

เอกสารวิชาการ

เรื่อง

การศึกษาลักษณะของรายงานอาการไม่พึงประสงค์

จากการใช้ยาที่ป้องกันได้:

กรณีศึกษาการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin

สิงหาคม ๒๕๖๕

จัดทำโดย

นางสาว พิมภรณ์ สมกิตติธรรม

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

## คำนำ

เบาหวานเป็นโรคในกลุ่มโรค NCDs (Noncommunicable diseases หรือโรคไม่ติดต่อ) โดยรายงานของประเทศไทยพบว่า สถานการณ์ของกลุ่มโรคไม่ติดต่อยังคงเป็นปัญหาสุขภาพอันดับหนึ่งของประเทศทั้งในมิติของจำนวนการเสียชีวิต และภาระโรคโดยรวม รวมถึงข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก พบการเสียชีวิตจากโรคเบาหวานเป็นอันดับ 4 โดยตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560 และแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกา (ADA 2021 Standards of Medical Care in Diabetes) ระบุว่าในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ที่ต้องเริ่มการใช้ยาให้เริ่มด้วย metformin เป็นยาตัวแรก อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่รุนแรงที่อาจพบได้จากการใช้ยาดังกล่าวคือ ภาวะ lactic acidosis ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กงยูทศาสตร์และแผนงาน มีหน้าที่ความรับผิดชอบหลักในการรวบรวมและวิเคราะห์รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ที่ได้รับจากบุคลากรทางการแพทย์ ผ่านฐานข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย (Thai Vigibase) ผู้จัดทำจึงมีการวิเคราะห์ข้อมูลการเกิดภาวะ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จากฐานข้อมูลดังกล่าว เพื่อให้ทราบถึงลักษณะของรายงานและผู้ป่วย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการตัดสินใจในการกำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยงของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผู้จัดทำหวังว่ารายงานเล่มนี้จะเป็นประโยชน์กับผู้อ่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งบุคลากรทางการแพทย์สามารถนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยและการเฝ้าระวังการเกิดภาวะ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ต่อไป

พิมภรณ์ สมกิตติธรรม

สิงหาคม 2565

## บทสรุปผู้บริหาร

เบาหวานเป็นโรคในกลุ่มโรค NCDs (Noncommunicable diseases หรือโรคไม่ติดต่อ) โดยรายงานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO) ระบุว่า ในปี พ.ศ. 2559 พบการเสียชีวิตจากโรคเบาหวานเป็นอันดับ 4 สำหรับประเทศไทยพบว่า สถานการณ์ของกลุ่มโรคไม่ติดต้อยังคงเป็นปัญหาสุขภาพอันดับหนึ่งของประเทศทั้งในมิติของจำนวนการเสียชีวิต และภาระโรคโดยรวม ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับสถานการณ์ระดับโลก โดยข้อมูลของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข พบอัตราการเสียชีวิตอย่างหยาบอันมีสาเหตุมาจากโรคไม่ติดต่อที่สำคัญมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ทั้งนี้ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560 และแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกา (ADA 2021 Standards of Medical Care in Diabetes) ระบุข้อมูลสอดคล้องกันว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ที่ต้องเริ่มการใช้ยาให้เริ่มด้วย metformin เป็นยาตัวแรก อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่รุนแรงที่อาจพบได้คือ ภาวะ lactic acidosis ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิด lactic acidosis เช่น การทำงานของตับบกพร่อง หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว ทั้งนี้อาการดังกล่าวเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADR) โดยบุคลากรทางการแพทย์สามารถช่วยลดโอกาสและความรุนแรงเมื่อทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทราบถึงลักษณะของรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin รวมถึงลักษณะของผู้ป่วยที่ใช้ยา metformin ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการ lactic acidosis จากรายงานที่ได้รับในฐานะข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อนำข้อมูลประกอบการพัฒนาแนวทางการป้องกันอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยชาวไทย

รายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ที่ได้รับตั้งแต่ วันที่ 1 มกราคม 2541 (รายงานฉบับแรก) ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2564 พบว่าได้รับรายงานทั้งหมด 812 ฉบับ ช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ ช่วงอายุมากกว่า 60 ปี ซึ่งข้อมูลจากรายงานผู้ป่วยมีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน มากที่สุด รองลงมา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และไตทำงานผิดปกติ ตามลำดับ เมื่อจำแนกตามประเภทความร้ายแรงพบว่าส่วนใหญ่เป็นรายงานร้ายแรง ร้อยละ 87.56 ผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการพบว่าส่วนใหญ่อยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) ร้อยละ 75.25

จากข้อมูลดังกล่าวสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นให้สหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้องใช้ในการวางแผนเฝ้าระวังหรือติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ การติดตามทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ และการให้คำแนะนำผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงไม่ควรซื้อยารับประทานเอง รวมถึงเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดมาตรการจัดการความเสี่ยง เช่น การปรับปรุงข้อความคำเตือน การออกจดหมายแจ้งเตือน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการ lactic acidosis หรือลดความรุนแรงของอาการดังกล่าวได้

## สารบัญ

เรื่อง	หน้า
คำนำ	I
บทสรุปผู้บริหาร	II
สารบัญ	III
สารบัญตาราง	IV
สารบัญรูป	V
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมา	1
วัตถุประสงค์	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
คำจำกัดความ	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	5
ข้อมูลยา metformin	5
ปัจจัยเสี่ยงของ metformin associated lactic acidosis	6
กลไกของการเกิด lactic acidosis จากการใช้ยา metformin	6
อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	8
ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	8
การศึกษาและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการศึกษา	12
บทที่ 4 ผลการศึกษา	13
บทที่ 5 บทสรุป	17
เอกสารอ้างอิง	19

## สารบัญตาราง

เรื่อง	หน้า
ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin	13
ตารางที่ 2 ข้อมูลการเกิดอาการ lactic acidosis จำแนกตามแหล่งที่รับยา	16

## สารบัญรูป

เรื่อง	หน้า
รูปที่ 1 กราฟแสดงระดับความสัมพันธ์การเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin	14
รูปที่ 2 กราฟแสดงผลลัพธ์ของการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin	15
รูปที่ 3 กราฟแสดงแนวโน้มของจำนวนรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ที่ได้รับ 10 ปีย้อนหลัง	15
รูปที่ 4 กราฟแสดงจำนวนรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จำแนกตามเขตบริการสุขภาพ	16

## บทที่ 1 บทนำ

### ความเป็นมา

เบาหวานเป็นโรคในกลุ่มโรค NCDs (Noncommunicable diseases หรือโรคไม่ติดต่อ) โดยรายงานข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO) ระบุว่า ในปี พ.ศ. 2559 พบการเสียชีวิตจากโรคเบาหวานเป็นอันดับ 4 (จำนวน 1.6 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 4) สำหรับประเทศไทยพบว่า สถานการณ์ของกลุ่มโรคไม่ติดต้อยังคงเป็นปัญหาสุขภาพอันดับหนึ่งของประเทศทั้งในมิติของจำนวนการเสียชีวิต และภาระโรคโดยรวม ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับสถานการณ์ระดับโลก โดยข้อมูลของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข ระหว่างปี พ.ศ. 2557-2561 พบอัตราการเสียชีวิตอย่างหยาบอันมีสาเหตุมาจากโรคไม่ติดต่อที่สำคัญมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยในปี พ.ศ. 2561 โรคเบาหวานเป็นโรคไม่ติดต่อที่เป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 4 (อัตราการเสียชีวิตเท่ากับ 21.9 ต่อประชากรแสนคน) (1) ซึ่งโรคเบาหวาน คือ โรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเซลล์ร่างกายในขบวนการเปลี่ยนน้ำตาลในเลือดให้เป็นพลังงาน โดยขบวนการนี้เกี่ยวข้องกับอินซูลิน ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากตับอ่อน เพื่อใช้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด เมื่อน้ำตาลไม่ได้ถูกใช้จึงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเกินกว่าระดับปกติ โดยเบาหวานชนิดที่พบมากที่สุดคือ เบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งพบมากกว่าร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด มักพบในผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วนร่วมด้วย (2)

ตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560 และแนวทางเวชปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกา (ADA 2021 Standards of Medical Care in Diabetes) ระบุข้อมูลสอดคล้องกันว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ที่ต้องเริ่มการใช้ยาให้เริ่มด้วย metformin เป็นยาตัวแรก (3, 4) โดยยา metformin เป็นยาในกลุ่ม Biguanides ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น AMP-activated protein kinase ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เซลล์ตับ ทำให้การสร้างกลูโคสจากตับลดลง และระดับน้ำตาลขณะอดอาหารลดลง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากยานี้ได้แก่ อาการคลื่นไส้ ท้องเสีย เบื่ออาหาร ลิ้นไม่รับรส จึงแนะนำให้เริ่มใช้ยาในขนาดต่ำก่อนและค่อยๆ เพิ่มขนาดยา โดยทั่วไปผลข้างเคียงมักจะดีขึ้นได้เองเมื่อใช้ยาติดต่อกัน 2-3 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่รุนแรงที่อาจพบได้คือ ภาวะ lactic acidosis ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากยานี้มีการขับออกทางไตเพียงอย่างเดียว จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ที่มีค่า serum Cr มากกว่า 1.4 mg/dl ในผู้หญิง และมากกว่า 1.5 mg/dl ในผู้ชาย หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิด lactic acidosis เช่น การทำงานของไตบกพร่อง หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว (5)

สาเหตุของการเกิดภาวะ lactic acidosis จากยา metformin เนื่องจาก metformin ยับยั้ง pyruvate carboxylase ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างกลูโคสที่ตับ (hepatic gluconeogenesis) ทำให้ lactate มีปริมาณมากขึ้น นอกจากนี้ metformin ยังยับยั้ง complex I ของ mitochondrial electron

transport chain (ETC) เพิ่มอัตราส่วน NADH/NAD<sup>+</sup> ratio ยับยั้งการเข้าสู่ tricarboxylic acid (TCA) cycle ของ pyruvate ทำให้เกิดการ shift ของ pyruvate เป็น lactate ผ่านเอนไซม์ lactate dehydrogenase (6) โดยการเกิด lactic acidosis จากยา metformin นั้นมีอุบัติการณ์การเกิดค่อนข้างต่ำ 0.03-0.06 รายต่อจำนวนประชากร 1,000 รายต่อปีที่ได้รับยา ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 30-50 (7) ซึ่งอาการดังกล่าวเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADR) ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์สามารถช่วยลดโอกาสและความรุนแรงเมื่อทราบถึงปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ดังนั้นการศึกษาลักษณะของรายงานการเกิด lactic acidosis จากยา metformin นี้ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานประกอบการตัดสินใจในการกำหนดแนวทางการป้องกันอาการดังกล่าว

### **วัตถุประสงค์**

1. เพื่อศึกษาลักษณะของรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จากรายงานที่ได้รับในฐานะข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย (Thai Vigibase)
2. เพื่อศึกษาลักษณะผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จากรายงานที่ได้รับในฐานะข้อมูล (Thai Vigibase)

### **ขอบเขตของการศึกษา**

รายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จากรายงานที่ได้รับในฐานะข้อมูล (Thai Vigibase) ที่รายงานแบบสมัครใจมายังศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2541 (รายงานฉบับแรก) ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2564

### **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพัฒนาแนวทางการป้องกันอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยชาวไทย

### **คำจำกัดความ**

1. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse event ; AE หรือ adverse experience) หมายถึง อาการหรือผลที่เกิดที่เป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์โดยเกิดขึ้นระหว่างการใช้ผลิตภัณฑ์ ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น
2. อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reaction ; ADR) หมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์โดยเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติ เพื่อป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษาโรค



หรือเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของร่างกาย (โดยไม่รวมปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาเกินโดยอุบัติเหตุหรือตั้งใจตลอดจนการใช้ยาในทางที่ผิด อุบัติเหตุหรือการจงใจใช้ยาเกินขนาดและผิดวิธี)

3. ADR ที่เป็น Critical terms หมายถึง ADR ที่ถูกกำหนดโดยองค์การอนามัยโลกว่าเป็น ADR ที่มีความสำคัญ เช่น anaphylactic shock, convulsions, erythema multiforme

4. อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Drug Reaction) หมายถึง อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลทำให้เกิดผลดังต่อไปนี้

- ตาย
- อันตรายเป็นถึงชีวิต
- ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น
- ทำให้พิการ ไร้สมรรถภาพ
- ทำให้เกิดความผิดปกติในครรภ์หรือพิการแต่กำเนิด
- อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางคลินิก

5. อาการไม่พึงประสงค์ชนิดไม่ร้ายแรง (Non Serious Adverse Drug Reaction) หมายถึง อาการ/เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่ไม่เข้าข่ายอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

6. ผลลัพธ์ (outcome) ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยภายหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ประกอบด้วย

- หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม หมายถึง ไม่มีอาการ หรือร่องรอย ที่เป็นผลจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

- หายโดยมีร่องรอยเดิม หมายถึง หายจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ แต่ยังมีร่องรอยที่เป็นผลจากการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

- อาการดีขึ้นแต่ยังไม่หาย หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นแล้วทุเลาลง แต่ยังไม่หายขาด
- ยังมีอาการอยู่ หมายถึง ยังพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นอยู่ในวันที่กรอกรายงาน
- เสียชีวิต

1) เนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิต

2) เนื่องจากอาจเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ หมายถึง กรณีปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมีหลายปัจจัยและหนึ่งในนั้นคือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพที่สงสัย

3) เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สุขภาพ หมายถึง ผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ เช่น โรคประจำตัวหรือโรคที่ทำให้ผู้ป่วยเข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาล โดยไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

- ไม่สามารถติดตามผลได้ หมายถึง ไม่สามารถทราบผลลัพธ์ภายหลังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

7. Known ADR หมายถึง ADR ที่ระบุในเอกสารกำกับยาในส่วน ADR หรือ post marketing experience (ของประเทศไทย สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ออสเตรเลีย) ในฐานข้อมูล CCIS และหนังสืออ้างอิงที่น่าเชื่อถือ เช่น Drug fact and comparison, Martindale, BNF, PDR เป็นต้น

8. Causality assessment หมายถึง การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งมีผลการประเมิน 4 ระดับ ได้แก่ระดับ ใช้นั่นอน (certain) ระดับน่าจะใช่ (probable) ระดับอาจจะใช่ (possible) หรือระดับไม่น่าจะใช่ (unlikely) โดยการใช้เครื่องมือในการประเมิน เช่น WHO algorithm, Naranjo's algorithm หรือ Thai algorithm

9. Thai Vigibase หมายถึง ฐานข้อมูลรายงานเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

10. Spontaneous Reporting System (SRS) หมายถึง ระบบติดตามเหตุการณ์/อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาภายหลังจากเกิดอาการ โดยเป็นการรายงานตามความสมัครใจโดยบุคลากรทางการแพทย์ ผ่านระบบ AE Online-Reporting ที่ <https://hpcvcth.fda.moph.go.th/> หรือใช้แบบรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ

11. Preventable ADR หมายถึง อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่สามารถป้องกัน หรือลดความรุนแรงได้

## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

### ข้อมูลยา metformin

ยา metformin เป็นยาในกลุ่ม biguanide หรือ insulin sensitizer มีการใช้ทางคลินิกอย่างแพร่หลายมาตั้งแต่ปี 1950 (8) โดยเป็นยาชนิดรับประทานทางเลือกแรกที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น AMP-activated protein kinase ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เซลล์ตับ ทำให้การสร้างกลูโคสจากตับลดลง และระดับน้ำตาลขณะอดอาหารลดลง ยานี้มีประสิทธิภาพในการลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ใกล้เคียงกับยากกลุ่ม sulfonylureas มีข้อดีคือไม่ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำ เนื่องจากยาไม่ได้กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน และส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลงด้วย รวมถึงยังช่วยลดความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนอินซูลินด้วย เช่น ช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์ และ plasminogen activator inhibitor-1 โดยการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าของประเทศอังกฤษ พบว่า ยานี้สามารถลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายและการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อ้วนได้ (5) กรณีอื่นๆ ที่มีการใช้ยา metformin ได้แก่ ในผู้หญิงที่มีภาวะ polycystic ovarian syndrome (POS) เพื่อลดอัตราการแท้งและเพิ่มการทำงานของรังไข่ให้ดีขึ้น ในผู้ป่วย nonalcoholic steatohepatitis (NASH) เพื่อลดอาการตับโตและ abnormalized liver enzyme function รวมทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะ HIV-associated metabolic abnormalities ซึ่งภาวะดังกล่าวอาจมีสาเหตุหนึ่งมาจาก insulin resistance syndrome ดังนั้นการใช้ยา metformin จึงอาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยได้

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา metformin ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ และท้องเสีย โดยอาการเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่รุนแรงและสามารถหายเป็นปกติได้หากหยุดการใช้ยาหรือปรับลดขนาดยาลง อย่างไรก็ตามมีผลข้างเคียงที่มีความรุนแรงถึงขั้นทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้คือ metformin associated lactic acidosis ซึ่งเคยมีรายงานผู้ป่วย 11,800 คนที่ได้รับยา metformin เฉลี่ย 2 ปี พบว่ามีผู้ป่วย 2 คนที่เกิดอาการ lactic acidosis (อุบัติการณ์ประมาณ 9 คนต่อแสนคน-ปีที่ได้รับยา) แต่ในระยะหลังมีรายงานเพิ่มมากขึ้นเป็น 47-57 คนต่อแสนคน-ปีที่ได้รับยา (9)

กลไกการเกิด metformin associated lactic acidosis อธิบายจากการที่ metformin ไปยับยั้ง hepatic gluconeogenesis จากสาร lactate, pyruvate และ alanine รวมทั้งยับยั้งการทำงานของ enzyme pyruvate carboxylase ที่ทำหน้าที่ในการสร้างกลูโคสจากสาร lactate จึงทำให้เกิดการคั่งของสาร lactate ส่วนกลไกอื่นคือ การเปลี่ยนแปลงจาก aerobic เป็น anaerobic metabolism ทำให้เปลี่ยนกลูโคสเป็นสาร lactate ในบริเวณหลอดเลือด splanchnic ของลำไส้เล็ก นอกจากนี้ยังมีปัจจัยส่งเสริมให้เกิด

อาการดังกล่าว ได้แก่ การทำงานของไตที่ลดลง โรคตับ โรคพิษสุราเรื้อรัง และภาวะเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อในร่างกายที่ลดลงจากภาวะติดเชื้อ ภาวะหัวใจวาย และสาเหตุอื่นๆ (10)

### **ปัจจัยเสี่ยงของ metformin associated lactic acidosis (11, 12)**

ภาวะ lactic acidosis จากการใช้ metformin เกิดขึ้นเมื่อมีความไม่สมดุลระหว่างการสร้างกรด lactic ในเลือดที่เพิ่มขึ้นกับกระบวนการเมแทบอลิซึมกรด lactic บกพร่องทำให้เกิดการกำจัดน้อยลง โดยพบว่าระดับยา metformin ในเลือดของผู้ที่มีภาวะ lactic acidosis จะมีค่ามากกว่า  $5\mu\text{g/ml}$  ซึ่งระดับยาสูงสุดที่ยังมีความปลอดภัยในการใช้ คือน้อยกว่า  $2\mu\text{g/ml}$  โดยความเข้มข้นของระดับ metformin ในเลือดที่สูง มักจะพบในผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตไม่ดี การเมแทบอลิซึมของตับบกพร่อง หรือมีภาวะที่มีการสร้างกรด lactic ในเลือดเพิ่มขึ้น เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลว การไหลเวียนเลือดหรือปริมาณเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ลดลง ภาวะที่มีออกซิเจนในเนื้อเยื่อร่างกายต่ำกว่าปกติ ซึ่งการเกิด lactic acidosis สามารถเกิดได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติในระดับ mild โดยผลลัพธ์ของการเกิดภาวะ lactic acidosis จะขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคประจำตัวผู้ป่วยด้วย

ภาวะ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin มีแนวโน้มที่จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องซึ่งมีสาเหตุมาจากภาวะต่างๆ เช่น ร่างกายขาดน้ำ อาเจียนหรือท้องเสีย การผ่าตัด รวมถึงในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากมีอัตราการการทำงานของไตลดลง ซึ่งภาวะร่างกายขาดน้ำเป็นสาเหตุที่นำมาสู่ภาวะไตวายเฉียบพลัน ทำให้ metformin ถูกกำจัดออกจากร่างกายลดลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับมีภาวะการทำงานของไตบกพร่องในระดับ moderate (Estimated glomerular filtration rate; eGFR อยู่ระหว่าง  $30\text{-}60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) ถึง severe (eGFR อยู่ระหว่าง  $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) จะมีความปริมาณยา metformin ในเลือดมากกว่า 2-4 เท่าเมื่อเทียบกับบุคคลทั่วไป เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีการเปลี่ยนแปลงในความสามารถในการปฏิกริยารีดอกซ์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin จะมีผลลด threshold ของการเกิด lactic acidosis ในการตอบสนองต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

### **กลไกของการเกิด lactic acidosis จากการใช้ยา metformin (15)**

ภาวะ lactic acidosis เป็นภาวะที่มีความอันตรายถึงแก่ชีวิต โดยพบว่าค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือดต่ำ (น้อยกว่า 7.35) และระดับกรด lactic ในเลือดสูง (มากกว่า  $5.0\text{ mmol/L}$ ) โดยกรด lactic จะถูกผลิตที่ลำไส้ ตับ และเนื้อเยื่อส่วนปลาย ในระหว่างกระบวนการย่อยสลายกลูโคสแล้วสามารถสะสมได้ในสภาวะที่ร่างกายขาดออกซิเจน ตับ ไต หัวใจ และกล้ามเนื้อโครงร่าง เป็นอวัยวะหลักในการเมแทบอลิซึมกรด lactic จากนั้นกรด lactic จะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางตับและทางไต (ประมาณร้อยละ 60 และ 30 ตามลำดับ) โดยการกำจัดกรด lactic นั้นไม่สัมพันธ์กับระดับการทำงานของไต ซึ่งกรด lactic สามารถถูก

ออกซิไดซ์ได้เป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำโดยไมโทคอนเดรีย เพื่อใช้ในการสร้างพลังงานหรือการแปลงกลับเป็นกลูโคสในกระบวนการ gluconeogenesis ที่ตับและไต

ภาวะเลือดเป็นกรด lactic คั่ง จะเกิดขึ้นในสภาวะที่มีการผลิตกรด lactic ในเลือดในปริมาณที่มากเกินไป หรือมีการทำงานของตับบกพร่องในการกำจัดกรด lactic โดยอัตราการกำจัดกรด lactic ผ่านทางตับควรมีอัตราประมาณ 320 mmol/hr เพื่อให้มีความใกล้เคียงกับอัตราปกติในการผลิตกรด lactic ดังนั้นการผลิตกรด lactic ที่เพิ่มขึ้นจากบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายเพียงอย่างเดียว จึงไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจาก lactic คั่งได้ แต่อย่างไรก็ตามการผลิตกรด lactic ที่เพิ่มขึ้นจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของตับที่บกพร่อง เช่น ภาวะตับแข็ง ภาวะติดเชื้อในเลือดหรือภาวะที่เนื้อเยื่อขาดเลือด ทำให้เกิดการสะสมกรด lactic และนำมาสู่ภาวะเลือดเป็นกรดจาก lactic คั่งได้

ภาวะ lactic acidosis ถูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. Type A เกิดจากภาวะที่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่ำ ภาวะนี้ร่างกายจะขาด  $\text{NAD}^+$  ทำให้เซลล์ไม่สามารถเปลี่ยนกรด lactic ให้เป็น  $\text{HCO}_3^-$  ได้ทัน ภาวะ lactic acidosis ชนิดนี้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะช็อกได้บ่อย เช่น cardiogenic shock, hypovolemic shock, septic shock, CO poisoning, acute hypoxemia ความรุนแรงของภาวะนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะที่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่ำ (hypoperfusion) ที่มีผลต่อร่างกายผู้ป่วยรายนั้นๆ

2. Type B เกิดจากภาวะที่มีเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อปกติ เช่น โรคตับแข็ง (cirrhosis) ซึ่งตับเสื่อมสมรรถภาพในการทำลายกรด lactic ในเลือด มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ซึ่งมีการสร้างกรด lactic จาก leukemic cell โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) ยากลุ่ม Biguanides ซึ่งกระตุ้นการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic respiration) พิษจาก salicylate (salicylate poisoning) โดย salicylate กระตุ้นการสร้างกรด lactic ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) พิษจากแอลกอฮอล์ (ethanol, methanol, ethylene glycol หรือ cyanide poisoning) โดยแอลกอฮอล์กระตุ้นการสร้างกรด lactic

ซึ่งภาวะ lactic acidosis จากยา metformin จัดอยู่ในประเภท Type B โดยเชื่อว่ากลไกในการเกิดภาวะ lactic acidosis เกิดเนื่องจากยา metformin ไปกระตุ้นการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic respiration) โดยมี pyruvate เป็นสารตั้งต้นของกรด lactic ซึ่ง pyruvate จะถูกผลิตในไซโทพลาซึมของกระบวนการเมตาบอลิซึมกลูโคสผ่านกระบวนการ glycolysis โดยปกติ เมื่อมีการหายใจแบบใช้ออกซิเจน pyruvate จะถูกนำเข้าสู่ไมโทคอนเดรียและถูกออกซิไดซ์ในขบวนการ TCA Cycle ได้เป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ ดังนั้นถ้ามีการกระตุ้นการหายใจแบบไม่ใช้ออกซิเจน Pyruvate จะไม่สามารถเข้าสู่ไมโทคอนเดรียเพื่อถูกออกซิไดซ์ได้ จึงทำให้ไม่สามารถลดปริมาณของกรด lactic ได้ เกิดการสะสมกรด

lactic ในปริมาณที่เพิ่มขึ้น โดย pyruvate จะถูกเปลี่ยนกลับเป็นกลูโคสได้ที่อวัยวะตับและไต ผ่านกระบวนการ Cori Cycle

### อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (13, 14)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction: ADR) เป็นอาการที่เกิดขึ้นได้เมื่อมีการใช้ยาเพื่อการบำบัดรักษา อาการเหล่านี้อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในบางรายจำเป็นต้องได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มเติม โดยองค์อนามัยโลกได้ให้คำนิยามการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา (pharmacovigilance) ว่าเป็นศาสตร์และกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตรวจจับ (detection) การประเมิน (assessment) เพื่อให้เข้าใจ (understanding) และป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ หรือปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยานั้น (prevention) สำหรับประเทศไทยศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพมีหน้าที่หลักในการจัดการระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยผลิตภัณฑ์สุขภาพ โดยดำเนินการในการรวบรวมรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งได้รับจากบุคลากรทางการแพทย์ครอบคลุมโรงพยาบาล สถานพยาบาลภาครัฐ และเอกชน มีการสอบสวนทางระบาดวิทยา วิเคราะห์ประเมินเพื่อบริหารจัดการความเสี่ยงจากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ และสื่อสารข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์ ซึ่งจากฐานข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย (Thai Vigibase) ในปี พ.ศ. 2563 มีรายงานจำนวน 32,700 ฉบับ ในจำนวนนี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious adverse drug reaction) มากกว่าร้อยละ 24 โดยในระดับของความร้ายแรงนั้นพบว่าทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นมากที่สุด

### ประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (13)

1. ประเภทตามกลไกของการเกิดอาการ แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

#### 1.1 Type A (augmented) adverse drug reactions

เป็นอาการที่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้นอยู่กับขนาดของยา และการตอบสนองของแต่ละบุคคล โดยอาการประเภทนี้จะสามารถทำนายได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา โดยพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด type A reactions มากกว่าร้อยละ 80 แต่อัตราการเสียชีวิตจะค่อนข้างต่ำ อาการของผู้ป่วย type A reactions สามารถแก้ไขได้โดยการลดขนาดลง หรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น หรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่สามารถป้องกันการอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดแรกได้

#### 1.2 Type B (bizarre) adverse drug reactions

เป็นอาการที่เกิดขึ้นโดยไม่สามารถคาดการณ์ได้ล่วงหน้าจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเมื่อให้ยาในขนาดปกติ และไม่พบในระหว่างทำการศึกษาพิษวิทยาของยา หรือการศึกษาทดลองในคน อุตบัติการณ์ของการเกิดอาการ type B reactions นี้น้อยกว่าร้อยละ 20 แต่อัตราการเสียชีวิตสูง ซึ่ง type B reactions นี้ อาจ

เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันหรือไม่ก็ได้ เมื่อเกิด type B reactions มีวิธีการรักษาเพียงอย่างเดียว คือ ต้องให้ผู้ป่วยหยุดการใช้ยานั้น และให้การรักษาตามอาการ

ความแตกต่างของ type A reactions และ type B reactions

type A reactions	type B reactions
สัมพันธ์กับขนาดยา	ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา
สามารถทำนายการเกิดได้ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา	ไม่สามารถทำนายฤทธิ์การเกิดได้ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา
พบบ่อย มีโอกาสทำให้เกิดการเจ็บป่วยได้มาก แต่อาการที่เกิดขึ้นมักจะไม่รุนแรง โอกาสเสียชีวิตต่อการเสียชีวิตน้อย	พบน้อย แต่อาการที่เกิดขึ้นมักรุนแรงเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูง
รักษาโดยการลดขนาดยา	รักษาโดยการหยุดยา

2. ประเภทตามความสามารถในการป้องกัน (preventability)

โดยแบ่งประเภทเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADR) หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถป้องกันได้ (non-preventable ADR) ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ จะถูกนำไปวิเคราะห์หาสาเหตุที่ราก (root cause analysis) เพื่อหาแนวทางป้องกันให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยมากขึ้นได้

3. ประเภทตามระดับความร้ายแรง (seriousness)

โดยแบ่งประเภทเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง (serious ADR) และไม่ร้ายแรง (non-serious ADR) ซึ่งการประเภทตามระดับความร้ายแรงจะนำไปใช้ในการหาแนวทางป้องกัน แก้ไข หรือปรับเปลี่ยนกระบวนการดำเนินงานกรณีที่มีผู้ป่วยที่อาจมีแนวโน้มหรือปัจจัยเสริมในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง

4. ประเภทตามระดับความรุนแรง (harm)

โดยแบ่งประเภทตามระดับความรุนแรงที่ส่งผลต่อผู้ป่วย คือระดับ A-I ซึ่งนำไปใช้ประโยชน์ในการจำแนกให้เห็นปริมาณความเสี่ยงตามระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยาทั้งหมด โดยเกณฑ์ของ The National Coordination Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) กำหนดระดับดังนี้

ความรุนแรง	ความหมาย
A	ไม่มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่มีเหตุการณ์ที่อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนได้
B	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เนื่องจากความคลาดเคลื่อนไม่ไปถึงผู้ป่วย

ความรุนแรง	ความหมาย
C	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แต่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย ถึงแม้ว่าความคลาดเคลื่อนนั้นจะไปถึงผู้ป่วย
D	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น แม้ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย แต่ยังคงจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยเพิ่มเติม
E	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษา หรือแก้ไขเพิ่มเติม
F	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยเพียงชั่วคราวรวมถึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล หรือยืดระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลออกไป
G	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยถาวร มีความพิการถาวร
H	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนเกือบถึงแก่ชีวิต
I	มีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้น และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยจนถึงแก่ชีวิต

หมายเหตุ กรณีที่อาการไม่พึงประสงค์ (ADR) ที่พบในผู้ป่วยไม่ได้เกิดจากความคลาดเคลื่อนทางยาไม่ต้องระบุระดับความรุนแรง (Harm)

### การศึกษาและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ข้อมูลจาก Cochrane Database of Systemic Reviews ปี 2010 พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ metformin กับการเกิด lactic acidosis มีจำนวนทั้งสิ้น 347 ฉบับ ประกอบด้วยผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin จำนวน 70,490 ราย และที่ไม่ได้รับยา 55,451 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin เกิด lactic acidosis จำนวน 4.3 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเกิด lactic acidosis จำนวน 5.4 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี เมื่อเปรียบเทียบระดับ lactate พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา metformin กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (16)

ข้อมูลการศึกษา Community-Based Cohort Study ของ Benjamin L. และคณะ ซึ่งใช้ข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานจาก Geisinger Health system ตั้งแต่เดือนมกราคม 2547 ถึงมกราคม 2560 จำนวน 75,413 คน มีอายุเฉลี่ย 60.4 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 51 (38,480 คน) โดยเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ lactic acidosis กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา metformin กับกลุ่มที่ไม่ใช้ยา พบว่าไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด lactic acidosis ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด มีค่า adjusted hazard ratio [HR] = 0.98 (95%CI, 0.89-1.08) กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าไต eGFR 45-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> มีค่า adjusted HR = 1.16 (95%CI, 0.95-1.41) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าไต eGFR 30-44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> มีค่า adjusted HR = 1.09 (95%CI, 0.83-1.44) แต่พบ



ความสัมพันธ์ของการเกิด lactic acidosis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าไต eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> มีค่า adjusted HR = 2.07 (95%CI, 1.33-3.22) (17)

การศึกษาของ D. Boucaud-Maitre และคณะ ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา metformin กับความเข้มข้นของ lactate และอัตราการเสียชีวิต โดยใช้ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์โดยสมัครใจในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2528 ถึงเดือนตุลาคม 2556 ในประเทศฝรั่งเศสที่รายงานอาการ lactic acidosis พบว่ามีรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จำนวนทั้งสิ้น 727 ฉบับ เป็นรายงานที่มีระดับยา metformin จำนวน 260 ฉบับ มีระดับความเข้มข้น lactate ในเลือด จำนวน 556 ฉบับ มีค่า pH จำนวน 502 ฉบับ และมีระดับ creatinine จำนวน 397 ฉบับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้รอดชีวิตกับกลุ่มผู้เสียชีวิตพบว่ามีระดับยา metformin ในเลือดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 25.2 mg/L กับ 37.4 mg/L ( $P=0.002$ ) และระดับความเข้มข้น lactate ในเลือดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 10.8 mmol/L กับ 16.3 mmol/L ( $P<0.001$ ) (18)

สำหรับประเทศไทยพบการศึกษาของเพ็ญรักษ์ ร่วมเจริญ ซึ่งทำการศึกษาแบบพรรณนาย้อยหลังในผู้ป่วยเบาหวานที่เกิด metformin induced metabolic acidosis ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพนม ในปีงบประมาณ 2553-2556 จำนวน 62 คน พบว่ามีอัตราส่วนของผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (1:1) ช่วงอายุที่พบมากที่สุด 51-60 ปี (ร้อยละ 48.39) ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis มากที่สุดคือการทำงานของไตลดลง (ร้อยละ 91.93) รองลงมาคือ tissue hypoxia (ร้อยละ 75.81) และ severe infection/sepsis (ร้อยละ 41.93) ตามลำดับ ภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (ร้อยละ 95.16) ความรุนแรงของการเกิดภาวะ metabolic acidosis พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า pH น้อยกว่า 7.1 (ร้อยละ 73.17) ระดับ serum bicarbonate น้อยกว่า 10 mEq/L (ร้อยละ 66.13) ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์พบว่า อายุ ขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ ความรุนแรงของภาวะ metabolic acidosis ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต (19)

### บทที่ 3 วิธีดำเนินการศึกษา

การศึกษา เรื่องการศึกษาลักษณะของรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ป้องกันได้: กรณีศึกษาการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin นี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยได้ดำเนินการศึกษาตามขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา
2. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
3. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

#### ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา

1. จัดเตรียมการศึกษา ได้แก่ ขั้นตอนการเตรียมเอกสาร ข้อมูล สถิติ สภาพความสำคัญของปัญหา และเอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2. ดำเนินการศึกษา โดยการนำข้อมูลมาวิเคราะห์
3. สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา metformin ที่ได้รับในฐานข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย (Thai Vigibase) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2541 (รายงานฉบับแรก) ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2564 จำนวน 8,484 ฉบับ โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษาและคัดออกจากการศึกษาดังนี้

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา ได้แก่ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอาการ lactic acidosis

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา ได้แก่ รายงานซ้ำและรายงานที่ถูกยกเลิก

#### การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) คือ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย เพื่อแจกแจงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ประเภทผู้ป่วย อาการไม่พึงประสงค์ ความร้ายแรงของอาการไม่พึงประสงค์ ผลลัพธ์หลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และแหล่งที่ได้รับยา
2. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Microsoft excel

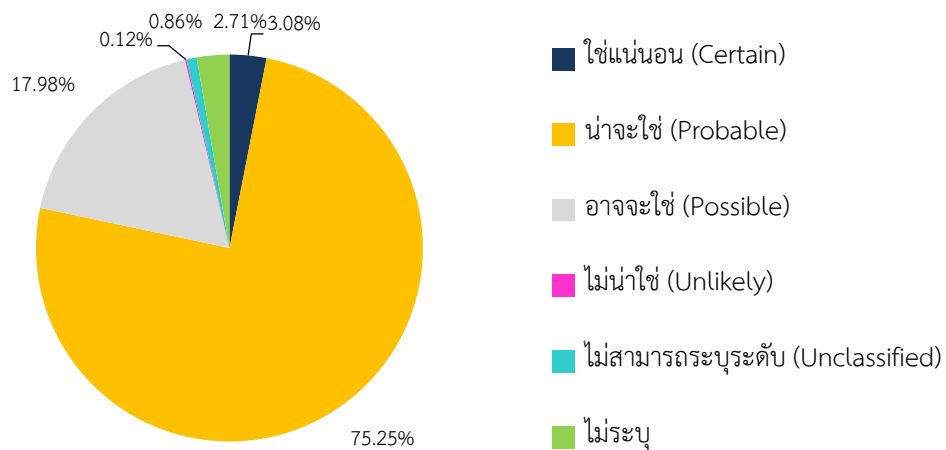
#### บทที่ 4 ผลการศึกษา

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ได้รับรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2541 (ปีที่ได้รับรายงานการเกิด lactic acidosis ฉบับแรก) ถึง 31 ตุลาคม 2564 จำนวนทั้งสิ้น 812 ฉบับ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 57.76) อายุพบมากในช่วงอายุมากกว่า 60 ปี (ร้อยละ 47.41) อายุเฉลี่ย 61.4 ปี พบผู้ป่วยมีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน มากที่สุด รองลงมา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และไตทำงานผิดปกติ ตามลำดับ เป็นรายงานประเภทร้ายแรง 711 ฉบับ (ร้อยละ 87.56) และทำให้เสียชีวิต 28 ฉบับ ผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการ พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) ร้อยละ 75.25 ผลลัพธ์ของการเกิดอาการ lactic acidosis ส่วนใหญ่หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม (ร้อยละ 50.37) รายละเอียดตามตารางที่ 1 และรูปที่ 1-2

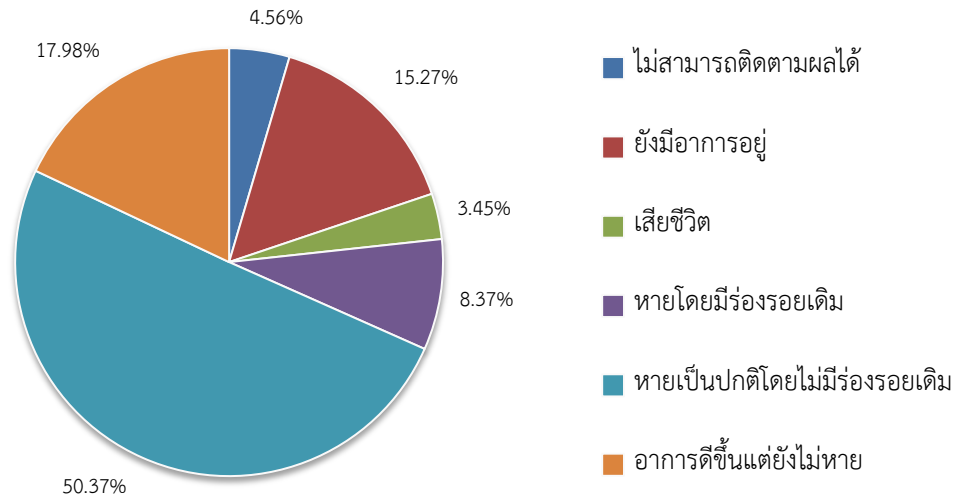
ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ฉบับ) (N=812)	ร้อยละ
<b>เพศ</b>		
หญิง	469	57.76
ชาย	338	41.63
ไม่ระบุ	5	0.61
<b>อายุ (ปี)</b>		
วัยเด็ก (0-14 ปี)	0	0
วัยทำงาน (15-59 ปี)	306	37.69
วัยสูงอายุ (มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี)	385	47.41
ไม่ระบุ	121	14.90
ค่าเฉลี่ย (Mean)	61.4 ปี	
พิสัย	23-89 ปี	
<b>ระดับความร้ายแรง</b>		
ไม่ร้ายแรง	75	9.24
ร้ายแรง	711	87.56
ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล/ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น	634	89.17
อันตรายถึงชีวิต	33	4.65
ทำให้เสียชีวิต	28	3.94

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ฉบับ) (N=812)	ร้อยละ
<b>ระดับความร้ายแรง (ต่อ)</b>		
อื่นๆ ที่มีความสำคัญทางการแพทย์	8	1.12
ไม่ระบุ	8	1.12
ไม่ระบุ	26	3.20
<b>โรคประจำ/ภาวะอื่นๆ ของผู้ป่วย</b>		
มี (*ผู้ป่วย 1 คน อาจมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค)	488	60.10
เบาหวาน	458	
ความดันโลหิตสูง	230	
ไขมันในเลือดสูง	106	
หัวใจขาดเลือด	7	
ตับทำงานผิดปกติ	2	
ไตทำงานผิดปกติ	67	
อื่นๆ (เช่น เกาต์ หลอดเลือดสมอง ไทรอยด์ เป็นต้น)	78	
ไม่มี	165	20.32
ไม่ระบุ	159	19.58

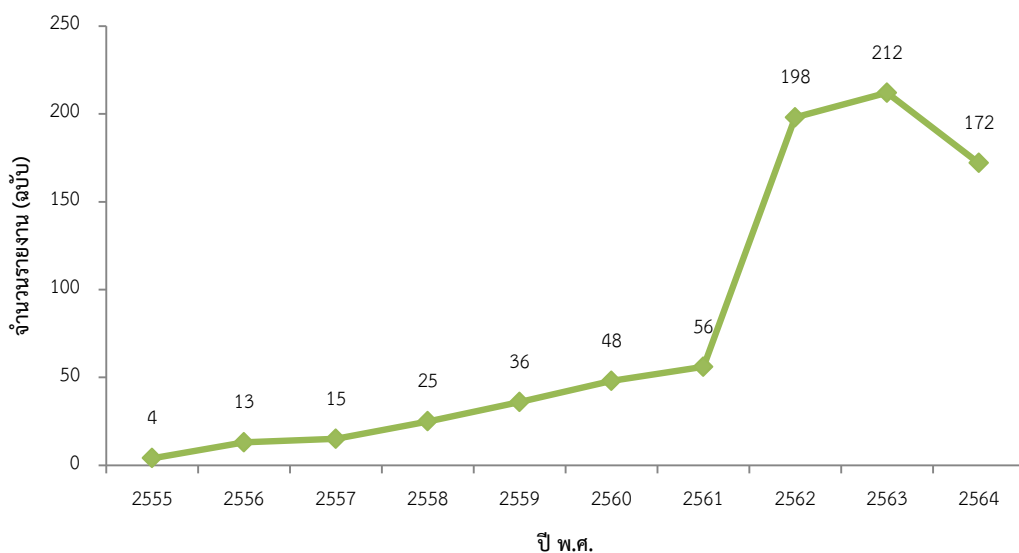


รูปที่ 1 กราฟแสดงระดับความสัมพันธ์การเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin

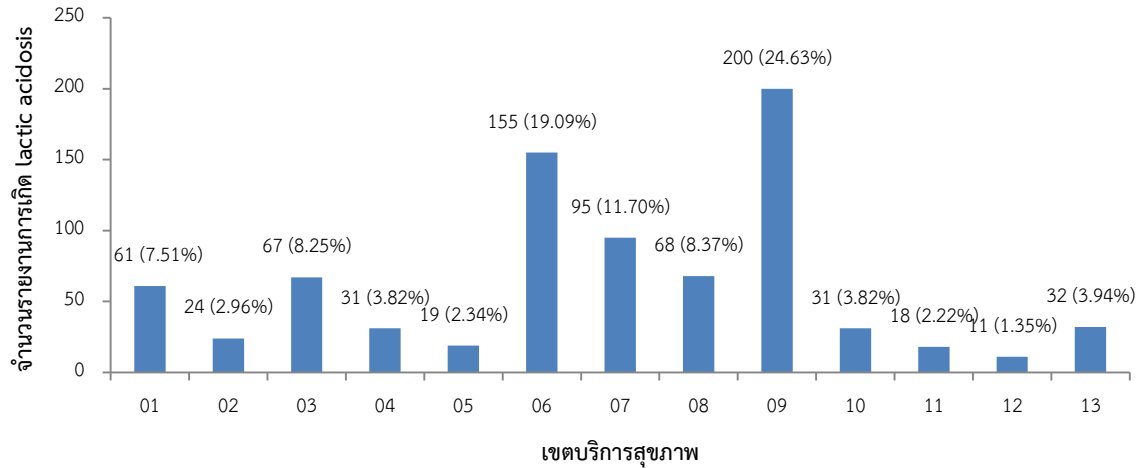


รูปที่ 2 กราฟแสดงผลลัพธ์ของการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin

เมื่อจำแนกรายงานอาการไม่พึงประสงค์จำแนกตามรายปีที่ได้รับรายงาน 10 ปีย้อนหลัง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 95.93 ของรายงานการเกิด lactic acidosis ทั้งหมด พบว่า มีแนวโน้มการรายงานที่สูงขึ้นยกเว้นในปี พ.ศ. 2564 (ข้อมูล ณ วันที่ 31 ตุลาคม 2564) (ตามรูปที่ 3) โดยรายงานทุกฉบับมีสาเหตุจากปฏิกิริยาจากยา (adverse drug reaction) และเมื่อจำแนกตามเขตบริการสุขภาพ พบว่าเขตสุขภาพที่ 9 มีรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis มากที่สุด (ร้อยละ 24.63) (ตามรูปที่ 4) โดยแหล่งที่รับยาส่วนใหญ่เป็นโรงพยาบาลหรือคลินิกที่พบเหตุการณ์ (ร้อยละ 53.45) (ตารางที่ 2)



รูปที่ 3 กราฟแสดงแนวโน้มของจำนวนรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ที่ได้รับ 10 ปีย้อนหลัง



รูปที่ 4 กราฟแสดงจำนวนรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จำแนกตามเขตบริการสุขภาพ

ตารางที่ 2 ข้อมูลการเกิดอาการ lactic acidosis จำแนกตามแหล่งที่รับยา

รายงานการเกิดอาการ lactic acidosis จำแนกตามแหล่งที่รับยา	จำนวน (ฉบับ)	ร้อยละ
	(N = 812)	
โรงพยาบาล/คลินิกที่พบเหตุการณ์	434	53.45
โรงพยาบาล/คลินิกอื่น	266	32.75
โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล	21	2.59
ร้านยา	3	0.37
ไม่ระบุ	88	10.84

## บทที่ 5 บทสรุป

จากการสืบค้นข้อมูลรายงานการเกิด lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จากฐานข้อมูลการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพของประเทศไทย (Thai Vigibase) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2541 (รายงานฉบับแรก) ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2564 พบว่าได้รับรายงานทั้งหมด 812 ฉบับ รายงานที่ได้รับส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง จำนวนร้อยละ 57.76 ช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ ช่วงอายุมากกว่า 60 ปี ซึ่งข้อมูลจากรายงานผู้ป่วยมีโรคประจำตัว คือ เบาหวาน มากที่สุด รองลงมา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และไตทำงานผิดปกติ ตามลำดับ เมื่อจำแนกตามประเภทความร้ายแรงพบว่าส่วนใหญ่เป็นรายงานร้ายแรง ร้อยละ 87.56 ผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยากับอาการ พบว่าส่วนใหญ่อยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) ร้อยละ 75.25 ผลลัพธ์ของการเกิดอาการ lactic acidosis ส่วนใหญ่หายเป็นปกติโดยไม่มีร่องรอยเดิม ร้อยละ 50.37

เมื่อพิจารณารายงานอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin จำแนกตามรายปีที่ได้รับรายงาน 10 ปีย้อนหลัง พบว่า มีแนวโน้มการรายงานที่สูงขึ้นยกเว้นในปี พ.ศ. 2564 (ข้อมูล ณ วันที่ 31 ตุลาคม 2564) เมื่อจำแนกตามเขตบริการสุขภาพ พบว่าเขตสุขภาพที่ 9 มีรายงานการเกิดอาการ lactic acidosis มากที่สุด ร้อยละ 24.63 โดยแหล่งที่รับยาส่วนใหญ่เป็นโรงพยาบาลหรือคลินิกที่พบเหตุการณ์ ร้อยละ 53.45 จากข้อมูลดังกล่าวจึงสรุปได้ว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการ lactic acidosis จากการใช้ยา metformin ได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงอายุมากกว่า 60 ปี และผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวโดยเฉพาะโรคไตทำงานผิดปกติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kim MJ. และคณะ (20) ที่ระบุว่า ปัจจัยที่ทำให้เกิด metformin associated lactic acidosis; MALA คือ ผู้ป่วยที่มีโรคไตทำงานผิดปกติร่วมด้วย รองลงมาคือภาวะที่ส่งผลให้ร่างกายมีภาวะสูญเสียน้ำ (dehydrate) ได้แก่ อาการอาเจียน และท้องเสีย

อาการ MALA เป็นอาการไม่พึงประสงค์ทราบกันดี (known ADR) อยู่แล้ว และเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถป้องกันได้ (preventable ADR) ซึ่งเภสัชกรสามารถช่วยลดโอกาสและความรุนแรงของการเกิด lactic acidosis ร่วมกับสหสาขาวิชาชีพติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยา metformin โดยเฉพาะเพิ่มความตระหนักในการติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) ผู้ป่วยที่มีภาวะสูญเสียน้ำ ตรวจสอบติดตามการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอทุก 3-6 เดือน และไม่ควรให้ยาหาก eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> และให้คำแนะนำผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงไม่ควรซื้อยารับประทานเอง

ผลการศึกษารั้งนี้ เป็นเพียงข้อมูลแบบย้อนหลังที่ได้รับมาโดยวิธีการรายงานแบบสมัครใจ ซึ่งทำให้รายงานที่ได้รับอาจต่ำกว่าความเป็นจริง รวมถึงจำนวนรายงานในครั้งนี้อาจไม่ใช่อุบัติการณ์ของการเกิด lactic acidosis จากการใช้ยา metformin เนื่องจากไม่ทราบจำนวนผู้ที่ใช้ยาทั้งหมด ดังนั้น การที่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา metformin ไม่ได้หมายความว่ายาไม่ปลอดภัย อย่างไรก็ตามผลการศึกษา

แสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งสามารถนำไปใช้ประกอบการเสนอมาตรการจัดการความเสี่ยงเพิ่มเติมของยา metformin ในอนาคตได้ ดังนี้

1. ควรมีการพิจารณาเพิ่มข้อความคำเตือนในประเด็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) ผู้ป่วยที่มีภาวะสูญเสียน้ำ ผู้ป่วยโรคไต ให้มีการติดตามการทำงานของไตทุก 3-6 เดือน ลงบนฉลากหรือเอกสารกำกับยา

2. ควรมีการสื่อสารความเสี่ยงไปยังบุคลากรทางการแพทย์ทราบถึงความเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis จากการใช้ยา metformin เพื่อเป็นการย้ำเตือนถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากผู้ป่วยที่ใช้ยา

3. ควรมีการวางแผนทางในการป้องกันการเกิด lactic acidosis จากการใช้ยา metformin เช่น การให้คำแนะนำในการใช้ยา การสังเกตอาการผิดปกติเบื้องต้นภายหลังจากการใช้ยา ให้ผู้ป่วยรับทราบ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถสังเกตตัวเองได้เบื้องต้น และลดความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในอนาคตได้



## เอกสารอ้างอิง

- (1) กลุ่มเทคโนโลยีระบาดวิทยาและมาตรการชุมชน กองโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข (2563). รายงานสถานการณ์โรค NCDs เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง พ.ศ. 2562 พิมพ์ครั้งแรก. นนทบุรี: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนดดีไซน์.
- (2) ผศ.พญ. พิมพ์ใจ อินทนนท์ สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย. สืบค้น 15 พฤศจิกายน 2564, จาก <https://www.dmthai.org/index.php/knowledge/for-normal-person/health-information-and-articles/health-information-and-articles-old-3/846-2019-04-20-01-49-18>.
- (3) สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี (2560). แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ.2560 (พิมพ์ครั้งที่ 3). กรุงเทพฯ: ร่มเย็น มีเดียส์.
- (4) American Diabetes Association; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 1 January 2021; 44 (Supplement\_1): S111–S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
- (5) ผู้ช่วยศาสตราจารย์พงศ์อมร บุนนาค. การใช้ยาลดระดับน้ำตาลชนิดรับประทาน. สืบค้น 17 พฤศจิกายน 2564, จาก <https://med.mahidol.ac.th/med/sites/default/files/public/pdf/medicinebook1/Oral%20hypoglycemic%20drugs.pdf>
- (6) สุจิตรา วิณิน, (2563). ภาวะ metabolic acidosis จากยาหรือสารพิษ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย), 30 (3), 198-212.
- (7) วันทนี อภิชนาพงศ์, (2563). กรณีศึกษา metformin-associated lactic acidosis. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย), 30 (1), 26-33.
- (8) B. Viollet, et al., Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview, Clin.Sci.(Lond.) 122 (6).2012:253–70.
- (9) van Berlo-van de Laar IR, Vermeij CG, Doorenbos CJ. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. J Clin Pharm Ther 2011 Jun;36(3):376-82.
- (10) รจนา จักรเมธากุล. (2561) บทความพื้นวิชาการ: ภาวะเลือดเป็นกรดแลคติกเกินซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน วารสารสมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย, 8 (1), 147-151.
- (11) 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.

- (12) DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.
- (13) ภาสกร รัตนเดชสกุล, จันทร์จารีก รัตนเดชสกุล. (2560) บทความเรื่อง ลดความเสี่ยงจากการใช้ยาด้วย ข้อมูล ADR (Adverse Drug reaction)
- (14) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, สรุปรายงาน ADRS ประจำปี 2020. 2563: กรุงเทพมหานคร.
- (15) วิภาวี รัตมีธรรม. (2562). การศึกษาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งจากยาเมทฟอร์มิน โดยใช้ ข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย (วิทยานิพนธ์ ปริญญาโทบริหารการสาธารณสุข). นครปฐม. มหาวิทยาลัยศิลปากร.
- (16) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(4).
- (17) Benjamin Lazarus, Aozhou Wu, Jung-Im Shin, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):903-910.
- (18) 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. *Diabetic Medicine*. 2016;33(11):1536-43.
- (19) เพ็ญรักษ์ ร่วมเจริญ. ภาวะกรดในเลือดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่รักษาในโรงพยาบาล นครพนมปี 2553-2556. *วารสารวิชาการสาธารณสุข*. 2017;24(2):337-46.
- (20) Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SI, Lee JM, Hong S, et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome. *Endocrinology Metabolism*. 2015;30(1):78-83.