

ยา Metformin ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก: รายงานผู้ป่วย 1 รายและทบทวนวารสาร

วทัญญู พาราพิบูลย์, พ.บ.*,
นุชภา รัตนจรัสโรจน์, พ.บ.**

บทคัดย่อ

Metformin เป็นยาที่ใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ใช้กันอย่างแพร่หลายผลข้างเคียงที่ร้ายแรง แต่พบได้น้อยมากคือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก ปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้ซึ่งส่วนมากคือ ข้อห้ามใช้ของยา metformin นั้นเอง ภาวะนี้มีรายงานน้อยในประเทศไทย ทำให้แพทย์ทั่วไปขาดประสบการณ์ในการเฝ้าระวังผลข้างเคียงชนิดนี้ บทความนี้นำเสนอรายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่สงสัยว่าเกิดภาวะนี้จากยา metformin และทบทวนวารสาร

Abstract: Metformin Associated Lactic Acidosis: a Case Report and Literatures Review

Watanyu Parapiboon, M.D.*,

Nuchapa Ratanajaratroj, M.D.**

* Resident, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

** Staff, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2007; 31: 197-205.

Metformin is a widely used oral hypoglycemic agent. Lactic acidosis is serious side effect but rare. Risk factors of this condition are mostly contraindication of metformin therapy. Because only few cases have been reported in Thailand, general practitioners may lack of experience and unaware of this side effect. This report presented a case of suspected metformin associated lactic acidosis and literatures review.

* แพทย์ที่เลี้ยง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000

** แพทย์ประจำ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000

รายงานผู้ป่วย

หญิงไทยคู่ อายุ 57 ปี อาชีพครู ภูมิลำเนาอำเภอเมือง จ.นครราชสีมา มาด้วยอาการสำคัญ คือ เหนื่อยมา 3 วัน

ประวัติปัจจุบัน: 3 สัปดาห์ เริ่มมีอาการบวมที่หน้า หลังตื่นนอนตอนเช้า ขาไม่บวม ไม่เหนื่อย ไม่ได้รักษา

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีบวมที่หน้าและขาทั้งสองข้าง รู้สึกเหนื่อยเมื่อเดินอยู่ในบ้าน กลางคืนนอนศีรษะสูง ปวดเอวทั้งสองข้างไม่ร้าวไปไหน รับประทานอาหารได้น้อยลง อาเจียน 3-4 ครั้งเป็นเศษอาหาร ไม่ปวดท้อง ปัสสาวะเป็นฟองสีเหลืองเข้ม ปัสสาวะออกน้อยลง วันละ 2-3 ครั้ง ไม่มีไข้ ไม่เจ็บหน้าอกเหนื่อยมากขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต: เป็น DM type 2 และ essential hypertension 7 ปี รักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา Current medication: Pioglitazone (15 mg) 2x1 pc, Metformin (500 mg) 2x3 pc, Irbesartan (150 mg) 1x1 pc, Nifedipine CR (30 mg) 1x1 pc กินยาสม่ำเสมอมาตลอด serum creatinine 1.2 mg/dL (เมื่อ 12 เดือนก่อน) และไม่มีประวัติดื่มสุรา

ตรวจร่างกาย

General appearance: A Thai woman, alert, look distress, follow command

Vital signs: BP 160/80 mmHg, Pulse 110 beats/min, RR 26/min, Temperature 37°C

HEENT: not pale conjunctiva, no icteric sclera, no puffy eyelids, JVP flat, dry lip

Heart: normal S1S2, no murmur

Lungs: tachypnea, dyspnea, no retraction of chest wall, normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: mild distend, soft, not tender, no hepatosplenomegaly, CVA not tender

Extremities: pitting edema 1+ both legs

Investigations:

CBC: Hb 11 g/dL, Hct 36 vol%, WBC 11,900 cells/ml (N 43%, L 14%, Mono 8%, Eo 1%, band 23%, metamyelocyte 4%, myelocyte 5%, no toxic granules), Platelet 423,000/ml

BUN/Cr: 83/8.4 mg/dL

Electrolyte: Na⁺ 131 mmol/L, K⁺ 5.4 mmol/L, Cl⁻ 94 mmol/L, HCO₃⁻ low

LFT: Chol 310 mg/dL, DB/TB 0.1/0.6 mg/dL, AST 50 U/L, ALT 14 U/L, AP 63 U/L, TP 8.5 mg/dL, Alb 3.9 g/dL, Glob 4.6 g/dL

Arterial blood gas during on ventilator MCV mode; tidal volume 500 ml, respiratory rate 34 /min, positive end expiratory pressure 2 cmH₂O, FiO₂ 1.0: pH 7.04, pCO₂ 25 mmHg, HCO₃ 7 mmol/L, PaO₂ 717 mmHg

Urinary analysis: colorless, clear, pH 5, sp.gr. 1.012, protein 1+, sugar 2+, ketone 1+, blood 1+, WBC 2-3/HPF, RBC 0-1 /HPF

Capillary blood glucose: 144 mg/dL, serum ketone 10 mg/dL, serum lactate ส่งตรวจไม่ได้

Septic work up: Hemoculture and urine culture no growth after 3 days

CXR and ultrasound KUB: อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การวินิจฉัยเบื้องต้น

Severe high anion gap metabolic acidosis and acute renal failure

DM type 2 with history of metformin use

Essential hypertension

อภิปรายผู้ป่วย

ผู้ป่วยมาด้วยปัญหาหอบเหนื่อย 3 วัน ปัสสาวะออกน้อยลง ขาทั้งสองข้างบวม ทำให้คิดถึงโรคตามระบบได้ 3 อย่าง คือ 1. ภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure) ซึ่งอาจจะมีการจ้ำจองเสริมคือ ภาวะน้ำเกิน (volume overload) 2. ระบบการหายใจ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยหอบเหนื่อยได้ 3. สาเหตุทางเมตาบอลิซึม เช่น ภาวะเลือดเป็นกรด, ไทรอยด์เป็นพิษ เป็นต้น

จากประวัติ, ตรวจร่างกาย, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและเอกซเรย์ปอดทำให้คิดถึงภาวะเลือดเป็นกรดมากที่สุด โดยมีเหตุผลสนับสนุนคือ อาการเหนื่อยหายใจเร็ว ร่วมกับผลเกลือแร่ในเลือดและ arterial blood gas เป็นภาวะเลือดเป็นกรด ส่วนอาการเหนื่อยจากภาวะหัวใจวายอาจเป็นไปได้ เนื่องจากประวัติ หอบเหนื่อยมีขาบวม ปัสสาวะออกน้อย ตรวจร่างกายมีบวมที่ขา 2 ข้าง แต่มีข้อค้านคือ ไม่มีเสียง crepitation ที่ปอดซึ่งเป็นอาการของหัวใจวายซีกซ้ายและเอกซเรย์ปอดปกติ ไม่มีหัวใจโตและ pulmonary congestion

ส่วนอาการเหนื่อยจากปัญหาทางระบบหายใจ เช่น ความผิดปกติของเนื้อปอดหรือทางเดินหายใจจากประวัติไม่มีไข้ ไม่มีไอ ไม่มีหายใจตื้นชัณนามาก่อน การตรวจร่างกายเสียงหายใจปกติ และเอกซเรย์ปอดปกติ ทำให้ตัดภาวะนี้ออกไปได้

ภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยรายนี้เป็นแบบ wide anion gap ซึ่งมีสาเหตุหลักคือ

1. lactic acidosis
2. ketoacidosis ซึ่งเกิดจาก diabetic ketoacidosis, starvation, alcoholic ketoacidosis
3. การได้รับสารบางอย่างเข้าไป เช่น methanol, ethylene glycol

ในผู้ป่วยรายนี้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับยา metformin อยู่ มาด้วยภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรงและไตวายเฉียบพลัน ทำให้ต้องคิดถึงภาวะ metformin induce

lactic acidosis ไปด้วย ถึงแม้จะมีอุบัติการณ์การเกิดน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้าไม่สามารถอธิบายเหตุอื่นในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดได้ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ ไม่มีคีโมสุรา ไม่มีประวัติได้รับสารแปลกปลอม ไม่มีประวัติอดอาหาร น้ำตาลในเลือด 144 mg/dL ซึ่งยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย diabetic ketoacidosis ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งทำให้เกิดการไหลเวียนเลือดล้มเหลว ยังคงต้องอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรค เนื่องจาก ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดและไตวายเฉียบพลันได้ แต่มีข้อค้านคือ ไม่มีไข้ จากประวัติและตรวจร่างกายไม่พบร่องรอยของการติดเชื้อ ซึ่งยืนยันจากผลทางห้องปฏิบัติการ ไม่พบเชื้อก่อโรค ทั้งในเลือดและปัสสาวะ รวมทั้งเอกซเรย์ปอดปกติ

การดำเนินโรค

ผู้ป่วยมีภาวะ severe high anion gap metabolic acidosis and acute renal failure ได้แก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) โดยใช้ sodium bicarbonate 7.5%NaHCO₃ intravenous (รวมทั้งสิ้น 15 ampules ใน 12 ชั่วโมง), sodamint tablet 3x3 oral pc และฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) เนื่องจากมีภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรงที่แก้ไขไม่ได้ด้วยการให้ยา ได้รับการใส่ endotracheal tube เพื่อลด work of breathing, empirical antibiotic เป็น ceftriazone 2 g intravenous daily เนื่องจากมีลักษณะทางคลินิกของ systemic inflammatory response syndrome

หลังจากทำฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 2 ครั้ง ผู้ป่วยอาการดีขึ้น หอบเหนื่อยน้อยลง ภาวะเป็นกรดในเลือดลดลง สามารถหย่าท่อช่วยหายใจได้ และหยุดยาปฏิชีวนะได้ในวันที่ 3 (ผลเพาะเชื้อในเลือด: ไม่มีเชื้อเจริญเติบโต) และไม่มีไข้กลับขึ้นมาอีก

ผู้ป่วยมีปัญหาปัสสาวะมากเกินไป (polyuria) ตามมา ได้รับสารน้ำทดแทนในรูป 0.9%NSS เท่ากับ ปริมาณปัสสาวะที่ออกมาในแต่ละวัน ค่า BUN/Cr ลด

ลงมาเรื่อย ๆ จนถึงวันที่ 6 ผู้ป่วยสามารถออกจากโรงพยาบาลได้ และนัดมาติดตามอาการใน 1 สัปดาห์ ผล BUN และ Cr อยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังตารางที่ 1 แพทย์เริ่มยาในการรักษาโรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูงชนิดใหม่เป็น Glipizide (5mg) 1x1 ac, Nifedipine CR (30mg) 1x1 pc

การวินิจฉัยสุดท้าย: Metformin associated lactic acidosis

บททวนวารสาร

Metabolic acidosis คือภาวะเลือดเป็นกรด เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ hydrogen ion $[H^+]$ หรือการลดลงของ bicarbonate $[HCO_3^-]$ ซึ่งระบบทางเดินหายใจจะตอบสนองเพื่อลด $PaCO_2$ เป็น respiratory alkalosis compensated

ภาวะเลือดเป็นกรด แบ่งได้เป็น 2 ชนิด ตาม anion gap ที่เปลี่ยนแปลงคือสูงหรือคงที่ ภาวะเลือดเป็นกรดชนิดที่ anion gap สูง (high anion gap metabolic acidosis) อาจเกิดได้จากแลคติก (lactic acidosis) ซึ่งภาวะเลือดเป็นกรดเกิดจากการเพิ่มของระดับแลคติกมากกว่า 5 mmol/L มีหลายสาเหตุดังจะ ได้กล่าวต่อไป

โดยทั่วไปภาวะที่มีออกซิเจน ร่างกายจะเปลี่ยน pyruvate เป็นคาร์บอน ไดออกไซด์และน้ำใน mitochondria ซึ่งเป็นกระบวนการในการสร้างกลูโคส หากร่างกายสร้างกลูโคสแบบไม่ใช้ออกซิเจน pyruvate จะถูกเปลี่ยนเป็นแลคติก โดยเอนไซม์ lactate dehydrogenase ร่างกายสร้างแลคติกได้ประมาณ 1,400 mmol ต่อวันและถูกทำให้สมดุลโดย HCO_3^- ในปริมาณที่เท่ากัน จากนั้นแลคติกที่สร้างขึ้นจะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับเป็นส่วนใหญ่เพียงร้อยละ 10-20 ของแลคติกจะถูกกำจัดทิ้งที่ไต ดังนั้นในสภาวะปกติระดับแลคติกในเลือดจะมีค่าน้อยกว่า 1 mmol/L

กรดแลคติกในเลือด มี 2 ชนิด ซึ่งหากมีมากไปจะมีผลทางคลินิกที่แตกต่างกัน คือ

1). -L-Lactic เป็นชนิดที่พบได้บ่อย สามารถวัดได้จากในเลือด เกิดจากการสร้างกลูโคสแบบไม่ใช้ออกซิเจน

2). -D-Lactic เป็นผลผลิตของแบคทีเรีย มักเกิดในผู้ที่มีภาวะ bacterial overgrowth เช่น short-bowel syndrome มีประวัติตัดต่อลำไส้ โดยปกติแล้วยังไม่สามารถวัดระดับ D-Lactic ในเลือดได้ ดังนั้นควรนึกถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติตัดต่อลำไส้ มี anion gap สูง

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันต่างๆ ของผู้ป่วยที่รายงาน

วันที่ของการนอนโรงพยาบาล	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3	วันที่ 6	วันที่ 14
BUN (mg/dL)	83.0	41.0	51.0	16.0	20.0
Cr (mg/dL)	8.4	4.0	5.0	1.3	1.1
pH	7.0	7.34			
Sodium (mMol/L)	131.0	144.0		141.0	
Potassium (mMol/L)	5.4	4.4		3.4	
Chloride (mMol/L)	94.0	95.0		109.0	
HCO_3^- (mMol/L)	low	11.0		21.0	
	hemodialysis	hemodialysis			

ที่อธิบายไม่ได้ด้วยสาเหตุอื่นร่วมกับมีอาการทางระบบประสาท

สาเหตุและชนิดของ Lactic Acidosis

Cohen and Woods⁽¹⁾ ได้แบ่งภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกเป็น 2 ชนิด

- Type A เกิดจากภาวะที่เนื้อเยื่อขาดออกซิเจนหรือพลังงาน adenosine tri-phosphate (ATP) เช่น ภาวะช็อคหรือการไหลเวียนเลือดในร่างกายไม่ดี

- Type B ไม่ได้เกิดจากเนื้อเยื่อขาดออกซิเจนหรือพลังงาน ATP แต่มีภาวะจำเพาะที่ทำให้เกิด สามารถแบ่งเป็น 3 ชนิดย่อย ได้แก่

B1 พบใน systemic disease เช่น renal failure, hepatic failure, malignancy, heat stroke, pheochromocytoma และ thiamine deficiency

B2 เกิดจากยาและสารพิษบางชนิด ที่มีรายงานได้แก่

- Acetaminophen, alcohol, glycol group (ethylene glycol, propylene glycol, methanol)

- Antiretroviral drug (zidovudine, didanosine, lamivudine)

- Beta adrenergic agents (epinephrine, ritodrine, terbutaline)

- Biguanides (phenformin, metformin)

- Cyanogenic compound (cyanide, aliphatic nitriles, nitroprusside)

- Sugar alcohols (fructose, sorbitol, xylitol)

- Other drugs: isoniazid, 5-fluorouracil, halothane, sulfasalazine, valproic acid

B3 พบในโรคทางพันธุกรรมของเมทาบอลิซึม (inborn errors of metabolism)

- Glucose-6-phosphatase efficiency (von Gierke disease)

- Fructose 1, 6-diphosphatase deficiency

- Pyruvate dehydrogenase deficiency

- Methylmalonic aciduria

- MELAS syndrome (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes)

Metformin and Lactic Acidosis

Metformin hydrochloride เป็นยาในกลุ่ม biguanide ใช้ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ ลดการสร้างน้ำตาลกลูโคสจากตับ (hepatic glucose production) ในขบวนการ gluconeogenesis โดยมีผลต่อ AMP-kinase ทำให้ระดับน้ำตาลลดลง นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าช่วยลด peripheral insulin resistance ได้ จึงอาจเรียกได้ว่า metformin เป็น “insulin sensitizer” เพราะระดับน้ำตาลดีขึ้นโดยไม่ได้กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน⁽²⁾ metformin ช่วยลดระดับ HbA1c ร้อยละ 1-2 เมื่อเทียบกับยาหลอก⁽³⁾ ยังเป็นยาลดระดับน้ำตาลตัวเดียวที่มีผลทำให้น้ำหนักลดและช่วยลด macrovascular events ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีน้ำหนักตัวเกินมาตรฐานจากการศึกษาของ U.K. Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)⁽⁴⁾ และยังพบมีประโยชน์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ percutaneous coronary intervention (PCI) ในการรักษา polycystic ovary syndrome พบว่า metformin ช่วยทำให้ ovulatory capacity และ metabolic parameters ดีขึ้น นอกจากนี้ในการศึกษา Diabetic Prevention Program⁽⁵⁾ metformin สามารถลดอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดเบาหวานในผู้ป่วย impaired glucose tolerance ได้ร้อยละ 31 แม้จะน้อยกว่าการเปลี่ยนแปลงวิถีทางการดำเนินชีวิต ซึ่งลดอัตราเสี่ยงได้ร้อยละ 58 แต่ก็สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วย prediabetes ที่ไม่สามารถควบคุมอาหารหรือออกกำลังกายได้ตามที่กำหนด metformin ได้เริ่มใช้ในยุโรปตั้งแต่ปี ค.ศ.1957

แต่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ในปี ค.ศ.1995 เนื่องจากผลข้างเคียงที่อันตรายคือภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก

ผลข้างเคียงของ Metformin

ผลข้างเคียงส่วนใหญ่เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกขมที่ลิ้น อึดอัด แน่นท้อง ผลข้างเคียงนี้สามารถแก้ไขได้โดยการค่อยๆ ปรับขนาดยา ทำให้น้ำหนักลด อาการทางระบบอื่นที่พบได้เช่น ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย รู้สึกเหมือนเป็นไข้หวัด มีผื่น การลดของระดับวิตามิน B12 และ megaloblastic anemia ส่วนผลข้างเคียงที่อันตราย แต่พบได้น้อยมากคือ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก

ข้อห้ามใช้ของ Metformin⁽⁶⁾

1. แพ้ยา metformin
2. ค่าการทำงานของไตผิดปกติ โดยค่า creatinine >1.5 mg/dL ในผู้ชาย และ >1.4mg/dL ในผู้หญิง หรือภาวะที่เสี่ยงต่อการทำงานของไตผิดปกติ เช่น ได้รับความทึบแสง, หลังการผ่าตัดใหญ่
3. ภาวะที่เสี่ยงต่อภาวะช็อกเช่น ภาวะขาดน้ำ, ติดเชื้อรุนแรงในกระแสเลือด (sepsis), กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและภาวะหัวใจล้มเหลว
4. ภาวะ hypoxemia
5. การทำงานของตับผิดปกติ
6. คีโมสุรา
7. ตั้งครรภ์

อุบัติการณ์ของภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก ในผู้ป่วยเบาหวาน

ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยาในกลุ่ม biguanide พบมีความสัมพันธ์กับการใช้ phenformin ซึ่งมีอัตราการเกิดถึง 40-64 ต่อ 100,000

คน-ปี⁽⁷⁾ จน phenformin ถูกถอนออกจากการใช้ทางคลินิกในปลายทศวรรษ 1970 กลไกการเกิดยังไม่ทราบชัด เชื่อว่าเป็นจากหลายปัจจัยคือ มีภาวะขาดอินซูลินระดับยา phenformin สูงเกินขนาด ร่วมกับผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะขาดออกซิเจน, ติดเชื้อรุนแรงในกระแสเลือด, azotemia หรือคีโมสุรา ผู้ป่วยเบาหวานเองก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก แม้จะไม่ได้รับยาในกลุ่มนี้ พบว่าในหนูที่เป็นเบาหวานสัดส่วนของ lactate to pyruvate มีค่าสูงกว่าปกติ และมีการสร้าง nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) ลดลง ทำให้มีการสะสมของแลคเตท ในขบวนการเมแทบอลิซึมแบบไม่ใช้ออกซิเจนของคาร์โบไฮเดรต

ส่วน metformin พบอุบัติการณ์ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกน้อยกว่าคือประมาณ 1-9 ต่อ 100,000 คน-ปี⁽⁸⁻⁹⁾ พบผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ metformin จะมีระดับแลคเตทในเลือดเพิ่มขึ้นทั้งก่อนและหลังอาหารแต่ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับแลคเตทที่เพิ่มขึ้นเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของกลูโคสเป็นแลคเตทที่เชื่อบุผิวลำไส้และเข้าสู่ระบบเลือดพอร์ทอล ซึ่งจะถูกกำจัดทางตับ ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ metformin มักเกิดในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้อยู่แต่ มักจะไม่ได้คำนึงถึงได้แก่ การทำงานของไตเสื่อม ทำให้ระดับ metformin ในพลาสมาสูงร่วมกับมีปัจจัยอื่นที่ทำให้ระดับแลคเตทในเลือดสูงขึ้น เช่น การเจ็บป่วยบางอย่างที่มีผลทำให้ความดันโลหิตต่ำลงและมี tissue perfusion ลดลง ภาวะ hypoxia โรคตับหรือคีโมสุรา ในภาวะดังกล่าวนี้บางครั้งระดับ metformin ในพลาสมาปกติแต่ระดับแลคเตทในเลือดสูง จึงอาจเป็นไปได้ว่า metformin อาจไม่ได้เป็นสาเหตุของภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก แต่เป็นเหตุการณ์ที่เกิดร่วมโดยบังเอิญ⁽¹⁰⁾ มีการศึกษา systematic review and meta-analysis⁽¹¹⁾ รวบรวมผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1959-2002 จำนวน 194 การศึกษา พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเลือด

เป็นกรดจากแลคติกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้ และไม่ได้รับการรักษาด้วย metformin ไม่แตกต่างกัน กล่าวคือ อุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ metformin คือ 9.9 ครั้งต่อ 100,000 คน-ปี เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ metformin 8.1 ครั้งต่อ 100,000 คน-ปี ดังนั้นยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนว่า metformin เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อาจเป็นเพียงเหตุการณ์ที่เกิดร่วมโดยบังเอิญหรืออาจเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะนี้ ยังต้องเฝ้าติดตามการใช้อย่างระมัดระวังเพราะมีรายงานผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับ metformin ร่วมกับยาอื่น ๆ อีก เช่น orlistat⁽¹²⁾ และยาที่ยับยั้งระบบ renin angiotensin system (ACE-I และ ARB)⁽¹³⁾

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด Metformin associated lactic acidosis⁽¹⁴⁾

Chronic risk factor

- Cardiovascular disease
- Chronic renal failure
- Alcohol abuse
- Chronic hepatic failure
- Old age

Acute risk factor

- Acute renal failure
- Intravenous contrast media
- Metformin overdose
- Shock
- Hypoxemia

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของภาวะ metformin associated lactic acidosis คือ ข้อห้ามใช้ส่วนใหญ่ของ metformin

อาการและอาการแสดง

เป็นอาการของภาวะเลือดเป็นกรดต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายคือ เริ่มจากคลื่นไส้ อาเจียน เมื่ออาหาร ปวดท้อง หิวน้ำบ่อย ท้องเสีย หายใจเป็นแบบ Kussmaul's breathing คือหายใจเร็วขึ้น และหอบลึกเป็นการระบายคาร์บอนไดออกไซด์ออกไปเพื่อชดเชยกับภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำซึ่งปกติไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ metformin หัวใจเต้นเร็วและผิดปกติ มึนศีรษะ สับสน ซึมลง ไม่ตอบสนอง ความดันต่ำและเสียชีวิตได้

การวินิจฉัยโรค

มีภาวะเลือดเป็นกรด arterial blood gas pH < 7.35, ภาวะ high anion gap metabolic acidosis และซีรัมแลคเตทมากกว่า 5 mmol/L ร่วมกับประวัติการใช้ metformin ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 หรือการที่มีระดับ metformin ในเลือดสูง

การตรวจระดับแลคเตทสามารถส่งตรวจได้ทั้งเลือดแดงและเลือดดำซึ่งพบว่าผลไม่แตกต่างกัน

การวินิจฉัยแยกโรค

แยกสาเหตุอื่นของ high anion gap metabolic acidosis คือ

- ภาวะ intoxication เช่น methanol, ethylene glycol
- ภาวะ ketoacidosis ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น diabetic ketoacidosis, starvation ketoacidosis
- ภาวะเลือดเป็นกรดจากแลคติก ที่ไม่ได้เกิดจาก metformin ที่สำคัญคือ poor tissue perfusion, shock

การรักษา

จุดมุ่งหมายในการรักษา คือ การแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด การกำจัดแลคเตทและ metformin ออกจากร่าง

กายและการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญมาก โดย buffering agent ในการแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด คือ sodium bicarbonate 1 ampule มี 50 cc มี equivalent ของ HCO_3^- 44.6 mEq โดยพิจารณาให้ต่อเมื่อ arterial pH < 7.2 ส่วนปริมาณ sodium bicarbonate ที่ได้จากการคำนวณ

$\text{HCO}_3^- \text{ deficit} = 0.5 \times \text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)} \times [15 - \text{ระดับ } \text{HCO}_3^- \text{ ในเลือด}]$ ค่าที่คำนวณได้นี้เป็นค่า HCO_3^- ในเลือดแดงเท่านั้น ไม่ได้บ่งบอกระดับ HCO_3^- ทั้งหมดในร่างกาย ซึ่งขึ้นอยู่กับระดับสารน้ำในร่างกายด้วย และค่าที่คำนวณได้เป็นค่าโดยประมาณ ดังนั้นการติดตามระดับ HCO_3^- ในเลือดอย่างใกล้ชิดจึงเป็นสิ่งจำเป็น การให้ sodium bicarbonate ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียง เช่น ภาวะ volume overload, hypernatremia, overshoot alkalosis นอกจากนี้ sodium bicarbonate จะทำให้ร่างกายมีคาร์บอนไดออกไซด์มากขึ้น, hemoglobin oxygen dissociation curve เลื่อนไปทางซ้าย ทำให้ systemic venous oxygen ลดลง ส่งผลให้ tissue perfusion ลดลงได้

Buffering agent ชนิดอื่นได้แก่ tris-[hydroxymethyl] aminomethane, carbicarb มีข้อดีคือไม่ก่อให้เกิดคาร์บอนไดออกไซด์ในร่างกายแต่มีการศึกษาสรุปได้ว่าประสิทธิภาพในการรักษาไม่ได้เหนือไปกว่า sodium bicarbonate⁽¹⁵⁾

Dichloroacetate เป็นยาที่ใช้กระตุ้น pyruvate dehydrogenase enzyme complex ซึ่งจะทำให้เกิดการกระตุ้นเมแทบอลิซึมและลดการสร้างของแลคเตท แต่ประสิทธิภาพในการรักษา尚无มีข้อมูลที่เพียงพอ⁽¹⁶⁾

Renal replacement therapy เป็นการแก้ไขได้ทั้งภาวะเลือดเป็นกรด การกำจัดแลคเตทและ metformin ออกจากร่างกายเนื่องจาก metformin เป็นยาที่มี volume of distribution สูง [63-276 L] ทำให้ metformin จะกระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆ ได้มากและกำจัดออก

จากร่างกายได้ช้า การฟอกเลือดด้วยไตเทียม โดยใช้ bicarbonate buffer ในผู้ป่วยอาการหนักมีภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรงคือ pH < 7.1 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบประคับประคอง หรือมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย มีประโยชน์ช่วยแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรดได้นอกเหนือจากการขับ metformin ออกจากร่างกาย⁽¹⁷⁾ การทำ continuous renal replacement therapy เช่น continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) ขจัดยาได้น้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยไตเทียม แต่สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่ระบบการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่⁽¹⁸⁾

การรักษาแบบประคับประคอง เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้สารน้ำทดแทน การแก้ไขเกลือแร่ที่ผิดปกติโดยเฉพาะภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึงและให้การรักษาควบคู่ไปด้วยเสมอ

การพยากรณ์โรค

ภาวะ Metformin associated lactic acidosis มีอัตราตายสูงร้อยละ 33-63⁽¹⁹⁻²⁰⁾ มีการศึกษาพบว่าอัตราการตายขึ้นอยู่กับระดับครีเอตินีนในเลือด, ระดับยา metformin, และแลคเตทในเลือด ปัจจัยที่พบว่าเพิ่มอัตราการตายได้แก่ภาวะเฉียบพลันของหัวใจและหลอดเลือด, โรคตับแข็งและการติดเชื้อในกระแสเลือดแบบรุนแรง

สรุป

ภาวะ metformin associated lactic acidosis เป็นผลข้างเคียงที่พบน้อยแต่มีความสำคัญเพราะอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ควรสงสัยภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มี unexplained high anion gap metabolic acidosis ร่วมกับไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับ metformin โดยต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดและภาวะเลือดเป็นกรดจากสาเหตุอื่น การวินิจฉัยที่แน่นอนควรมีระดับแลคเตทขึ้นชั้น ร่วมกับระดับ metformin ในพลาสมาที่สูงขึ้น การรักษาเพื่อลดปริมาณยาในเลือด

และรักษาแบบประคับประคองเป็นสิ่งที่สำคัญ โดยเฉพาะการให้ sodium bicarbonate จำเป็นในภาวะเลือดเป็นกรดแบบรุนแรงแต่ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Cohen RD, Woods HF. Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. 1st ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1976.
2. Kimmel B, Inzucchi SE. Oral agents for type 2 Diabetes: An update. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 64-76.
3. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.
4. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1988; 352: 854-65.
5. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fower SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. DM, the DPP Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
6. Jones GC, Macklin JP, Alexander W D. Contraindications to the use of metformin. *BMJ* 2003; 326: 4-5.
7. Misbin RI. Phenformin-associated lactic acidosis: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1977; 87: 591-5.
8. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755-72.
9. Stang M, Wvowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22: 925-7.
10. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-9.
11. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2594-602.
12. Dawson D, Conlon C. Case study: Metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2471-2.
13. Gudmundsdottir H, Aksnes H, Heldal K, Krogh A, Froyshov S, Rudberg N, et al. Metformin and antihypertensive therapy with drugs blocking the renin angiotensin system, a cause of concern? *Clin Nephrol* 2006; 66: 380-5.
14. Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JBL. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J of Intern Med* 2004; 255: 179-87.
15. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders-First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338: 26-34.
16. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. A controlled trial of dichloroacetate for the treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 1992; 327: 1564-9.
17. Teale KFH, Devine A, Stewart H, Harper NJH. The management of metformin overdose. *Anaesthesia* 1998; 53: 691-701.
18. Barrueto F, Meggs W, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 177.
19. Lalau JD, Race JM. Lactic Acidosis in Metformin-Treated Patients: Prognostic Value of Arterial lactate levels and Plasma Metformin concentrations. *Drug Safety* 1999; 20: 377-84.
20. Korhonen T, Idänpää-Heikkilä J, Aro A. Biguanide-associated lactic acidosis in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 15: 407-10.