรือ ภาวะพร่องออกซิเจนของเนื้อเยื่อ (tissue hypoxia)

ข้อค้นพบดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า ระดับเมทฟอร์มินในเลือดเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้เป็นตัวชี้ขาดในการวินิจฉัย MALA ได้ เนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาของภาวะนี้มักเกี่ยวข้องกับการทำงานร่วมกันของหลายปัจจัย ทั้งการสะสมของยาและความผิดปกติของระบบอวัยวะอื่น ๆ

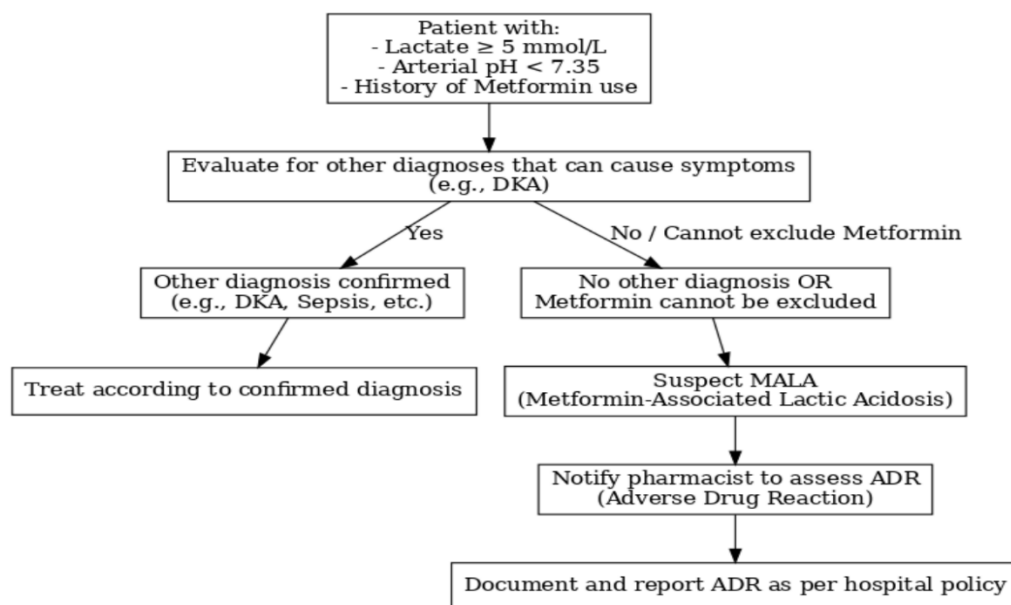
โดยสรุป แม้เมทฟอร์มินจะมีบทบาทสำคัญในหลายกรณีของ MALA แต่ไม่ได้เป็น สาเหตุหลักเพียงประการเดียว ในหลายสถานการณ์ เมทฟอร์มินอาจทำหน้าที่เป็นตัว เพิ่มความรุนแรงของภาวะ (amplifier) ของ lactic acidosis ที่เกิดจากโรคร่วมหรือภาวะทางระบบอื่น การทำความเข้าใจบทบาทดังกล่าวมีความสำคัญต่อการตีความข้อมูลทางคลินิก การประเมินความเสี่ยงรายบุคคล และการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ MALA ในเวชปฏิบัติจริง

ความท้าทายของเภสัชกรในการประเมินภาวะ MALA

การประเมินภาวะ ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA) เป็นความท้าทายสำคัญในเวชปฏิบัติจริง โดยเฉพาะในบริบทของประเทศไทยที่ผู้ป่วยมักมีโรคร่วมหลายระบบและมีข้อจำกัดด้านการตรวจระดับยาในเลือด การประเมินผู้ป่วยจึงต้อง

เริ่มจากการพิจารณาภาวะ lactic acidosis ที่พบร่วมกับประวัติการใช้เมทฟอร์มิน และดำเนินการค้นหาสาเหตุอื่นที่อาจอธิบายอาการได้ เช่น diabetic ketoacidosis (DKA) หรือ ภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis) หากสามารถระบุสาเหตุอื่นได้อย่างชัดเจน ควรให้การรักษาตามการวินิจฉัยนั้นโดยตรง อย่างไรก็ตาม หากไม่พบสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายภาวะดังกล่าวได้ หรือไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของเมทฟอร์มินออกไปได้ ควรพิจารณาสงสัยภาวะ MALA (รูปที่ 1)

ในกระบวนการประเมินดังกล่าว เภสัชกรมีบทบาทสำคัญ ในการช่วยประเมินว่าภาวะที่เกิดขึ้นเข้าข่าย อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction; ADR) หรือไม่ รวมทั้งจัดทำเอกสารและรายงานเหตุการณ์ตามแนวทางของแต่ละสถานพยาบาล กระบวนการดังกล่าวมีความสำคัญต่อระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยของยา และช่วยให้ข้อมูลถูกส่งต่อเข้าสู่ระบบการรายงาน ADR ในระดับประเทศอย่างเป็นระบบ



รูปที่ 1 ขั้นตอนการประเมินภาวะ MALA

เครื่องมือสำหรับการประเมินภาวะ MALA^(18,19)

เครื่องมือมาตรฐานที่ช่วยในการประเมินความเป็นเหตุเป็นผลระหว่างการใช้ยาเมทฟอร์มินกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยเครื่องมือที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลายมี 2 รูปแบบหลัก ได้แก่ WHO-UMC System for Standardized Case Causality Assessment และ Naranjo Adverse Drug Reaction (ADR) Probability Scale

1. **WHO-UMC System for Standardized Case Causality Assessment** เป็นการประเมินเชิงคุณภาพ (qualitative assessment) ที่ใช้จัดประเภทความเป็นไปได้ที่ว่าจะเป็นสาเหตุของอาการไม่พึงประสงค์ จุดเด่นของระบบนี้คือสามารถให้ภาพรวมของความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาการได้อย่างเป็นมาตรฐาน โดยแบ่งออกเป็นหลายระดับ ได้แก่

- Certain
- Probable / Likely
- Possible
- Unlikely

- Conditional / Unclassified
- Unassessable

ข้อดีของระบบนี้ คือ สามารถให้ภาพรวมของความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์ได้อย่างเป็นมาตรฐาน และถูกใช้กันอย่างแพร่หลายในระบบรายงาน ADR ของหลายประเทศ

2. **Naranjo Adverse Drug Reaction (ADR) Probability Scale** เครื่องมือนี้เป็นการประเมินเชิงปริมาณ (quantitative scoring system) โดยใช้ชุดคำถามมาตรฐานจำนวน 10 ข้อ ซึ่งครอบคลุมประเด็นสำคัญ เช่น

- ความสัมพันธ์ของเวลาการเริ่มอาการกับการใช้ยา (timing of onset)
- การหยุดยาแล้วอาการดีขึ้น หรือกลับมาเป็นอีกเมื่อให้ยาใหม่ (dechallenge/ rechallenge)
- การมีสาเหตุทางเลือกอื่น (alternative causes)
- ข้อมูลระดับยาที่ตรวจได้ในร่างกาย (drug levels)

การให้คะแนนจะนำไปสู่การจัดระดับ
ความเป็นไปได้ ได้แก่

- ≥ 9 คะแนน = Definite
- 5–8 คะแนน = Probable
- 1–4 คะแนน = Possible
- 0 คะแนน = Doubtful

แม้เครื่องมือเหล่านี้จะช่วยเพิ่มความแม่นยำในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างเมทฟอร์มมินกับภาวะ lactic acidosis แต่การประเมินผู้ป่วยจำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย

ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิด MALA⁽²⁰⁾

การเกิด ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มมิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA) มักเกิดจากการทำงานร่วมกันของหลายปัจจัย ไม่ได้เกิดจากเมทฟอร์มมินเพียงอย่างเดียว ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ภาวะที่ทำให้เกิดการสะสมของเมทฟอร์มมิน เช่น ภาวะไตบกพร่อง รวมถึงภาวะที่เพิ่มการสร้างแลคเตทหรือทำให้การกำจัดแลคเตทลดลง เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง ภาวะพร่องออกซิเจนของเนื้อเยื่อ และภาวะขาดน้ำ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ (ตารางที่ 1)

หลักฐานจากการศึกษาและข้อมูลการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา

การประเมินความเชื่อมโยงระหว่างการใช้เมทฟอร์มมินกับภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคเตท (lactic acidosis) โดยใช้เครื่องมือมาตรฐาน 2 แบบ ได้แก่ WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment และ Naranjo Adverse Drug Reaction (ADR) Probability Scale ในผู้ป่วย 559 ราย⁽²¹⁾ แสดงให้เห็นสอดคล้องกับรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2564 กับ พ.ศ. 2565

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประกอบด้วย

- Type A (ภาวะขาดออกซิเจน): ซ็อก, กล้ามเนื้อหัวใจตาย, หัวใจล้มเหลว, ภาวะขาดเลือดเฉพาะที่, โลหิตจาง
- Type B (การทำงานของอวัยวะผิดปกติ): ไตบกพร่อง (81.2%), ตับบกพร่อง, มะเร็ง, การติดเชื้อรุนแรง

- อื่น ๆ: โรคทางเดินอาหาร (33.3%), ภาวะน้ำตาลต่ำ, เบาหวานคีโตแอซิโดซิส

ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า แม้เมทฟอร์มมินอาจมีบทบาทต่อการเกิด lactic acidosis แต่โดยลำพังแล้วยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นสาเหตุหลักของภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยส่วนใหญ่ เนื่องจากมักพบว่ามีโรคร่วมหรือปัจจัยทางระบบอื่นร่วมด้วย

ข้อค้นพบนี้สอดคล้องกับข้อมูลจากระบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ประเทศไทย ระหว่างปี พ.ศ. 2564–2565 ซึ่งพบว่าจำนวนรายงานที่เกี่ยวข้องกับ lactic acidosis ในผู้ใช้เมทฟอร์มมินเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน โดยในปี พ.ศ. 2564 มีรายงานสะสม 110 ราย และเพิ่มขึ้นเป็น 1,056 ราย ในปี พ.ศ. 2565 หรือเพิ่มขึ้นมากกว่า 9 เท่า

เมื่อจำแนกตามระดับความเป็นเหตุเป็นผลของความสัมพันธ์ระหว่างยาและอาการไม่พึงประสงค์ พบว่า

- ระดับ **Probable** เพิ่มจาก 93 เป็น 792 ราย
- ระดับ **Possible** เพิ่มจาก 15 เป็น 199 ราย
- ระดับ **Certain** เพิ่มจาก 1 เป็น 33 ราย
- ระดับ **Unclassified** เพิ่มจาก 1 เป็น 31 ราย
- ขณะที่ระดับ **Unlikely** พบเพียง 1 ราย ในปี พ.ศ. 2565

ข้อมูลดังกล่าวสะท้อนให้เห็นว่า ภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยที่ใช้เมทฟอร์มินมักเกี่ยวข้องกับ

กับหลายปัจจัยร่วมกัน มากกว่าการเกิดจากเมทฟอร์มิน เพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA)

หมวดหมู่ปัจจัยเสี่ยง	ตัวอย่างปัจจัยเสี่ยง	กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิด lactic acidosis
ภาวะไตบกพร่อง	โรคไตเรื้อรัง, ภาวะไตวายเฉียบพลัน	การกำจัดเมทฟอร์มินทางไตลดลง ทำให้เกิดการสะสมของยา
ภาวะพร่องออกซิเจนของเนื้อเยื่อ (Type A)	ภาวะช็อก, ภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis), หัวใจล้มเหลว, ภาวะหายใจล้มเหลว, ภาวะโลหิตจางรุนแรง	การนำออกซิเจนไปยังเนื้อเยื่อลดลง ทำให้เกิดการเผาผลาญแบบไม่ใช้ออกซิเจนและเพิ่มการสร้างแลคเตท
ภาวะตับบกพร่อง	ตับวาย, โรคตับเรื้อรัง	ความสามารถในการกำจัดแลคเตทลดลง
ภาวะขาดน้ำหรือปริมาณเลือดลดลง	อาเจียนรุนแรง, ท้องเสีย, ภาวะพร่องน้ำ	การไหลเวียนเลือดไปยังไตลดลง ส่งผลให้การกำจัดเมทฟอร์มินลดลง
อายุสูง	ผู้สูงอายุ	การทำงานของไตและอวัยวะต่าง ๆ ลดลง ส่งผลให้การกำจัดยาลดลง
การดื่มแอลกอฮอล์	การดื่มแอลกอฮอล์เฉียบพลันหรือเรื้อรัง	เพิ่มการสร้างแลคเตทและยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis
การติดเชื้อรุนแรง	Sepsis, systemic infection	กระตุ้นการสร้างแลคเตทจากกระบวนการอักเสบทั่วร่างกาย
การได้รับยาเกินขนาดหรือการสะสมของยา	ผู้ป่วยไตบกพร่อง	การได้รับเมทฟอร์มินเกินขนาด, การใช้ยาในเมทฟอร์มินยับยั้ง mitochondrial respiratory chain ทำให้เพิ่มการสร้าง lactate
ภาวะพร่องออกซิเจนเรื้อรัง	โรคปอดเรื้อรัง, ภาวะ hypoxemia	เพิ่มการเผาผลาญแบบไม่ใช้ออกซิเจน
ภาวะเมตาบอลิกอื่น ๆ	diabetic ketoacidosis (DKA), ภาวะน้ำตาลต่ำ	ความผิดปกติของการเผาผลาญพลังงานทำให้เพิ่มการสร้างแลคเตท

สรุป

ภาวะเลือดเป็นกรดจากเมทฟอร์มิน (Metformin-Associated Lactic Acidosis; MALA) เป็นภาวะที่พบไม่บ่อยแต่มีความรุนแรงสูง การวินิจฉัยในเวชปฏิบัติจริงไม่สามารถอาศัยการตรวจระดับเมทฟอร์มินในเลือดเพียงอย่างเดียว เนื่องจากระดับยาดังกล่าวไม่ได้สัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค และมีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูงจากปัจจัยทางพันธุกรรมและโรคร่วม

การประเมินเบื้องต้นควรอาศัยหลักฐานทางชีวเคมี ได้แก่ ระดับ lactate ≥ 5 mmol/L และ arterial

pH < 7.35 ร่วมกับประวัติการใช้เมทฟอร์มิน จากนั้นจึงดำเนินการค้นหาสาเหตุอื่นของ lactic acidosis เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง ภาวะช็อก ภาวะพร่องออกซิเจนของเนื้อเยื่อ หรือโรคตับและไต หากไม่พบสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายภาวะดังกล่าวได้อย่างครบถ้วน ควรพิจารณาสงสัย MALA

แนวคิดการจำแนกผู้ป่วยตามกรอบ MILA–MALA–MULA continuum ภายใต้แนวคิด LAMT (Lactic Acidosis in Metformin Therapy) ช่วยสะท้อนความเป็นจริงทางคลินิกที่ว่า เมทฟอร์มินมักมีบทบาทในฐานะปัจจัยเสริม (amplifier) ที่เพิ่มความรุนแรง

ของ lactic acidosis มากกว่าจะเป็นสาเหตุหลักเพียงอย่างเดียว

ในการประเมินความเป็นเหตุเป็นผลของยาสามารถใช้เครื่องมือมาตรฐาน เช่น WHO-UMC system หรือ Naranjo ADR probability scale เพื่อสนับสนุนการประเมินและการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ควรคำนึงถึง ได้แก่ ภาวะไตบกพร่อง ภาวะติดเชื้อรุนแรง ภาวะช็อก ภาวะพร่องออกซิเจน ภาวะขาดน้ำ การดื่มแอลกอฮอล์ และผู้สูงอายุ

โดยสรุป แนวทางการวินิจฉัย MALA ในปัจจุบันเน้นการ บูรณาการข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ มากกว่าการพึ่งพาการตรวจระดับเมทฟอร์มินในเลือดเพียงอย่างเดียว เพื่อให้สามารถวินิจฉัยได้อย่างทันทั่วทั้งที่ ลดความล่าช้าในการรักษา และเพิ่มโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4–14.
2. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668–75.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1):S1–S264.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1–S127.
5. The Diabetes Association of Thailand under the Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirindhorn. Clinical practice guideline for diabetes 2022. Bangkok: The Diabetes Association of Thailand; 2022.
6. Mariano F, Biancone L. Metformin, chronic nephropathy and lactic acidosis: a multi-faceted issue for the nephrologist. *J Nephrol* 2021;34(4): 1127–35.
7. van Berlo-van de Laar IRF, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:376–82.
8. Zanza C, Facelli V, Romenskaya T, Bottinelli M, Caputo G, Piccioni A, et al. Lactic acidosis related to pharmacotherapy and human diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022;15(12):1496. doi: 10.3390/ph15121496
9. 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.
10. Kajbaf F, De Broe ME, Lalau JD. Therapeutic concentrations of metformin: a systematic review. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:439–59.

11. Kamel KS, Oh MS, Halperin ML. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney Int* 2020;97(1):75-88.
12. He R, Zhang D, Lu W, Zheng T, Wan L, Liu F, et al. SLC47A1 gene rs2289669 G>A variants enhance the glucose-lowering effect of metformin via delaying its excretion in Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:57-63.
13. Chaivanit P, Yongsiri S, Dinchuthai P, Trachoo O. Impact of SLC47A1 (rs2289669 G>A) variant on metformin associated lactic acidosis patients. *J Med Assoc Thai* 2018;101(9):1163-8.
14. Yeh HC, Ting IW, Tsai CW, Wu JY, Kuo CC. Serum lactate level and mortality in metformin-associated lactic acidosis requiring renal replacement therapy: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2017;18:229.
15. See KC. Metformin-associated lactic acidosis: A mini review of pathophysiology, diagnosis and management in critically ill patients. *World J Diabetes* 2024;15(6):1178-86. doi:10.4239/wjd.v15.i6.1178.
16. Rivera D, Onisko N, Cao JD, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Metformin toxicities. *Am J Emerg Med* 2023;72:107-12.
17. Kajbaf F, Lalau J-D. The criteria for the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. *Diabetic Med* 2013;30(3):345-8. doi:10.1111/dme.12017
18. Uppsala monitoring centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. 2013[cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
20. Salpeter SR, Savage R, Duffull SB, Walker RJ, Wright DB. The association between metformin therapy and lactic acidosis: a systematic literature review. *Drug Saf* 2020;43(5):423-42.
21. Kajbaf F, Lalau JD. The Association between Metformin Therapy and Lactic Acidosis. *Diabetes & Metabolism* 2020;46(6):504-10. doi:10.1016/j.diabet.2020.04.002.
22. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR Report) ประจำปี 2564. กรุงเทพฯ: อย.; 2565.
23. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายงานการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ADR Report) ประจำปี 2565. กรุงเทพฯ: อย.; 2566.