

บทความรายงานผู้ป่วย (Case Report)

กรณีศึกษา metformin-associated lactic acidosis

วันทนี อภิชนาพงศ์, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)*

บทคัดย่อ

Metformin-associated lactic acidosis (MALA) เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่พบบได้น้อยแต่มีความรุนแรง พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยงเกิดจากการที่ระดับยา metformin สูงเกินระดับปกติ ทำให้เกิดการสะสมของ lactate ร่วมกับมีปัจจัยอื่นที่ทำให้มีการสร้างหรือขจัด lactate ออกได้น้อยลง ป้องกันโดยการหลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิด MALA ปรับขนาดยา metformin ตามการทำงานของไต และให้การรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดและรักษาปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของ lactic acidosis

กรณีศึกษาเป็นผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 81 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (eGFR = 38 mL/min/1.73 m²) โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง รับประทาน metformin 500 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เพื่อรักษาโรคเบาหวาน ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามใช้ยา metformin และเมื่อพิจารณาขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าไม่เกินขนาดที่แนะนำตามการทำงานของไต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้มาโรงพยาบาลด้วยอาการเหนื่อยมากขึ้น แพทย์วินิจฉัยเป็น MALA จากผลตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และประวัติการรักษา รวมถึงการได้รับยาทั้งจากในและนอกโรงพยาบาล โดยสาเหตุของ MALA ในผู้ป่วยรายนี้เกิดจากการที่ผู้ป่วยมีภาวะ acute kidney injury (AKI) จากการได้รับยาที่มีพิษต่อไตคือ diclofenac ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้นจนเกิดภาวะ lactic acidosis

จากกรณีศึกษา แสดงให้เห็นว่าการป้องกัน MALA มีความสำคัญ และเภสัชกรมีบทบาทในการป้องกันการเกิด MALA ได้โดยการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ทบทวนการได้รับยาของผู้ป่วย ให้คำปรึกษาแนะนำ รวมถึงการช่วยสืบค้นสาเหตุและปัจจัยร่วมในการเกิด MALA

คำสำคัญ: เมทฟอร์มิน, ภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติก, อาการไม่พึงประสงค์จากยา, ไตวายเฉียบพลันจากยา

บทนำ

Metformin เป็นยารักษาเบาหวานที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยผู้ป่วยนั้นไม่มีข้อห้ามใช้ยา เนื่องจากสามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อ้วน¹

ทั้งนี้ metformin ขับออกทางไตร้อยละ 90 ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้น 2-4 เท่า ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรง มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบได้น้อยแต่มีอาการรุนแรงได้แก่ metformin-associated lactic acidosis (MALA) ซึ่งเป็น

*ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาริบัติ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: nok_apicha@yahoo.com

ภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30-50²

พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยง^{2,3}

MALA เกิดจากการมีระดับยา metformin สูงเกินเนื่องจากการขับออกทางไตได้ลดลง ทำให้เกิดการคั่งของ lactate โดยมีกลไกการเกิดดังนี้

1. Metformin ยับยั้งกระบวนการ gluconeogenesis ในตับ โดยการยับยั้งเอนไซม์ pyruvate carboxylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเปลี่ยน pyruvate หรือ lactate เป็น glucose ทำให้เกิดการคั่งของ lactate เพิ่มมากขึ้น ดังรูปที่ 1⁴

2. Metformin ยับยั้งกระบวนการ oxidative phosphorylation ใน mitochondria ทำให้ pyruvate ถูกเปลี่ยนเป็น lactate เพิ่มมากขึ้นจากกระบวนการ anaerobic metabolism

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะ MALA ได้แก่ การสร้าง lactate เพิ่มขึ้นจากภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis), ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure), ภาวะเลือดไหลไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลง (reduced tissue perfusion), ภาวะขาดออกซิเจน (anoxia) หรือสภาวะที่มีการขจัด lactate

ออกได้ลดลง ได้แก่ ภาวะตับบกพร่อง ดังรูปที่ 1 นอกจากนี้ยังมียาอื่นที่อาจเพิ่มการสร้าง lactate ได้แก่ isoniazid, linezolid, propofol และยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)⁵

อุบัติการณ์ของ MALA

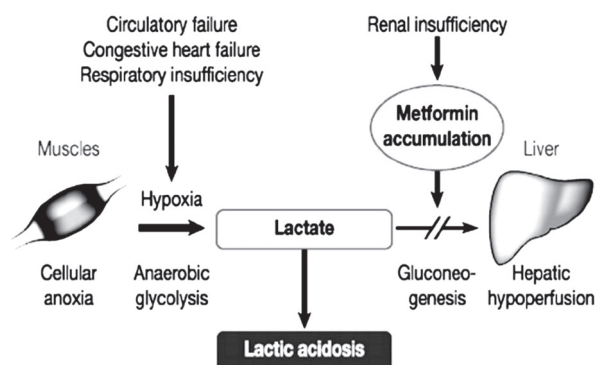
พบอุบัติการณ์ของ MALA ค่อนข้างต่ำ 0.03-0.06 รายต่อจำนวนประชากร 1,000 ราย-ปีที่ได้รับยา ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 30-50^{2,6}

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิกมักไม่จำเพาะเจาะจง ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อาจมีอาการเซื่องซึม หายใจหอบ หรือความดันเลือดต่ำ⁷

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin และมีภาวะ metabolic acidosis (arterial pH < 7.35) ร่วมกับมีระดับ lactate > 5.0 mmol/L⁸ จะวินิจฉัยว่าเป็น MALA โดยมักพบ MALA เมื่อระดับยา metformin > 5 mcg/mL⁹



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของภาวะ metformin-associated lactic acidosis⁴

แนวทางการรักษาภาวะ MALA

แนวทางในการรักษาภาวะ MALA เป็นการรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด และรักษาปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของ lactic acidosis แต่เนื่องจาก metformin สามารถจัดออกทางการบำบัดทดแทนไต (hemodialysis, continuous hemodiafiltration) ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้รักษา MALA โดยการฟอกเลือดเพื่อขจัด metformin ซึ่งจะขจัด lactate ด้วย ปรับสมดุลน้ำ และ แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)^{2, 10}

การป้องกันภาวะ MALA⁹⁻¹¹

1. ห้ามใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 4-5 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)^{12, 13} และควรปรับขนาดยาตามการทำงานของไตดังแสดงในตารางที่ 1 เพื่อป้องกันการสะสมของยา metformin

2. หยุดยา metformin ชั่วคราวก่อนการฉีดสารทึบรังสีเข้าหลอดเลือดดำ (intra-vascular iodinated contrast agent) ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²) มีประวัติเป็นโรคตับ

ติดสุรา (alcoholism) โรคหัวใจล้มเหลว หรือในผู้ป่วยฉีดสารทึบรังสีเข้าหลอดเลือดแดง (intra-arterial iodinated contrast agent)

3. หลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากอาจทำให้เกิดการสะสมของ lactate

4. หยุดการใช้ยา metformin ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ (dehydration) การไหลเวียนเลือดไม่ดี (hypoperfusion) มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxemia)

5. หยุดยา metformin ชั่วคราวระหว่างที่มีการงดน้ำงดอาหาร เนื่องจากอาจนำไปสู่ภาวะความดันเลือดต่ำจากการขาดน้ำ (volume depletion hypotension) และไตทำงานได้ลดลง (renal impairment)

6. ให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการแสดงของ lactic acidosis และหยุดยาเมื่อมีอาการดังกล่าว รวมถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA เช่น สภาวะที่ทำให้เกิด acute kidney injury (AKI) ซึ่งอาจเกิดจากการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต เช่น non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ภาวะขาดน้ำ การติดเชื้อ การได้รับสารทึบรังสี

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยา metformin ตามการทำงานของไต

Stage of CKD	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Dose of metformin ¹⁴	Suggestions ^{15, 16}
3A	45 - 60	ขนาดยาสูงสุด 1.5 g	ติดตามการทำงานของไตทุก 3 - 6 เดือน
3B	30 - 45	ขนาดยาสูงสุด 1 g	• ไม่แนะนำให้ใช้ยา metformin สำหรับการเริ่มต้นรักษาโรคเบาหวาน • พิจารณาประโยชน์ และความเสี่ยงของการรักษาอย่างต่อเนื่อง ลดขนาดยา metformin ลงร้อยละ 50 และติดตามการทำงานของไตทุก 3 เดือน
4-5	< 30	-	ไม่แนะนำให้ใช้ยา metformin

CKD = chronic kidney disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 81 ปี

อาการสำคัญ: มาโรงพยาบาลด้วยอาการเหนื่อยมากขึ้น 1 ชั่วโมง

ประวัติความเจ็บป่วยและการใช้ยา: 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการปวดเมื่อยตามตัว ชี้อาพาแผนโบราณมารับประทาน ปัสสาวะออกดี ต่อมา 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ญาติเริ่มสังเกตว่ามีปัสสาวะออกน้อยลง ปัสสาวะไม่แสบขัด รับประทานอาหารได้ปกติ ไม่มีถ่ายเหลวเมื่อ 1 วันก่อนมาโรงพยาบาล นอนหายใจเหนื่อย (orthopnea) ปัสสาวะไม่ออก

มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (Scr 1.31 mg/dL; eGFR = 38 mL/min/1.73 m²) รับประทานยารักษาโรคประจำตัวอยู่เดิมไม่เคยขาดยา

ยาที่ได้รับก่อนเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

Prazosin (1 mg) 1x1 po pc

Folic acid (5 mg) 1x1 po pc

Amlodipine (10 mg) 1x1 po pc

Enalapril (20 mg) 1x1 po pc

Metformin (500 mg) 1x1 po pc

Gemfibrozil (600 mg) 1x1 po ac

Bisacodyl 1 tab po hs

ผู้ป่วยชื้อยาแผนโบราณมารับประทานเอง มีลักษณะคล้ายยาชุดแต่ละชุดมี 5 เม็ด มี 3 สี คือ สีแดง 2 เม็ด สีน้ำตาล 2 เม็ด และสีดำ 1 เม็ด โดยรับประทานครั้งละ 1 ชุด วันละ 2-3 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 2 เดือน

ผลการตรวจร่างกาย:

Vital signs: T 37.2 C, BP 150/80 mmHg, RR 36/min, HR 70 bpm

Physical examination: HEENT normal, extremities edema 2+

EKG 12 lead: sine wave, wide QRS complex

U/S KUB: no evidence of obstructive uropathy

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

DTX 495 mg/dL, serum ketone 0.11 mmol/L

Arterial blood gas (ABG) after ET-tube: pH 6.3, PCO₂ 17 mmHg, lactate 12.5 mmol/L

CBC: Hb 10.9 g/dL, Hct 36 %, Platelet 236,000, WBC 13,200 (neutrophil 77%)

Electrolyte: Na 132 mEq/L, K 9.12 mEq/L, Cl 101 mEq/L, HCO₃ < 5 mEq/L

Renal function: BUN 121 mg/dL, Scr 8.5 mg/dL

Liver function test: within normal limit

Urinalysis (on hospital course): Creatinine 82.37 mg/dL, Na 111 mEq/L (FeNa = 8.68%), muddy brown cast, no eosinophinuria, protein: negative, WBC: 5-20, RBC: 2-4

แพทย์วินิจฉัย:

Severe metabolic acidosis

Acute kidney injury (AKI) on top of chronic kidney disease (CKD)

Severe hyperkalemia

แพทย์สั่งการรักษา:

10% Calcium gluconate IV

insulin 10 U IV drip

7.5% NaHCO₃ IV

Hemodialysis

อภิปรายกรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงอายุ 81 ปี มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 มีประวัติการได้รับยา metformin ผู้ป่วยให้ประวัติว่ารับประทานยาเดิมอยู่โดยไม่ขาดยา มาโรงพยาบาลด้วย

อาการเหนื่อยมากขึ้น 1 วันและมีอาการปัสสาวะไม่ออก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ arterial blood gas: pH 6.3, PCO_2 17 mmHg และ HCO_3^- ในเลือด < 5 mEq/L เข้าได้กับภาวะ metabolic acidosis และมีการปรับสมดุลโดยระบบทางเดินหายใจ (respiratory compensation) ทำให้เกิดภาวะ respiratory alkalosis ร่วมด้วย (โดยพบ pH < 7.35, PCO_2 < 35 mmHg, HCO_3^- < 22 mEq/L) จากการคำนวณ anion gap [$\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$] = 26 ซึ่งมากกว่าค่าปกติ คือ 8 ± 4 mEq/L จัดเป็น high anion gap metabolic acidosis หมายถึงภาวะเลือดเป็นกรดที่มีสาเหตุจากการมีกรดบางชนิดเพิ่มขึ้นในร่างกาย เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุที่อาจเป็นไปได้ของ high anion gap metabolic acidosis ในผู้ป่วยรายนี้ คือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนจากเบาหวาน (diabetic ketoacidosis) แต่อย่างไรก็ตามตรวจไม่พบคีโตนในเซรัม (เกณฑ์การวินิจฉัย diabetic ketoacidosis คือ ระดับน้ำตาลในเลือด > 250 mg/dL, acidosis: arterial pH < 7.3 หรือ serum HCO_3^- < 15 mmol/L, ตรวจพบ ketone ในเซรัม/ปัสสาวะ) ทั้งนี้ผู้ป่วยไม่มีประวัติการได้รับแอลกอฮอล์ หรือสารชนิดอื่น เช่น aspirin/salicylate, ethylene glycol จึงไม่คิดถึง metabolic acidosis จากภาวะดังกล่าว เมื่อพิจารณาถึง arterial lactate 12.5 mmol/L จึงเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย MALA คือ ผู้ป่วยได้รับยา metformin และมีภาวะ metabolic acidosis (arterial pH < 7.35) ร่วมกับมีระดับ lactate 12.5 mmol/L ซึ่งสูงกว่า 5.0 mmol/L⁸

เมื่อวิเคราะห์ถึงสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ AKI โดยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ BUN 121 mg/dL, Scr 8.5 mg/dL เพิ่มขึ้นจากเดิม คือ Scr 1.31 mg/dL ($\text{eGFR} = 38 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มขึ้นจนเป็นสาเหตุของ MALA ได้ ทั้งนี้มีคำแนะนำ

ว่าในผู้ป่วย chronic kidney disease (CKD) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin เมื่อ $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MALA^{12, 13} นอกจากนี้จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยพบว่ามีการทำงานของตับปกติ และไม่พบภาวะที่เพิ่มการสร้าง lactate จากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ หัวใจล้มเหลว ภาวะเลือดไหลไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลง หรือภาวะขาดออกซิเจน

สิ่งที่ควรวิเคราะห์ต่อคือสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิด AKI ในผู้ป่วยรายนี้ว่าคืออะไรเพื่อหยุดและป้องกันไม่ให้เกิด MALA ขึ้นอีก พบว่าผู้ป่วยมีการรับประทานยา enalapril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) และมีการรับประทานยาแผนโบราณ ที่จัดเป็นชุดประกอบด้วยยาเม็ดสีแดง 2 เม็ด ยาเม็ดสีน้ำตาล 2 เม็ด และยาเม็ดสีดำ 1 เม็ด ซึ่งจากการสืบค้นข้อมูล¹⁷ พบมีการบ่งชี้แหล่งผลิตยาแผนโบราณดังกล่าว ผลจากการตรวจวิเคราะห์ยาเม็ดสีแดงและสีน้ำตาลพบ dexamethasone, diclofenac และ vitamin B1 ยาเม็ดลูกกลอนสีดำพบยา diclofenac และสมุนไพร ได้แก่ เหงือกปลาหมอ พริกไทย หญ้าหนวดแมว จึงมีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับยากลุ่ม ACEI ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด AKI เนื่องจากในสภาวะที่เลือดมาเลี้ยงไตน้อยลง ร่างกายปรับตัวโดยอาศัยกลไก autoregulation โดยเพิ่มการสร้าง prostaglandin I2 และ prostaglandin E2 ซึ่งมีบทบาทในการขยายหลอดเลือดแดงขาเข้าของหน่วยไต (afferent arteriole) และสร้าง angiotensin II มีบทบาทในการหดหลอดเลือดแดงขาออกของหน่วยไต (efferent arteriole) เพื่อเพิ่มอัตราการกรองของไต แต่การได้รับยากลุ่ม NSAIDs ซึ่งยับยั้งการสร้าง prostaglandin I2 และ prostaglandin E2 ร่วมกับยากลุ่ม ACEI ซึ่งยับยั้งการสร้าง angiotensin II จึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด AKI จากการลดแรงดัน

ใน glomerular และทำให้อัตราการกรองของไตลดลง¹⁸ นอกจากนี้ยาในกลุ่ม NSAIDs พบอุบัติการณ์การเกิด AKI ร้อยละ 1-5¹⁹ ผู้ป่วยรายนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยง คือ มีอายุ 81 ปี ซึ่งผู้ที่มียามากกว่า 60 ปีจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิด AKI เมื่อได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs¹⁸ และพบรายงานว่าในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี มีความเสี่ยงในการเกิด AKI จากการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs เพิ่มสูงถึงร้อยละ 58¹⁹ นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิด AKI จากการได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs อีก ได้แก่ เคยเป็นโรคไต เป็นโรคตับที่มีภาวะ ascites โรคหัวใจล้มเหลว มีภาวะขาดน้ำ โรค systemic lupus erythematosus หรือได้รับยาในกลุ่ม diuretics และยาในกลุ่ม ACEIs/ ARBs ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAIDs¹⁸ ผู้ป่วยรายนี้จึงมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่มขึ้นเนื่องจากเป็นโรคไต และได้รับยาในกลุ่ม ACEIs อยู่เดิม แล้วได้รับยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมไปด้วย

ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3B และแพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น AKI on top of CKD ซึ่งควรวิเคราะห์ต่อไปว่า AKI นี้เกิดจากยาหรือไม่ ทั้งนี้ตามข้อกำหนดการวินิจฉัยภาวะ AKI จากยาคือ Scr เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 mg/dL หรือ เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ภายใน 24-72 ชั่วโมง และจากผล urinalysis ของผู้ป่วยรายนี้มีสัดส่วนการขับโซเดียมทางไต (fractional excretion of sodium; FeNa) 8.68% โดย FeNa ที่มากกว่า 2% บ่งชี้ภาวะ acute intrinsic kidney injury และตรวจพบ muddy brown cast ซึ่งบ่งชี้ภาวะ AKI จาก acute tubular necrosis จึงเข้าได้กับภาวะ AKI จากยาในกลุ่ม NSAIDs²⁰ จึงสรุปได้ว่าผู้ป่วยเกิด AKI จากการรับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs โดยมีปัจจัยเสี่ยงเรื่องอายุมาก เคยเป็นโรคไต และรับประทานยาในกลุ่ม ACEI อยู่เดิม

ยาสมุนไพรที่ผู้ป่วยได้รับยังไม่พบรายงานว่าทำให้เกิด AKI ในมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตาม เหงือกปลาหมอมีแนวโน้มทำให้การทำงานของไตลดลงได้ในหนูทดลอง

เมื่อได้รับยาในขนาดสูง²¹ และหย่าหนดแมวมีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ²² จึงอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด AKI จากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEI ได้

แนวทางในการรักษาภาวะ MALA คือ การหยุดยา metformin ให้การรักษาแบบประคับประคอง แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด และรักษาปัจจัยร่วมที่เป็นสาเหตุของ lactic acidosis ในผู้ป่วยรายนี้แพทย์ได้ทำการรักษาโดยการหยุดยา NSAIDs และ metformin ให้ยา 10% calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำ, insulin ทางหลอดเลือดดำ, 7.5% NaHCO₃ ทางหลอดเลือดดำ และบำบัดทดแทนไตโดย hemodialysis เพื่อแก้ไขภาวะ severe metabolic acidosis, acute kidney injury on top of chronic kidney disease, severe hyperkalemia โดยในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาจนหายจากภาวะ lactic acidosis และ hyperkalemia การทำงานของไตดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังจากหยุดยา NSAIDs โดยเภสัชกรมีบทบาทในการร่วมสืบค้นหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA ในผู้ป่วยรายนี้ และให้คำแนะนำเพิ่มเติมเรื่องการใช้ยาแก้ปวด อาหารเสริมและสมุนไพร ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้รับยา metformin อีก โดยฝ่ายเภสัชกรรมมีมาตรการในการป้องกันการเกิด MALA โดยการเพิ่มฉลากยาให้คำแนะนำผู้ป่วย “พบแพทย์ทันที เมื่อมีอาการหอบเหนื่อยร่วมกับคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องโดยไม่ทราบสาเหตุ” การจัดทำระบบสั่งยาโดยแพทย์ทางคอมพิวเตอร์ (computerized physician order entry; CPOE) ที่มีค่า GFR แสดงด้วยซึ่งทำให้เภสัชกรสามารถตรวจสอบการทำงานของไตของผู้ป่วยก่อนจ่ายยา รวมถึงทำแผ่นพับให้คำแนะนำการใช้อาหารและข้อควรระวังการใช้อาหารแก่ผู้ป่วย

สรุปและข้อเสนอแนะ

ภาวะ MALA เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่พบได้น้อยแต่มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 30-50

โดยส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จัดเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากยาได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติเนื่องจากมีการสะสมของยาจากการขับออกทางไตได้ลดลง จากกรณีศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มนี้นำไปสู่การเกิด MALA ซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉิน เภสัชกรควรมีบทบาทในการป้องกันการเกิด รวมถึงค้นหาสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยง โดยมีแนวทางดังต่อไปนี้

1. ทบทวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งในและนอกโรงพยาบาล (medication reconciliation)
2. หลีกเลี่ยงการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด MALA และปรับขนาดยาให้เหมาะสมตามการทำงานของไต

เอกสารอ้างอิง

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overnight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
2. DeFronzo R, Fleming GA, Chenc K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metab Clin Exp*. 2016;65:20-9.
3. Dembo AJ, Marliss EB, Halperin ML. Insulin therapy in phenformin-associated lactic acidosis. *Diabetes; a case report, biochemical considerations and review of the literature*. *Diabetes*. 1975;24(1):28-35.
4. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39:179-90.
5. Pham AQT, Xu LHR, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000 Research* 2015, 4 (F1000 Faculty Rev):1460.
6. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, Derijks HJ, Wensing M, Egberts A, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37:2218-24.
7. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability.

3. ให้คำแนะนำผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ไม่ควรซื้อยารับประทานเอง รวมถึงยาชุด ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน และยาสมุนไพร หลีกเลี่ยงยาที่มีพิษต่อไต

4. ให้คำแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ถึงอาการแสดงของภาวะ MALA และปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MALA

5. แนวทางการป้องกันเชิงระบบ เช่น การคัดกรองใบสั่งยาที่มี metformin การเพิ่มข้อความระบุอาการไม่พึงประสงค์เบื้องต้นจาก MALA บนฉลากยา เพื่อให้ผู้ป่วยสังเกตอาการและรีบมาโรงพยาบาล การติดตามอัตราการเกิด MALA ในโรงพยาบาลเพื่อหาแนวทางป้องกันในอนาคต

Pharmacol Res. 1994;30:187-228.

8. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: From sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med*. 2005;20:255-71.
9. Glucophage (metformin hydrochloride) and Glucophage XR (extended-release) prescribing information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Co.; 2018.
10. Lalau JD. Lactic acidosis induced by metformin incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2010;33(9):727-40.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet], 2016. [cited 2020 April 15]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>.
12. KDIGO CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int. Suppl*. 2013;3:91-111.
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes

- Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>. Accessed April 15, 2020.
14. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 2018;41:547-53.
 15. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S124-38.
 16. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuir DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: A systematic review. *JAMA*. 2014;312(24):2668-75.
 17. กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ผลิตภัณฑ์ผิดกฎหมาย [อินเทอร์เน็ต]: กองพัฒนาศักยภาพผู้บริโภค; [cited 2020 October 17]. Available from http://pca.fda.moph.go.th/public_media_detail.php?id=2&cat=50&content_id=467.
 18. Nolin TD. Drug-induced kidney disease. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p.687-704.
 19. Pai AB. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc*. 2015;55(1):e15-25.
 20. Clive DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease. In: Kimmel P, Rosenberg M, editors. *Chronic renal disease*. New York: Elsevier; 2015. p.694-705.
 21. Siripong P, Kupradinun P, Piyaviriyagul S, Tunsakul S, et al. Chronic toxicity of *Acanthus ebracteatus* Vahl. in rats. *Warasan Krom Witthayasat Kan Phaet*. 2001. p293-307.
 22. Adam Y, Somchit MN, Sulaiman MR, Nasaruddin AA, Zuraini A, Bustamam AA, et al. Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(1):154-8.