



ประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้เมทฟอร์มินขนาดสูงบนพื้นฐานของหลักฐานเชิงประจักษ์ของการรักษาในปัจจุบัน

วิภาวี รัศมีธรรม¹, กรัณธ์รัตน์ ทิวถนอม^{2*}

¹ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลป่าโมก อ่างทอง

² ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: tewthanom_k@su.ac.th

บทคัดย่อ

เป้าหมายหลักของการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ การประสพผลสำเร็จในการควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือดให้ได้ผลตามระดับเป้าหมาย ลดอัตราการตาย และลดความเสี่ยงจากโรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดขนาดใหญ่ แนวทางการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันที่ให้คำแนะนำคือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต เช่น การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย เป็นต้น ถ้าหากยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ จะต้องให้การรักษาด้วยยา ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต โดยยาเมทฟอร์มินจะถูกใช้เป็นลำดับแรก ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลายการศึกษาแนะนำการใช้ยาที่ปลอดภัยในขนาดต่าง ๆ ของยาเมทฟอร์มินโดยขนาดการใช้ยาสูงสุดเท่ากับ 3,000 มิลลิกรัมต่อวันในรูปแบบยามาตรฐาน และขนาด 2,000 มิลลิกรัมต่อวันในรูปแบบยาออกฤทธิ์เนิ่น โดยนิยามของเมทฟอร์มินขนาดสูงคือมากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ปัจจุบันมีหลักฐานการศึกษาต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้นถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาเมทฟอร์มินขนาดสูงในข้อบ่งใช้อื่น ๆ เช่น ลดความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคถุงน้ำหลายใบในรังไข่ เป็นต้น ถึงแม้ว่าการใช้ยาเมทฟอร์มินอาจเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ได้มากกว่าร้อยละ 20 แต่หลายการศึกษาพบว่าขนาดยาไม่ได้มีความสัมพันธ์กับอาการข้างเคียง และสามารถแก้ไขอาการเหล่านี้ได้ด้วยการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ หรือรับประทานพร้อมมื้ออาหาร ส่วนความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดเล็กน้อยพบได้น้อยมากเมื่อมีการใช้ยาที่ถูกต้องและไม่สัมพันธ์กับระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือด ดังนั้นการเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือดด้วยการเพิ่มขนาดใช้ยาเมทฟอร์มินและกลยุทธ์การรักษาในทางปฏิบัติขึ้นอยู่กับความเหมาะสมและการทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสำคัญ

คำสำคัญ: เมทฟอร์มินขนาดสูง, ประโยชน์และความเสี่ยง, หลักฐานเชิงประจักษ์

RISK-BENEFIT OF HIGH DOSE METFORMIN BEYOND CURRENT EVIDENCE BASED PHARMACOTHERAPY

Wikawee Russameethum¹, Karunrat Tewthanom^{2*}

¹ Department of Pharmacy, Pamok Hospital, Ang Thong

² Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

* Corresponding author: tewthanom_k@su.ac.th

ABSTRACT

The primary goals of Type 2 Diabetes (Type 2 Diabetes mellitus, T2DM) treatment are to achieve glycemic control in therapeutic target, decrease mortality rate and risks of both microvascular and macrovascular complications. Current guideline of T2DM treatment recommended life style modification, such as, diet control, physical exercise, first. If patients still have uncontrolled blood glucose levels, metformin should be added. Although many studies suggested different safety dose of metformin for decreasing blood glucose level, its maximum dose is 3,000 and 2,000 mg/day for standard-release and extended-release, respectively. High dose of metformin definition is more than 2,000 mg/day. At present, there is increasing evidence from many studies about the efficacy of high dose metformin for other indications including decrease risk of cardiovascular diseases and, polycystic ovary syndrome. Although metformin may cause gastrointestinal side-effects in more than 20 percent of patient, many studies found that these side effects were not related to the dose and they could be managed by gradually increasing dose or administered with food. In addition, the risk of lactic acidosis is very rare if the medication is use appropriately, and it is not related to metformin blood level. Therefore, the reason of using metformin in various dose and treatment strategies for increasing efficacy in glycemic control depend on rational/appropriate indication and individual patients' tolerability.

Keywords: high dose metformin, risk-benefit, evidence-based pharmacotherapy

บทนำ

อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus) เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในทุกประเทศจากการสำรวจทั่วโลกพบว่าผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ถึงร้อยละ 90-95 ของผู้ที่เป็นเบาหวานทั้งหมด¹ และคาดการณ์ว่าผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลกจะมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องมากกว่า 439 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2030 สหพันธ์โรคเบาหวานสากล² ในประเทศไทยได้สำรวจสุขภาพของคนไทยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไปทั่วประเทศในปี พ.ศ. 2552 และพบว่าคนไทยป่วยเป็นโรคเบาหวาน 3.5 ล้านคน และเสียชีวิตจากโรคเบาหวานเฉลี่ยปีละ 8,000 คน และในปี พ.ศ. 2554 มีผู้เสียชีวิตด้วยโรคเบาหวาน 21 คนต่อวัน แนวโน้มพบในเด็กมากขึ้น โดยคาดการณ์ว่าในอีก 8 ปีข้างหน้าจะพบคนไทยเป็นผู้ป่วยเบาหวานถึง 4.7 ล้านคน³ และยาเมทฟอร์มินเป็นหนึ่งในยาที่ถูกแนะนำลำดับแรกในแนวทางการรักษาโรคเบาหวาน⁴⁻⁶

นอกจากนี้หลายการศึกษาได้พบประโยชน์ของการใช้ยาเมทฟอร์มิน ไม่เพียงแต่บรรเทาอาการการใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เท่านั้น แต่ยังมียาในการรักษาโรคอื่น ๆ ด้วย เช่น ลดความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular effect) โรคถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (PCOS: polycystic ovary syndrome) โรคตับอักเสบจากไขมันสะสมคั่งในตับ (nonalcoholic steatohepatitis) ภาวะไขมันสะสมผิดปกติ (lipodystrophy) จาก HIV และเนื้องอก (neoplasms) เป็นต้น ดังนั้นยาเมทฟอร์มินจึงมีบทบาทสำคัญทั้งในการใช้ลดระดับน้ำตาลในกระแสเลือด ป้องกันภาวะโรคแทรกซ้อน และโรคอื่นๆ โดยเป้าหมายของขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษาและขนาดการใช้ยาสูงสุดมีข้อจำกัด ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสำคัญ ทั้งในด้านความเสี่ยงและประโยชน์จากการใช้ยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น น้ำหนักตัว ความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) จากยาเป็นต้น ทำให้ขนาดการใช้เมทฟอร์มินในขนาดสูงยัง

มีข้อจำกัดในเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยจากยา บทความนี้กล่าวถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาเมทฟอร์มินในขนาดสูงเพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาเปรียบเทียบขนาดยาที่จะให้ประสิทธิผลในการรักษาและมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยสูงสุด

ความหมายของเมทฟอร์มินขนาดสูง

United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS) ให้คำจำกัดความของขนาดเมทฟอร์มินระดับสูง (high dose metformin) ว่าหมายถึง ขนาดยาที่มากกว่า 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน^{6,7} อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันถึงระดับยาที่เหมาะสมในการลดการเสียชีวิตจากโรคเบาหวาน (diabetes-related deaths) การเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ (all-cause mortality) การเสียชีวิตจากสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับเบาหวาน (any diabetes-related end point), ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction (MI)) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ประโยชน์ของเมทฟอร์มินขนาดสูง

เมทฟอร์มินขนาดสูงกับการควบคุมระดับน้ำตาล

การศึกษาแบบ double-blind controlled study ที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ของยาเมทฟอร์มินกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี fasting plasma glucose (FPG) $\geq$ 6 มิลลิโมลต่อลิตร และ body mass index มากกว่า 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จำนวน 75 คน โดยสุ่มผู้ป่วยออกเป็นสามกลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 ได้รับยาเมทฟอร์มินขนาด 1,500 และ 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ ผลการติดตามเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีค่า FPG และ HbA_{1c} ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่กลุ่มที่ 2 และ 3 มี FPG ลดลงเฉลี่ย 9 และ 65 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากค่าเริ่มต้นและ HbA_{1c} ลดลงร้อยละ 0.9 และ 1.2 ตามลำดับ ดังนั้นการตอบสนอง

ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้⁸ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Garber และคณะที่เปรียบเทียบผลของระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างการควบคุมพฤติกรรมการใช้ยาหรือการรักษาด้วยยาซัลโฟนิลยูเรียกับการใช้ยาเมทฟอร์มินขนาด 500, 1,000, 1,500, 2,000 หรือ 2,500 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการติดตามเป็นเวลา 14 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีระดับ FPG ลดลง 8, 27, 39, 49, 86 และ 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มี HbA_{1c} ลดลง คือกลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน 1,500, 2,000 และ 2,500 มิลลิกรัมต่อวันโดยมีค่า HbA_{1c} ลดลงร้อยละ 0.5, 0.8 และ 0.4 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการลดระดับ FPG และ HbA_{1c} ระหว่างการได้รับยาในขนาดต่าง ๆ เทียบกับยาหลอก พบว่ายาเมทฟอร์มินขนาด 2,000 มิลลิกรัมต่อวันมีประสิทธิภาพสูงสุด คือลด FPG และ HbA_{1c} มากกว่าการใช้ยาหลอก 78 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและร้อยละ 2 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีอีกสองการศึกษา^{10,11} ที่ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับผลการตอบสนองของยาเมทฟอร์มินกับผลการตอบสนองของผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการปรับเพิ่มขนาดยา (dose titration)^{10,11} โดยการศึกษาแรกทำในรูปแบบ double-blind study มีผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 37 คนที่มีค่า FPG ≥ 120.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ภายหลังการควบคุมพฤติกรรมการใช้ยาเป็นเวลา 2 เดือน ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินชนิดเดียวในขนาดเริ่มต้น 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และถ้าผู้ป่วยยังคงมี FPG ≥ 120.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ก็ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทุก 2 อาทิตย์ เป็นจำนวน 2 ครั้ง โดยขนาดยาสูงสุดคือ 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มตามความสำเร็จในการควบคุมระดับน้ำตาลให้ได้ตามค่าเป้าหมาย จากการปรับขนาดยา 2 ครั้ง (2 dose titration) หรือ 3 ครั้ง (3 dose titration) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยา 3 ครั้งมีค่าเฉลี่ยของ FPG สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยา 2 ครั้ง เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยา 3

ครั้งมีค่า FPG เริ่มต้นก่อนการรักษาสูงกว่า และพบว่า การปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นรวมถึงขนาดยาสูงสุด 3,000 มิลลิกรัมต่อวันเพิ่มสัดส่วนของผู้ที่มี FPG ลดลงจากทั้งสองกลุ่ม เป็นที่น่าสังเกตว่าการใช้ยาเมทฟอร์มินสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดลงได้ร้อยละ 25-30 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นๆ จากเมทฟอร์มินในขนาด 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน และการได้รับเมทฟอร์มินในขนาด 3,000 มิลลิกรัมต่อวันอาจไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยบางรายให้อยู่ในเป้าหมายได้ จึงมีการศึกษาต่อมาเพื่อศึกษาขนาดของยาเมทฟอร์มินที่ต่ำที่สุดที่จะสามารถลดระดับน้ำตาลได้สูงสุดและพิจารณาการให้ยาอื่นร่วมด้วยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา เนื่องจากมีการพิสูจน์แล้วว่า การใช้ยาเมทฟอร์มินร่วมกับยาไกลเบนคลาไมด์ทำให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลลดลงตามเป้าหมายมากกว่าร้อยละ 60 ของผู้ที่ควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้¹⁰ ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งเปรียบเทียบผลของการเพิ่มขนาดยาเมทฟอร์มินต่อระดับน้ำตาลในเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 9 คน¹¹ ขนาดยาเมทฟอร์มินเริ่มต้นคือ 500 มิลลิกรัมต่อวัน และเพิ่มขึ้นทุก 2 สัปดาห์ จนได้ขนาดยา 1,500 และ 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยได้รับการประเมินค่า FPG ระดับน้ำตาลในเลือด 24 ชั่วโมง และอัตราของการใช้กลูโคส (glucose utilization rates) ทุก 2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยาเมทฟอร์มินทุกขนาดทำให้ค่า FPG และระดับน้ำตาลในเลือด 24 ชั่วโมง ลดลงจากก่อนใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าการได้รับยา 1,500 และ 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน ลด FPG และระดับน้ำตาลในเลือด 24 ชั่วโมงได้มากกว่าการใช้ยา 500 มิลลิกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.02$) เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างการให้เมทฟอร์มิน 1,500 และ 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าทำให้ FPG และระดับน้ำตาลในเลือด 24 ชั่วโมงเปลี่ยนแปลงได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยที่ใช้ยาเมทฟอร์มิน 3,000 มิลลิกรัมต่อวันระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากการรับประทานอาหารมื้อเช้าลดลงมากกว่าผู้ที่ได้รับยา

ขนาด 1,500 มิลลิกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นอกจากนี้ยังพบว่า การใช้ยาเมทฟอร์มินเพิ่มอัตราการใช้น้ำตาลกลูโคสตามขนาดยาที่สูงขึ้นจากการศึกษาด้วยวิธี euglycaemic hyperinsulinemia glucose clamp ขณะก่อนได้รับยา เมทฟอร์มินขนาด 500, 1,500 และ 3,000 มิลลิกรัมต่อวันพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการนำกลูโคสเข้าเซลล์ ($\text{mean} \pm \text{S.D.}$) เท่ากับ 10.3 ± 1.5 , 11.1 ± 2.8 , 12.7 ± 2.2 และ 13.3 ± 2.4 ไมโครโมลต่อกลีโกรัมต่อนาที ตามลำดับ^{7,11}

นอกจากนี้ มีการศึกษาอื่น ๆ¹²⁻¹⁵ ที่ยืนยันว่า ยาเมทฟอร์มินขนาดสูงคือ 1,500 - 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดระดับน้ำตาลหลังอาหาร (postprandial glucose) ได้ดีกว่า FPG และระดับน้ำตาลหลังอาหารเปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยาเมทฟอร์มินที่ได้รับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการได้รับยาในขนาด 1,700 และ 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน และมีความเป็นไปได้ว่าระดับน้ำตาลหลังอาหารมีส่วนส่งเสริมให้ HbA_{1c} ลดลงเนื่องจากระดับน้ำตาลหลังอาหารเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) ในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน รวมถึงโรคหลอดเลือดและหัวใจ (coronary heart disease), ภาวะจอประสาทตาเสื่อม (retinopathy) และการทำงานของไตผิดปกติ (renal dysfunction) ซึ่งอาจเป็นหนึ่งในกลไกที่มีการพิสูจน์แล้วว่ายาเมทฟอร์มินมีประสิทธิภาพตามผลการศึกษาของ UKPDS⁷

ผลของเมทฟอร์มินขนาดสูงและ ความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจ

การศึกษาผลของยาเมทฟอร์มินขนาดปานกลาง (1,500 มิลลิกรัมต่อวัน) และขนาดสูง (3,000 มิลลิกรัมต่อวัน)⁸ ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ต่อปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular risk factors) โดยแบ่งผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี BMI ≥ 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มินขนาด 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 27 คน กลุ่มที่ได้รับยาเมทฟอร์มินขนาด 1,500 มิลลิกรัม

ต่อวันจำนวน 25 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 23 คน ตรวจติดตามเป็นระยะเวลา 6 เดือน ทำการเก็บตัวอย่างเลือดทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลตามนัด เพื่อวิเคราะห์ระดับน้ำตาลในพลาสมาอินซูลิน, HbA_{1c} ไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอล plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen และ activity tissue plasminogen activator (tPA) euglobulin clot lysis time (ECLT) และความดันโลหิต ผลการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ BMI และความดันโลหิต แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินขนาด 3,000 และ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน มีระดับน้ำตาลในเลือดที่ระยะเวลา 6 เดือนลดลงเฉลี่ยเท่ากับ 64.8 และ 14.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ($p < 0.001$) กลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงและต่ำมีค่า HbA_{1c} ลดลงร้อยละ 1.2 ± 1.3 และ 0.9 ± 1.0 ตามลำดับ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงยังลดระดับ fasting insulin (ร้อยละ 21) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดต่ำ (ร้อยละ 8) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก ส่วนระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ พบว่ามีเพียงกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงเท่านั้นที่มีระดับไขมันทั้งสองชนิดลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มักมีความสามารถในการเกิด fibrinolysis ลดลง เนื่องจากมีระดับ PAI-1 เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดได้ ผลการศึกษานี้พบว่า การได้รับเมทฟอร์มินทั้งสองขนาดลดระดับ PAI-1 antigen และ activity ประมาณร้อยละ 20 และลด total tPA มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน ECLT พบว่าการได้รับยาทั้งสองขนาดช่วยลดระดับ ECLT แต่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด สูงลด ECLT ได้เร็วกว่า อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ fibrinolysis ของกลุ่มที่ได้รับยาทั้งสองขนาด

เมทฟอร์มินขนาดสูงและโรคถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndrome)

การศึกษาแบบ prospective randomized cohort เปรียบเทียบผลของยาเมทฟอร์มิน 1,500 และ

2,500 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว circulating hormones, markers of inflammation และ lipid profiles ในผู้ป่วยโรคถุงน้ำหลายใบในรังไข่ (polycystic ovary syndrome, PCOS)¹⁶ ทำการศึกษาในโรงเรียนแพทย์ โดยสุ่มผู้ป่วยจากคลินิก gynecology/endocrinology ได้ผู้ป่วยหญิงที่โรค PCOS ที่มีภาวะอ้วน (body mass index, 30 ถึง < 37 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) จำนวน 42 คน และมีภาวะ morbidly obese (body mass index, ≥ 37 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) จำนวน 41 คน แล้วสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับยาเมทฟอร์มิน 2 ขนาด คือ 1,500 และ 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการติดตามที่ 4 และ 8 เดือน พบว่าทั้งสองกลุ่มมีน้ำหนักตัวลดลง เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ intention to treat พบว่ากลุ่มผู้ป่วยภาวะอ้วนที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน 1,500 และ 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน มีน้ำหนักตัวที่ลดลง 1.5 และ 3.6 กิโลกรัมตามลำดับ ($p=0.04$) ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม morbidly obese มีน้ำหนักตัวที่ลดลง 3.9 และ 3.8 กิโลกรัมจากการใช้ยาขนาด 1,500 และ 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาเมทฟอร์มินลดการหลั่งฮอร์โมน androstenedione และระดับไขมันในเลือด แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับขนาดยาอย่างชัดเจน

ผลไม่พึงประสงค์

ผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร

การศึกษาแบบ parallel-group study^{7,9} ในผู้ป่วยจำนวน 451 คน เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้จากยาเมทฟอร์มินขนาดต่างๆ และจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่หยุดการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน ผลการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับอุบัติการณ์อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้หรือการหยุดการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินจากขนาดใช้ที่สูงขึ้น ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสามารถทนยาเมทฟอร์มินได้ดีจากการค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ สัปดาห์ละ 1 ครั้ง และควรรับประทานพร้อมกับมื้ออาหาร

การขาดหลักฐานความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาเมทฟอร์มินและอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ มีผลการศึกษาในรูปแบบ questionnaire-based study สนับสนุน⁷ เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 285 คน พบว่าขาดความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ แม้ว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินจะมีการท้องเสียเกิดขึ้น⁸ แต่ไม่มีความแตกต่างในอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทฟอร์มินในขนาดต่ำและในขนาดสูง ในบางรายที่พบอาการนี้ สามารถแก้ไขได้โดยการลดขนาดยาลงหรือการค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นอย่างช้า ๆ และในการศึกษานี้มีการหยุดยาในผู้ป่วยที่เกิดอาการท้องเสียบ่อยครั้ง^{7,8}

การเกิดภาวะ lactic acidosis

อุบัติการณ์ของภาวะ lactic acidosis จากยาเมทฟอร์มินมีรายงานที่พบค่อนข้างน้อยมาก (3-9 คน ต่อจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน 100,000 คนต่อปี) และมีรายงานการเสียชีวิตจากภาวะ lactic acidosis 2-4 คน ต่อ 100,000 คนต่อปี ซึ่งมีค่าต่ำกว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะ lactic acidosis จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเฟนฟอร์มินประมาณ 20 เท่า⁷ หลายรายงานบ่งชี้ว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผลิต lactate เพิ่มขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินแม้ว่าภาวะ lactic acidosis จะไม่ได้รับการติดตามหรือสังเกตในทุกการศึกษา แต่มีหลักฐานที่ดีสนับสนุนว่าทั้งระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดหรือความเข้มข้นของ lactate ไม่ได้ช่วยทำนายผลลัพธ์ทางคลินิกได้ แม้ผู้ป่วยจะมีระดับ lactate ในกระแสเลือดสูง และภาวะ lactic acidosis ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินอาจไม่สัมพันธ์กับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินก็ได้⁷

จากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินและเกิดภาวะ lactic acidosis มีจำนวน 21 รายงานในระยะเวลามากกว่า 5 ปี⁷ จากข้อมูลของผู้ป่วย 26 คน

ดังนั้น มีผู้ป่วยจำนวน 4 คน ไม่เข้าเกณฑ์ของ true lactic acidosis (arterial lactate > 5 มิลลิโมล/ลิตร, blood pH < 7.35), ผู้ป่วย 8 คน มีภาวะ lactic acidosis แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับการสะสมของยาเมทฟอร์มิน, มีผู้ป่วย 2 คน ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของภาวะ lactic acidosis และผู้ป่วยอีก 12 คน เกิดภาวะ lactic acidosis จากภาวะ acute หรือ chronic renal dysfunction ทำให้มีการสะสมของยาเมทฟอร์มินจึงนำมาสู่ภาวะ lactic acidosis

แม้ว่าจะมีความสัมพันธ์ระหว่างการสะสมของยาเมทฟอร์มินและภาวะ lactic acidosis ที่นำมาสู่การถอยยาแต่ระดับความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดไม่มีส่วนช่วยในการทำนายผู้ป่วยที่จะเกิดภาวะ lactic acidosis เนื่องจากมีการศึกษาในผู้ป่วย 49 คนที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินแล้วเกิดภาวะ lactic acidosis พบว่าผู้ป่วย 27 คนที่มีชีวิตอยู่ มีระดับความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดเท่ากับ 20.6 มก./ลิตร ซึ่งมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 22 คนที่พบระดับความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือดเท่ากับ 6.3 มก./ลิตร และพบว่าระดับความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มินสูงสุดในกระแสเลือดหลังจากรับประทานยาในขนาด 850 มก. จะอยู่ในช่วง 1.5-2.0 มก./ลิตร ซึ่งพบว่าระดับยาเมทฟอร์มิน ในกระแสเลือดที่อยู่เหนือช่วงการรักษา (therapeutic range) ไม่มีความเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่แย่ลงในผู้ป่วยเหล่านี้⁷

บ่อยครั้งที่พบว่า การเกิดภาวะ lactic acidosis ระหว่างการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินเกิดจากผลของโรคร่วมในภาวะปัจจุบันมากกว่าการเกิดจากตัวยาเมทฟอร์มินเอง⁷ นอกจากนี้ อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ lactic acidosis จากยาเมทฟอร์มินพบได้ต่ำกว่าที่มีการอ้างถึงในวรรณกรรมต่าง ๆ อย่างไรก็ตามการลดปัจจัยเสี่ยงของภาวะ lactic acidosis จากยาเมทฟอร์มินเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งจะต้องมีการระมัดระวังการใช้ยา ควรให้ความสนใจกับข้อห้ามใช้และข้อควรระวังพิเศษเกี่ยวกับการใช้ยา

เมทฟอร์มินโดยต้องระลึกถึงภาวะบกพร่องของการทำงานของตับ ไต และการดื่มแอลกอฮอล์ร่วมด้วยเสมอและผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวไม่ควรมีการใช้ยาเมทฟอร์มินเป็นยาในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับยาเมทฟอร์มินขนาดสูงในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าขนาดยาที่ 2,000 – 2,550 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ประสิทธิผลต่อการควบคุมน้ำตาลมากที่สุด ทั้งการลดลงของ FPG, HbA_{1c}, plasma glucose และ postprandial plasma glucose อีกทั้งการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินขนาดสูงยังลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular effect) ที่อาจเกิดเป็นภาวะแทรกซ้อนในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งพบว่าผลของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (glycemic control) และไขมัน (lipid profiles) มีความสัมพันธ์กับขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่การเพิ่มขึ้นของการตอบสนองต่อฤทธิ์การสลายไฟบริน (fibrinolytic) ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้ นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาเมทฟอร์มินขนาดสูงในการรักษาโรค PCOS ผลการศึกษาพบว่าขนาดยาเมทฟอร์มินที่ใช้ในการรักษาที่สูงขึ้น ส่งผลต่อการลดลงของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย PCOS ที่มีภาวะอ้วนแต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในทิศทางของโรคอื่น ๆ ที่อาจจะเป็นประโยชน์จากการใช้ยาเมทฟอร์มินในขนาดสูงได้

การได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารและลำไส้ หรือการหยุดการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน แต่อาการที่พบได้บ่อยนี้สามารถแก้ไขได้ด้วย การเริ่มต้นให้ขนาดยาที่ต่ำก่อนแล้วจึงค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดขึ้น หรือแก้ไขได้ด้วยการรับประทานยาพร้อมอาหารหรือหลังรับประทานอาหารทันที ส่วนภาวะ lactic acidosis ระหว่างการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มินมีอุบัติการณ์ที่พบได้น้อยมาก และอาจไม่

สัมพันธ์กับการรักษาด้วยยาเมทฟอร์มิน โดยอาจเกิดจากผลของโรคร่วมในภาวะปัจจุบัน เช่น การทำงานของไตบกพร่อง (renal impairment) การทำงานของตับบกพร่อง (hepatic impairment) และการตีบแอลกอฮอล์ เป็นต้น สามารถลดปัจจัยเสี่ยงของภาวะ lactic acidosis จากยาเมทฟอร์มินได้ด้วยการระมัดระวังการใช้ยาพิจารณาข้อห้ามใช้และข้อควรระวังพิเศษเกี่ยวกับการใช้ยาเมทฟอร์มินของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเมทฟอร์มินในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care. 2010; 33(suppl 1):S12-S61.
2. Shaw JE., Sicree RA., Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes research and clinical practice. 2010; 87:4-14.
3. Surprise, 3.5 million Thai people have suffering from Diabetes. [Cited 2015 Oct 10]. Available from:<http://edtech.ipst.ac.th/index.php/2011-07-29-04-02-00/18-2011-08-09-06-29-06/1614--35-.html>. (in Thai)
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015. Diabetes Care. 2015;38(suppl 1):S1-S93.
5. Diabetes Association of Thailand under the Patronage of Her Royal Highness Princess Maha Chakri Sirinthorn. Guideline for Diabetes 2011. Bangkok, Srirama Publishing 2011 (in Thai)
6. Rury RH., Sanjoy KP., Bethel MA., Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008; 359:1577-89.
7. John HBS. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis. 2001;1:28-36.
8. Grant PJ. The Effects of High- and Medium-Dose Metformin Therapy on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type II Diabetes. Diabetes Care. 1996;19(1):64-6.
9. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997; 103:491-7.
10. Harmann LS, Scherten B, Melander A. Antihyperglycemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. Diabet Med. 1994;11:953-60.
11. McIntyre HD, Ma A, Bird DM, Paterson CA, Ravenscroft PJ, Cameron DP. Metformin increases insulin sensitivity and basal glucose clearance in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Aust NZ J Med. 1991;21:714-9.
12. Leatherdale BA., Bailey CJ. Acute antihyperglycaemic effect of metformin without alteration of gastric emptying. IRCS Med Sci. 1986; 14:1085-6.
13. Sambol NC, Chiang J, O'Conner M, Liu CY, Lin ET, Goodman AM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Pharmacol. 1996; 36:1012-21.
14. Hollenbeck CB, Johnston P, Varasteh BB, Chen Y-DI, Reaven GM. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridaemia and non-insulin dependent diabetes mellitus by glucose tolerance test criteria. Diabete & Metabolisme (Paris). 1991;17:483-9.
15. Jeppesen J., Chen Y-DI., Zhou M-Y., Reaven GM. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. Diabetes Care. 1994;17:1093-9.
16. Harborne LR, Sattar N, Norman J E, Fleming R. Metformin and Weight Loss in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: Comparison of Doses J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005;90(8): 4593-98.