

รายงานผู้ป่วย

Metformin Associated Lactic Acidosis: Report of 4 cases in 3Month at Prapokklao Hospital

วิไลพรรณ ริมชลา พ.บ.*

Abstract **Metformin Associated Lactic Acidosis: Report of 4 cases in 3 Month at Prapokklao Hospital**
Wilaipun Rimchala M.D.*

* Department of Medicine Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand
J Propokklao Hosp Clin Med Educat Center 2008;25:179–184.

Division of nephrology, department of medicine, Phrapokklo hospital had encountered 4 cases of metformin – associated lactic acidosis within 3 month period . All cases had type 2 diabetes of varying duration, age ranges from 56 – 70 years old. Every case had acute renal failure due to various causes. Serum lactate was analyzed in 2 cases, both revealed serum lactate higher than 5 mmol./l. The predisposing factors favoring development of lactic acidosis were : overt nephropathy with increasing serum creatinine ($>1.2 < 1.4$ mg./dl), advanced age, chronic lung disease with hypoxemia, and congestive heart failure. This reflects increasing incidence of lactic acidosis after liberal use of metformin according to recent diabetic guidelines, as well as increased longevity with multiple diseases in Thai citizens. Metformin should be used with caution in patients with advanced age, heart failure requiring pharmacological treatment, chronic lung disease with hypoxemia, and overt nephropathy associated with rising serum creatinine. Drugs that may cause abrupt decrease in renal function, such as angiotensin converting enzyme inhibitors and NSAIDS should also be used with caution in these patients.

บทนำ

Metformin ถูกค้นพบและนำมาใช้ทางคลินิกในปี พ.ศ. 2500 โดยนายแพทย์ Sterne ชาวฝรั่งเศส เป็นยาในกลุ่ม biguanide ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกลูโคสที่ตับ ลดภาวะดื้ออินซูลิน เพิ่มการใช้กลูโคสที่กล้ามเนื้อ

และเนื้อเยื่อไขมัน สมาชิกอีก 2 ตัวของยาในกลุ่ม biguanide คือ phenformin และ buformin ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis รุนแรงถึงขั้นทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ จึงถูกถอนออกจากตลาดไป คงเหลือแต่ metformin ซึ่งถือว่าเป็นยาเบาหวานที่มีฤทธิ์อ่อน สามารถใช้ร่วมกับยา

* กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

sulphonylurea และยาลดน้ำตาลอื่น ๆ ทำให้ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีขึ้น

การศึกษา UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ได้แสดงถึงประโยชน์ของ metformin ในการลดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดใหญ่ (macrovascular complications) ของเบาหวาน ลดภาวะดื้ออินซูลิน รวมทั้งผลทาง metabolic อื่น ๆ ทำให้ metformin ได้รับการเลือกให้เป็นยาเบาหวานชนิดรับประทานตัวแรกในขั้นตอนการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกา (American Diabetes association -ADA) และสมาคมเบาหวานนานาชาติ (international diabetes federation -IDF) โดยเฉพาะในผู้ป่วยน้ำหนักตัวมาก โดยมีข้อควรระวังในการใช้ยา คือ serum creatinine >1.5 มก./ดล. ในผู้ป่วยชายและ >1.4 มก./ดล. ในผู้ป่วยหญิง

ในคำแนะนำการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ถือว่า metformin เป็นยาที่ปลอดภัย ความเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis อยู่ในระดับต่ำ รายงานผู้ป่วย lactic acidosis 26 ราย มีเพียง 12 รายเท่านั้นที่ได้รับการยืนยันว่าเกิด lactic acidosis จากยา metformin.

หน่วยโรคไต โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ได้รับการปรึกษาผู้ป่วย severe metabolic acidosis จำนวน 4 ราย ในเดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2550 ถึง มกราคม พ.ศ. 2551 2 ใน 4 ราย ได้รับการตรวจ serum lactate พบว่าเข้าได้กับการวินิจฉัย lactic acidosis ผู้ป่วยทั้ง 4 ราย เป็นเบาหวาน ซึ่งรับประทาน metformin อยู่อย่างต่อเนื่อง เป็นอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นอย่างผิดปกติ รายงานนี้ได้ศึกษารายละเอียดของผู้ป่วย รวมถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยเหล่านี้ด้วย.

ผู้ป่วยรายที่ 1 (รับไว้ในโรงพยาบาล 2 พฤศจิกายน 2550)

หญิงไทย อายุ 59 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานเมื่อ 15 ปีก่อน รักษาด้วยยา glibenclamide และ metformin มาตลอด คุมเบาหวานได้ไม่ดี 6 ปีก่อน พบว่ามีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย รับประทานยา

hydrochlorothiazide + triamterene (moduretic) 5 ปีก่อน เปลี่ยนยาเป็น glipizide + metformin serum creatinine fluctuate จาก 0.7 มก./ดล. เป็น 1.7 มก./ดล. และลดลงเป็น 1.2 มก./ดล. ตรวจพบว่ามี protein รั่วในปัสสาวะ

9 มิถุนายน พ.ศ. 2550 รับไว้ในโรงพยาบาล เนื่องจากน้ำตาลในเลือดต่ำ serum creatinine 1.4 มก./ดล. และลดลงเป็น 1.1 มก./ดล. แพทย์ลดยา glipizide เป็น 5 มก. เข้า เย็น และ metformin 1 กรัม/วัน

วันที่มาโรงพยาบาลญาติไปพบผู้ป่วยไม่รู้สึกลำบากใจ หอบลึก ไม่มีไข้ แพทย์ที่ห้องฉุกเฉิน ใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ pressure cycled ผลการวิเคราะห์ก๊าซในเลือดแดง pH. 6.689 PaO₂ 334.2 PCO₂ 12.4, Serum glucose 52mg/dl BUN 90mg/dl creatinine 11.5 mg/dl แพทย์ได้ให้ glucose ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยยังมีอาการสับสน

ผลการตรวจ CBC: Hct. 32.7% WBC 14,600 / cu.mm. N 83.9% L 7.27 % M8% Platelet count 329,000/ cu.mm.

ผล เกลือแร่ Na 137 meq/l K 7.27 meq./l Cl 95.3 meq/l HCO₃ วัดไม่ได้ (anion gap 41.7)

ผลการตรวจปัสสาวะ glucose -neg. protein 2+ การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ ไม่พบความผิดปกติ

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย NaHCO₃ และการฟอกเลือด blood pH ดีขึ้นจาก 6.689 เป็น 7.385 หลังการฟอกเลือดครั้งแรก ผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจอยู่หลายวัน เกิดภาวะแทรกซ้อนเป็นปอดอักเสบจากเชื้อในโรงพยาบาลได้รับยาปฏิชีวนะ เริ่มต้นด้วย ceftriaxone และเปลี่ยนเป็น Piperacillin / Tazobactam ตามผลความไวต่อยา ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดทั้งหมด 4 ครั้ง จำหน่ายรอดชีวิตหลังอยู่โรงพยาบาล 23 วัน

ผู้ป่วยรายที่ 2 (รับไว้ในโรงพยาบาล 4 พฤศจิกายน พ.ศ. 2550)

หญิงไทย อายุ 70 ปี เป็นเบาหวานไม่ทราบระยะเวลา กินยา metformin 1 gm / วัน, enalapril 10 mg./ วัน hydrochlorothiazide 12.5 mg/วัน ไม่ทราบผล

creatinine ในระยะเริ่มต้นการรักษา.

รับไว้รักษาในโรงพยาบาล วันที่ 4 พฤศจิกายน พ.ศ. 2550 ด้วยประวัติ .ซึมลง ไม่พูด ไม่กินข้าว 4 วัน

1 วันก่อนมาโรงพยาบาลซึมมากขึ้น ถ่ายเหลว อาเจียน ปนว่าเหนียว แรกวันที่โรงพยาบาลจังหวัดในเครือข่าย ความดันโลหิต 144/67 มม.ปรอท ชีพจร 70 ครั้ง/นาที ระดับความรู้สึกตัวยังโต้ตอบได้ น้ำตาลในเลือด 159 mg/dl

หลังรับไว้ในโรงพยาบาลซึมลง ตามไม่ตอบ ความดันโลหิต 70/40 mm.Hg ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง พบเนื้อตายบริเวณสมองน้อย (cerebellar infarction) จึงใส่ท่อช่วยหายใจ และส่งตัวมาโรงพยาบาลพระปกเกล้า

แรกรับที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า อุณหภูมิ 35.5°c ชีพจร 88 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 120/70 มม.ปรอท ช่วยหายใจด้วยลูกปั๊ม (ambu bag) น้ำตาลในเลือด 468 mg/dl BUN 91mg/dl creatinine 12.3mg/dl

ระดับเกลือแร่ Na 129 meq./l K 7.4meq/l chloride 99meq./l HCO₃ ต่ำมากวัดไม่ได้ (anion gap 30)

วิเคราะห์ก๊าซในเลือดแดง pH. 6.684, PaO₂ 290.9 PCO₂ 13.9, HCO₃ 1.5 Serum lactate 22 mmol/l

ให้การรักษาด้วย NaHCO₃ และฟอกเลือดฉุกเฉินร่วมกับการให้ insulin, blood pH เพิ่มขึ้นจาก 6.684 เป็น 7.226 หลังการฟอกเลือดครั้งแรก มีภาวะแทรกซ้อนเป็นปอดอักเสบจากเชื้อในโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะเป็น Ceftazidime และเปลี่ยนเป็น Piperacillin / Tazobactam ตามความไวของเชื้อต่อยา (เชื้อ K.Pneumoniae) ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลทั้งสิ้น 25 วัน ทำการฟอกเลือดทั้งหมด 4 ครั้ง ส่งตัวกลับไปทำกายภาพบำบัดต่อ ที่โรงพยาบาลอรัญประเทศ

ผู้ป่วยรายที่ 3 (รับไว้ในโรงพยาบาลวันที่ 19 ธันวาคม พ.ศ. 2550)

ชายไทยคู่ 68 ปี เป็นเบาหวานไม่ทราบระยะเวลา ได้รับยา metformin 1.5 gm./วัน ตีมีเหล้า เล็กมา

10 ปี มีประวัติเป็นวันโรคปอด

1 วันก่อนมาโรงพยาบาลปวดจุกท้องเป็น ๆ หาย ๆ บริเวณท้องน้อย ชายโครงขวา อาเจียนเป็นน้ำประมาณ 10 ครั้ง ถ่ายเหลวไม่มีมูกเลือดปน ไม่มีถ่ายอุจจาระดำ ไม่มีไข้ ตรวจร่างกาย ท้องกดเจ็บทั่ว ๆ ไป เจ็บมากทางด้านขวาบน เอกซเรย์ไม่พบลมใต้กระบังลม serum amylase 120u/l

liver function test :

bilirubin -total 1.2mg./dl indirect 0.1 mg./dl
albumin 3.7 gm./l globulin 3.6 gm./l
alkaline phosphatase 82, ALT 35

BUN 58mg./dl creatinine 7.5 mg./dl น้ำตาลในเลือด 184mg./dl

วิเคราะห์ก๊าซในเลือดแดง pH. 7.293, PaO₂ 87.6 PCO₂ 24.4 serum lactate 7.2 mmol./l CBC. Wbc. 10800 /cu.mm. N 89.7percent L 7.16percent M 2.64percent

Na 136 meq./l K 5.88 mmol./l Cl 97.8 mmol./l HCO₃ 13.3 mmol./l (anion gap 24.9)

ได้รับการรักษาด้วย NaHCO₃ และการฟอกเลือด 1 ครั้ง หลังฟอกเลือดอาการปวดท้องและอาการหอบดีขึ้น ผู้ป่วยกลับบ้านได้หลังจากอยู่โรงพยาบาล 8 วัน

ผู้ป่วยรายที่ 4 (รับไว้ในโรงพยาบาล 28 มกราคม พ.ศ. 2551)

ชายไทยโสด อายุ 56 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน ประมาณ 1 ปี ได้รับยา metformin 1 gm./วัน

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ ไม่ไอ ไม่หอบ เจ็บหน้าอก

1 วันก่อนมาโรงพยาบาลหายใจหอบเหนื่อยมากขึ้น ญาติจึงนำส่งโรงพยาบาล ตรวจร่างกาย ปอดมีเสียง crepitation ทั้ง 2 ข้าง ตับโต 2 นิ้วมือได้ชายโครงขวา

เอกซเรย์ : cardiomegaly with pulmonary congestion

คลื่นหัวใจ : acute antero-septal myocardial infarction

ผลเลือด CK-MB 540.1 mg./dl Troponin I 1.18 BUN 126 mg./dl creatinine 14.0 mg./dl Na 132 meq./l, K 6.65 meq./l, chloride 85.6 meq./l HCO₃ 3.5 meq./l anion gap 58.5

วิเคราะห์ก๊าซในเลือดแดง pH. 6.744, PCO₂ 25.4 PaO₂ 190.5 HCO₃ 3.3 meq./l

Liver function test : bilirubin total 0.9, direct 0.1 alkaline phosphatase 63 ALT. 50 AST. 138, PTT 48.8 PT 18.6 INR 1.64

CBC. WBC. 33,700/cu.mm. N 77 .8percent L 15percent M 6percent

ผู้ป่วยได้รับการรักษาเรื่อง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ด้วยยา low molecular weight heparin และ clopidogrel, ได้รับการรักษาเรื่องเลือดเป็นกรดด้วย NaHCO₃ และการฟอกเลือด Blood pH ดีขึ้น จาก 6.744 เป็น 7.138 หลังการฟอกเลือดครั้งแรก ต่อผู้ป่วยยังไม่พ้นจากภาวะ shock ผู้ป่วยเสียชีวิตหลังรับไว้ในโรงพยาบาลได้ 2 วัน

วิเคราะห์และวิจารณ์

ในภาวะปกติ lactate เป็นสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงมาจาก pyruvate ในภาวะที่เนื้อเยื่อขาดออกซิเจนในขบวนการย่อยสลาย glucose โดย enzyme lactate dehydrogenase Lactate ที่เกิดขึ้นจะเปลี่ยนกลับเป็น pyruvate เมื่อเนื้อเยื่อได้รับ oxygen เพียงพอ นอกจากนี้ lactate อาจผ่านเข้าสู่กระบวนการ oxidation หรือ glycogenesis ที่ตับ

ค่าปกติของ lactate ในเลือด < 1mmol./l ถ้าตรวจได้ค่า lactate > 5 mmol./l ร่วมกับภาวะเลือดเป็นกรด เป็น criteria ในการวินิจฉัย lactic acidosis, lactic acidosis เป็น acidosis ชนิด anion gap กว้าง

ยา biguanide ออกฤทธิ์โดยลดการสร้างกลูโคสจากตับ เพิ่มการใช้ glucose โดย non oxidative pathway ใน splanchnic bed ในเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อและ

ไขมัน ทำให้ระดับ lactate ในเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะหลอดเลือดในช่องท้อง ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับทำให้ระดับ lactate ในเลือดสูงขึ้น ดังนั้น ภาวะ lactic acidosis จึงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้

อุบัติการณ์ของการเกิด lactic acidosis จากยา metformin ต่ำกว่า phenformin และ buformin ประมาณ 20 เท่า เปรียบเทียบ serum lactate ในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin กับ phenformin เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าระดับ lactate ในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย (mean 0.04 (0.00-0.14)) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา phenformin อย่างมีนัยสำคัญ และระดับ lactate ในเลือดจะสูงขึ้นเฉพาะ ในรายที่มีระดับ metformin ในเลือดสูงกว่าปกติเท่านั้น.

หลังจากรับประทานยา metformin ยาจะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก ประมาณร้อยละ 50-60 ตัวยาค้างกับ protein มีค่าครึ่งชีวิต ประมาณ 2 ชม. และถูกขับถ่ายทางไตในรูปเดิม

อาการและอาการแสดงของ lactic acidosis มักเป็นอาการไม่เฉพาะเจาะจง ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย ชีพ รู้สึกเหนื่อย บางรายอาจมีอาการปวดท้องโดยหาสาเหตุไม่พบร่วมด้วย ทำให้การวินิจฉัยภาวะ lactic acidosis ในระยะแรกทำได้ยาก มักวินิจฉัยได้เมื่อผู้ป่วยมีอาการมากแล้ว.

รายงานนี้ได้ศึกษาผู้ป่วย severe metabolic acidosis 4 ราย ในกลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระปกเกล้า ในเวลาเพียง 3 เดือน ผู้ป่วยทุกรายเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับยา metformin ในขนาดต่าง ๆ กัน ทุกรายมีอาการเจ็บป่วยเฉียบพลัน มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งน่าจะทำให้เกิดการสะสมของยา metformin 2 ใน 4 ราย ได้รับการตรวจ serum lactate พบว่าสูงถึงระดับที่วินิจฉัย lactic acidosis ได้ (serum lactate เจาะโดยไม่รีดแชน ได้ > 5mmol./l)

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด lactic acidosis ได้แก่ overt nephropathy, โดยเฉพาะในระบะที่มี serum creatinine เพิ่มขึ้น แม้จะยังไม่สูงเกิน 1.4 มก./ดล. ก็ตาม(ผู้ป่วยรายที่ 1) เป็นผู้ป่วยที่เสี่ยงที่จะเกิดภาวะไต

วายเฉียบพลัน เนื่องจากการติดเชื้อ, ยา angiotensin converting enzyme inhibitor, ยาแก้ปวดชนิด NSAIDS ซึ่งหาซื้อได้จากร้านขายยาทั่วไป.

ผู้ป่วยโรคหัวใจ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีหัวใจล้มเหลว(ผู้ป่วยรายที่ 4) เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ tissue hypoxia เนื่องจาก peripheral circulation failure ทำให้การเผาผลาญ glucose มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนไปเป็นแบบไม่ใช้ออกซิเจน.

ผู้ป่วยการหายใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic respiratory failure) (ผู้ป่วยรายที่ 3) จะเกิด lactic acidosis ได้ง่ายเนื่องจาก tissue hypoxia เช่นเดียวกัน.

ผู้ป่วยสูงอายุ (ผู้ป่วยรายที่ 2) โดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่ผอม มวลกล้ามเนื้อน้อย จะมีระดับ creatinine clearance ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ที่มีระดับ creatinine เท่ากัน ดังนั้นจะมีโอกาสเกิดการคั่งของ metformin ได้ง่าย

ดังนั้น การใช้ยา metformin ในผู้ป่วยสูงอายุ ควรคำนวณค่า creatinine clearance และใช้ metformin เฉพาะในรายที่ creatinine clearance > 60 ml./min เท่านั้น

Metformin ขับถ่ายในรูปแบบที่ไต ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน การขับยา metformin ลดลง ทำให้เกิดการคั่งของยา metformin เป็นสาเหตุของ lactic acidosis ได้.

การรักษาผู้ป่วย severe lactic acidosis จากยา metformin ได้แก่การรักษาสาเหตุและภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด การให้ sodium bicarbonate และการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก และ/หรือมีภาวะไตวายร่วมด้วย อัตราตายของภาวะ lactic acidosis ประมาณร้อยละ 50 โดยทั่วไปผลการรักษาภาวะ lactic acidosis จากยา metformin จะได้ผลดีกว่า lactic acidosis จากภาวะช็อคและสาเหตุอื่น ๆ

สรุป

ยา metformin เป็นยาเบาหวานชนิดกิน ซึ่งมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยเบาหวานไม่เพียงลดระดับน้ำตาลใน

เลือดเท่านั้น ยังลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดใหญ่ (macrovascular complications) โดยเฉพาะ โรคหลอดเลือดหัวใจ มีผลในการลดไขมัน และป้องกันภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (anti-atherosclerosis) metformin ถูกจัดให้เป็นยาคุมเบาหวานชนิดเม็ดที่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรก เมื่อการเปลี่ยนแปลงวิถีชีวิต(การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และการลดน้ำหนัก) ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานที่มีน้ำหนักตัวเกิน ในข้อแนะนำ (guideline) หลาย ๆ อัน โดยมีข้อควรระวัง คือห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine เกิน 1.4 mg/dl ในผู้ป่วยหญิง และเกิน 1.5mg./dl ในผู้ป่วยชาย โดยทั่วไปถือเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ถ้าใช้อย่างถูกต้อง

ได้รายงานอุบัติการณ์ severe metabolic acidosis ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา metformin 4 ราย ทุกรายมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย ผู้ป่วย 2 ใน 4 รายได้รับการตรวจ serum lactate พบว่าสูงถึงระดับที่วินิจฉัย lactic acidosis ทั้ง 2 ราย ผู้ป่วยทั้ง 4 ราย พบในระยะเวลาเพียง 3 เดือน แสดงว่ามีแนวโน้มที่จะพบภาวะ lactic acidosis เพิ่มขึ้น หลังจากมีการเสนอให้ใช้ยา metformin เป็นยาตัวแรกในการควบคุมเบาหวาน

ปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ได้ในผู้ป่วยเบาหวาน 4 รายนี้ได้แก่ ภาวะ ไตเสื่อมที่เริ่มมีระดับ creatinine สูงขึ้น แม้จะยังไม่ถึงระดับที่เป็นข้อห้ามในการใช้ยา โรคหัวใจ อายุมาก ภาวะติดเชื้อ ภาวะช็อค และโรคปอดเรื้อรังที่มีภาวะออกซิเจนต่ำร่วมด้วย.

ดังนั้น ควรระวังการใช้ยา metformin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะแรก โรคหัวใจโรคปอดที่มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ผู้ป่วยสูงอายุ รวมทั้งควรระมัดระวังการใช้ยาที่อาจทำให้ระดับ creatinine สูงขึ้นอย่างฉับพลัน เช่นยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และยาแก้ปวดข้อ NSAIDS.

บรรณานุกรม

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Lancet 1998;352:
2. ญัฐเชษฐ์ เปล่งวิทยา. Review current guideline for management of Diabetes. โรคต่อมไร้ท่อในเวชปฏิบัติ, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย 2550
3. Lalau JD. and Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy : Searching for a link with metformin in reports of “metformin-associated lactic acidosis” Diabetes, Obesity and Metabolism 2001;3:195-201.
4. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA – Lactic acidosis study group : The American Journal of Medicine, 1994;97,47-54.
5. Chan NN, Branin HP, Feher MD. Metformin associated lactic acidosis, A rare or very rare entity. Diabetic Medicine 1999;16:273-81.
6. Fery F, Plat L, Balasse EO. Effects of metformin on the pathways of glucose utilization after oral glucose in non insulin dependent diabetes mellitus patients Metabolism. 1997;46,227-33.
7. Cusi K, Consoli A, De Fronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus. The Journal of clinical endocrinology and Metabolism 1996;81, 4059-67.
8. Cavallo – Perin P, Aluffi E, Estivi P, The Hyperlactatemic effect of Biguanides : A comparison between Phenformin and metformin during a 6 month treatment. Revista Europea Per le Scienze Mediche E Farmacologiche 1989;11,45-9.
9. Brunetti P, Pagano G, Turco C. Effects of 2 different glibenclamide dose – strength in the fixed combination with metformin in patients with poorly controlled type 2 DM. A double blind, prospective, randomized, cross over clinical trial. Diabetes, Nutrition and Metabolism 2004;17:350-7.
10. Goodman and Gilman The Pharmacological principle of Therapeutics 10th ed. 2001 p. 1704-5.