

ผลของเมทฟอร์มินขนาดสูง ต่อการทำงานของไตและขนาดที่เหมาะสม ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

The Effect Of High Dose Metformin On Kidney Function And The Appropriate Dose In Renal Impairment Patients

วิกาวี รัตมีธรรม (Wikawee Russameethum)*

กรัณท์รัตน์ ทิวถนอม (Karunrat Tewthanom)**

บทคัดย่อ

เมทฟอร์มินเป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในโรคนี้นี้ คือ ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นยาเมทฟอร์มินจึงถูกห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่ Creatinine clearance (CL_{CR}) < 60 ml/min (เอกสารกำกับยา) เนื่องจากภาวะการทำงานของไตบกพร่องจะทำให้ยาเกิดการสะสมมากขึ้น เป็นผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ แลคติกแอซิโดซิส บทความนี้จะทบทวนถึงความสัมพันธ์ของการเริ่มใช้ยา เมทฟอร์มิน ต่อภาวะไตทำงานบกพร่องและอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแลคติกแอซิโดซิสหรือการเพิ่มขึ้นของระดับ แลคเตต ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาเมทฟอร์มิน และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ แลคติกแอซิโดซิส ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง รวมถึงขนาดยาสูงสุดที่แนะนำของยา เมทฟอร์มิน ในรูปแบบออกฤทธิ์ทันที และ ออกฤทธิ์เนิ่น ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดการใช้ยาเมทฟอร์มินขนาดสูงสุดของผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง และการป้องกันความเสี่ยงของการเกิดภาวะ แลคติกแอซิโดซิส เพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดในการใช้ยาเมทฟอร์มิน

โดยพบว่าผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มินมีความสัมพันธ์ต่อภาวะการทำงานของไตบกพร่องซึ่งส่วนใหญ่จะพบการทำงานของไตบกพร่องได้ที่ระดับเล็กน้อย ไปจนถึงระดับปานกลาง ขณะที่ระดับรุนแรง จะมีโอกาสพบได้น้อย และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรงที่ได้รับยาเมทฟอร์มินอยู่ จะมีการทำงานของไตที่ดีขึ้นได้ ถ้าหยุดยาภายใน 90 วัน หลังจากมี e-GFR ลดลง ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องและได้รับยาในขนาดสูงมากกว่า 2 กรัมต่อวัน ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ แลคติกแอซิโดซิส ดังนั้นจึงควรมีการติดตามการทำงานของไตและควรมีการปรับขนาดยา เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตในระดับ <60 ml/min/1.73 m² และ ขนาดสูงสุดของยาทั้งชนิดออกฤทธิ์ทันที และ ออกฤทธิ์เนิ่นที่ขนาดยาที่ควรจะให้ในผู้ป่วยที่มีระดับ

* เภสัชกร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลป่าโมก อ่างทอง

Pharmacist, Department of Pharmacy, Pamok Hospital, Ang Thong y. prae_rx@hotmail.com, 0864032479

** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ประจักษ์ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

Assistant Professor Dr., Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University,

Tewthanom_k@su.ac.th, 034-255800.

creatinine clearance เท่ากับ 15, 30, 60 และ 120 ml/min คือ 500 mg, 1,000 mg, 2,000 mg และ 3,000 mg ตามลำดับ

คำสำคัญ : เมทฟอร์มิน, เมทฟอร์มินขนาดสูง, การทำงานของไตบกพร่อง, แลคติกเอซิดอสิส

Abstract

Metformin is the first choice for treatment patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM). One of the complications in T2DM is renal impairment. According to this complication, metformin is contraindicated in patients who have creatinine clearance (CL_{CR}) < 60 ml/min (Package insert). Since renal insufficiency status will increase metformin accumulation leading to lactic acidosis. The relation of metformin use and renal insufficiency status including incidence of lactic acidosis or increasing lactate blood level in this group of patients are reviewed. The risk factors of lactic acidosis in patients with renal impairment including maximum dose of metformin both immediate-release (IR) and extended-release (XR) in patients with renal insufficiency also mentioned as a guidance for maximum dosing in patients with renal impairment and prevent lactic acidosis to receive maximum safety in metformin usage.

From the review found that, patients who used metformin associated with renal impairment. Mostly mild to moderate were found, severe renal impairment was rare and could be better if stop administration within 90 days after decreasing e-GFR was found. Patients with renal impairment and administration of metformin greater than 2 g/day are the risk factors of lactic acidosis. Therefore, renal function should be monitored appropriately and the dose adjustment is recommended when renal function less than $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ and maximum dose both immediate-release(IR) and extended-release(XR) that recommended in patients who had creatinine clearance equal to 15, 30, 60 and 120 ml/min were 500 mg, 1,000 mg, 2,000 mg and 3,000 mg respectively.

Keywords: metformin, high dose metformin, renal impairment, lactic acidosis

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus:T2DM) เป็นโรคเรื้อรังทาง metabolic ที่มีผู้ป่วยทั่วโลกมากกว่า 382 ล้านคน (Shaw J.E. et. al 2014) ยาเมทฟอร์มินเป็นยาทางเลือกที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่จะช่วยลดอัตราของกระบวนการ gluconeogenesis และเพิ่มการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์เนื้อเยื่อ ซึ่งจะไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia) หรือน้ำหนักตัวเกิน เมื่อเทียบกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ โรคแทรกซ้อนของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (Renal impairment) เป็นโรคแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยพบโรคไตจากเบาหวานประมาณร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยเบาหวาน จากการสำรวจในประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ microalbuminuria ร้อยละ 18.7-43.5 พบภาวะ overt nephropathy ร้อยละ 1.6-5.1 และโรคไตจากเบาหวานยังเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย คือประมาณร้อยละ 30.1 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตในประเทศไทย (กระทรวงสาธารณสุข 2553) ดังนั้นยาเมทฟอร์มินจึงถูกห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่ Creatinine clearance (CL_{CR}) < 60 ml/min (Product monograph 2018) เนื่องจากภาวะการทำงานของไตบกพร่อง จะทำให้ยาเมทฟอร์มิน เกิดการสะสมมากขึ้น เป็นผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เรียกว่าภาวะแลคติกเอซิโดซิส

เมทฟอร์มิน เป็นยาที่แตกตัวเป็นไอออนได้ดี ละลายน้ำ ถูกดูดซึม, กระจายตัวและถูกกำจัดผ่าน transporters จากการศึกษาต่างๆพบว่ามี Organic cation transporters (OCTs) ดังนี้ OCT1 และ OCT3 อยู่ที่ตับ, OCT1 และ OCT2 อยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของไต, OCT3 อยู่ที่กล้ามเนื้อลาย ส่วน transporters อื่นๆ ได้แก่ multidrug and toxin extrusion 1 transporter (MATE1) จะอยู่ภายในน้ำดีและปัสสาวะ และ plasma membrane monoamine transporter (PMAT) จะอยู่ภายในเซลล์ของลำไส้เล็ก

หลายๆปัจจัยส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์(Pharmacokinetics)ของยาเมทฟอร์มิน และประสิทธิภาพ รวมถึงความสามารถในการทนต่อยาและความปลอดภัย (Duong JK et. al 2013) ได้แก่

1. การดูดซึม (Absorption) ของยาเมทฟอร์มิน ไม่สมบูรณ์และแปรผันได้ (25-75%) โดย
2. จะลดลงอย่างช้าๆ เมื่อมีการเพิ่มขนาดยา
3. การกำจัดยา เมทฟอร์มินทางไต สูงกว่าการกำจัด Creatinine ทางไต มากกว่าสี่เท่า จึงบ่งชี้ว่ายานี้ถูกกำจัดมาก ทาง Tubular ของไต

การกำจัดสารทางไตและการกำจัดยาเมทฟอร์มิน ทางไตจะลดลงเมื่อ Creatinine clearance (CL_{CR}) ลดลง จึงเป็นข้อบ่งชี้ว่ามีปัจจัยอื่นๆที่ส่งผลต่อการกำจัดสารทางไตและการกำจัดยาเมทฟอร์มินทางไต เช่น การทำหน้าที่ของ transporters ในการควบคุมการกำจัดสารทางไตและการกำจัดยาเมทฟอร์มินทางไตมีการแปรผันหรือมีการทำงานที่ลดลง เป็นต้น

การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการใช้ยาเมทฟอร์มินและการทำงานของไต

ปัจจุบันการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) ของยาเมทฟอร์มิน ทั้งในผู้ที่มีสุขภาพดี หรือในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีน้อย มีเพียงการศึกษาขนาดใหญ่ 2 การศึกษาที่ผ่านมาของ Bardin และ Christensen (Bardin C et. al 2012, Christensen MM et al 2011) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

การศึกษาแรก ศึกษาถึงผลของ single-nucleotide polymorphism(SNPs)ใน transporters ของยาเมทฟอร์มินผ่านความเข้มข้นของระดับยาเมทฟอร์มินในกระแสเลือด ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 159 คน แต่ไม่ได้ศึกษาผลต่อการทำงานของไต ส่วนการศึกษาที่สองเป็นการศึกษาพัฒนาารูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic model) ของประชากร จากผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (Type 2 diabetes mellitus:T2DM) จำนวน 105 คน แต่ยังคงการศึกษาเมื่อ transporters มีการทำงานลดลง ดังนั้นจึงทำให้ขาดการศึกษาขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง และยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของรูปแบบยาเมทฟอร์มิน แบบ extended-release (XR) อีกทั้งขนาดความเข้มข้นของยาเมทฟอร์มิน ในกระแสเลือดที่ให้ผลในการรักษา(therapeutic range) ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน แต่มีข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของยาที่มากกว่า 5 mg/L เป็นระดับยาที่สูงเกินไปต่อความปลอดภัยจากภาวะแลคติกเอซิดอซิซิส (Lalau JD et. al. 2011, Duong JK et. al. 2012)

ความสัมพันธ์ของการเริ่มใช้ยาเมทฟอร์มิน ต่อภาวะการทำงานของไตบกพร่อง(Renal impairment)

จากการทบทวนวรรณกรรมมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการใช้ยา เมทฟอร์มินต่อภาวะการทำงานของไตและรายงานกรณีศึกษาสามารถสรุปได้ว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องนั้นเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะแลคติกเอซิดอซิซิสได้(สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2558) ผลการศึกษาจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มิน จำนวน 124,720 คน ใน 2 ประเทศคือ อังกฤษและเดนมาร์ก ในประเทศเดนมาร์ก พบความชุกของความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มินกับการทำงานของไตที่ลดลง $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ เท่ากับ 9.0% ส่วนความชุกของความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มินกับการทำงานของไตที่ลดลง $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ เท่ากับ 0.3% ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องจะเป็นผู้ป่วยกลุ่มสูงอายุและส่วนใหญ่ได้รับยาในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ พบอุบัติการณ์ของอัตราการลดลงในการทำงานของไตคือ 4.92 ต่อ 100 patient-year (95% CI 4.76 to 5.09) อัตราส่วนของการหยุดยาเมทฟอร์มิน ภายหลังจากการลดลงของ $eGFR$ ครั้งแรกซึ่งนำไปสู่การทำงานของไตที่ลดลง $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ เท่ากับ 44 %

การศึกษาในประเทศอังกฤษพบความชุกของความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มินกับการทำงานของไตที่ลดลง $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ เท่ากับ 25.2 % และความชุกของความสัมพันธ์ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มิน กับการทำงานของไตที่ลดลง $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ เท่ากับ 0.4 % และพบอุบัติการณ์ของอัตราการลดลงในการทำงานของไตคือ 7.48 ต่อ 100 person-years (95% CI 7.39 to 7.57) อัตราส่วนของการหยุดยา เมทฟอร์มิน ภายหลังจากการลดลงของ $eGFR$ ครั้งแรก ซึ่งนำไปสู่การทำงานของไตที่ลดลง $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ เท่ากับ 62 % (Christiansen et. al. 2015)

นอกจากนี้ ผลที่ได้จากการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ แลคติกเอซิโดซิส หรือการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตตในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาเมทฟอร์มิน อยู่ในปัจจุบันในประเทศเนเธอร์แลนด์พบว่าเท่ากับ 7.4 ต่อ 100,000 person-year, ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา เมทฟอร์มิน เท่ากับ 2.2 ต่อ 100,000 person-year และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ แลคติกเอซิโดซิส หรือการเพิ่มขึ้นของระดับ แลคเตต ในกระแสเลือดของ ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาเมทฟอร์มิน อยู่ในปัจจุบัน มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตลดลงที่ eGFR <60 mL/min/1.73 m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 6.37 [95% CI 1.48–27.5]) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเมทฟอร์มิน อีกทั้งพบเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแลคติกเอซิโดซิส หรือการเพิ่มขึ้นของระดับ แลคเตตในกระแสเลือด ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เมื่อได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินสะสม ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา มากกว่าหรือเท่ากับ 730 กรัม (adjusted HR 11.8 [95% CI 2.27–61.5]) และเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเมทฟอร์มิน ต่อวัน มากกว่า 2 กรัม (adjusted HR 13.0 [95% CI 2.36–72.0]) (Eppenga et. al. 2014)

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแลคติกเอซิโดซิส หรือการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตต ในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาเมทฟอร์มิน และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแลคติกเอซิโดซิส ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (Renal impairment)

ผลที่ได้จากการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแลคติกเอซิโดซิส หรือการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตต ในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาเมทฟอร์มินในปัจจุบัน เท่ากับ 7.4 ต่อ 100,000 person-year, ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเมทฟอร์มิน (Never Metformin use) เท่ากับ 2.2 ต่อ 100,000 person-year และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแลคติกเอซิโดซิสหรือการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตตในกระแสเลือด ของผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาเมทฟอร์มินอยู่ในปัจจุบัน (Current Metformin use) มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตลดลงที่ eGFR <60 mL/min/1.73 m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted HR 6.37 [95% CI 1.48–27.5]) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาเมทฟอร์มิน อีกทั้งพบเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแลคติกเอซิโดซิส หรือการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตต ในกระแสเลือด ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเมื่อได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินสะสม ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา มากกว่าหรือเท่ากับ 730 กรัม (adjusted HR 11.8 [95% CI 2.27–61.5]) และเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน มากกว่า 2 กรัม (adjusted HR 13.0 [95% CI 2.36–72.0])

ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (Renal impairment) และการได้รับยาเมทฟอร์มิน ในขนาดสูงมากกว่า 2 กรัมต่อวัน ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ lactic acidosis ดังนั้นจึงควรมีการติดตามการทำงานของไต (Renal function) อย่างเหมาะสมและควรมีการปรับขนาดยา เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไต (Renal function) อยู่ในระดับ <60 mL/min/1.73 m²

ภาวะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินต่อการทำงานของไต

จากการทบทวนวรรณกรรม มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินจากระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา 3 การศึกษา คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (study A; $n = 120$), อาสาสมัครผิวขาว สุขภาพดี (study B; $n = 16$) และอาสาสมัครชาวมาเลเซีย (study C; $n = 169$). ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของประชากร จะคำนวณโดยใช้ โปรแกรม NONMEM[®] version 6 ในยาในรูปแบบ immediate-release (IR) และ extended-release (XR) มีการคำนวณ Total body weight (TBW), lean body weight (LBW), creatinine clearance (CL_{CR} ; estimated using TBW and LBW) และ 57 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of metformin transporters (OCT1, OCT2, OCT3, MATE1, PMAT) เพื่อเป็นตัวแปรร่วม มีการใช้ were nonparametric bootstrap ($n = 1,000$) เพื่อประเมินแบบจำลองที่ได้ แบบจำลองดังกล่าวนำมาสร้างกราฟความเข้มข้นของระดับยาเมทฟอร์มินและ เวลาจากขนาดยาที่ได้รับตามภาวะไตระดับต่างๆ เพื่อให้แน่ใจว่าขนาดดังกล่าวไม่เกิน 5 mg/L จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า creatinine clearance และ TBW เป็นตัวแปรร่วมที่มีนัยสำคัญกับ clearance และ volume of distribution ของ เมทฟอร์มิน แต่ 57 SNPs in transporters ไม่เป็นตัวแปรร่วมที่มีนัยสำคัญซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาที่ผ่านมา นอกจากนี้การลดการทำงานของ OCT1 allele (R61C, G401S, 420del or G465R) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาจากการทำ Dosing simulations พบว่า ขนาดสูงสุดของเมทฟอร์มินที่ควรได้รับตามผลการทำงานของไตคือ 500 mg ($Clcr = 15$ ml/min), 1,000 mg ($Clcr = 30$ ml/min), 2,000 mg ($Clcr = 60$ ml/min) และ 3,000 mg ($Clcr = 120$ ml/min) ทั้งรูปแบบ IR และ XR (Bardin et. al 2012)

แบบจำลองของขนาดยาเมทฟอร์มินและสภาวะไตในระยะต่างๆ ได้นำมาคำนวณเพื่อให้แน่ใจว่าระดับยาเมทฟอร์มินไม่เกิน 5 mg/mL อย่างไรก็ตาม ค่าระดับยา ที่ขนาดต่างๆ ยังคงมีความผันแปร และการติดตามระดับยาในเลือดก็ให้ประโยชน์ในการปรับขนาดให้เหมาะสมกับแต่ละบุคคล การศึกษานี้จึงเป็นข้อมูลยืนยันได้ว่า เมทฟอร์มินสามารถใช้ได้เมื่อมีการปรับขนาดที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (Duong et. al. 2013)

นอกจากนี้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยชาวเม็กซิโก เพื่อคำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าว (Barranco et. al 2015) โดยการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ สร้างแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมทฟอร์มินและหาอิทธิพลของตัวแปรร่วมด้านสรีรวิทยา ต่อความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 99 ราย และข้อมูลของผู้ป่วย 81 รายได้นำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองประชากร รวมทั้งได้นำแบบจำลองไปทดสอบกับผู้ป่วยอีก 18 ราย ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับเมทฟอร์มินขนาด 500-850 มก. ทุก 8 ชม. ทำการสุ่มตัวอย่างเลือดที่เวลา 2, 4, 6, หรือ 8 ชม. หลังรับประทานยา จากนั้นวิเคราะห์ระดับยาในเลือดที่เวลาต่างๆ ดังกล่าวด้วย High performance liquid chromatography (HPLC) การสร้างแบบจำลองจะใช้ non-linear mixed effect program โดยจะปรับให้เข้ากับ One compartment model ซึ่งได้ $ka = 2.22$ hG1 (CV 61.5%), $CL/F = 26.4$ L hG1 (CV 50.2%) and $V/F = 365$ L (CV 34.1%).

การศึกษาดังกล่าวพบว่า ค่า Creatinine clearance และ Lean Body weight (LBW) จะสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ CL/F และ V/F การนำตัวแปรร่วม ดังกล่าวเข้ามาในแบบจำลองจะทำให้ค่าการทำนายดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อประเมินโดย Log-likelihood และแบบจำลองที่ได้ค่าที่ดีที่สุดคือ CL/F = $16.6 \times \exp(0.00546 \times \text{CLcr})$, V/F = $209 \times \exp(0.0112 \times \text{LBW})$, โดยมี CV = 47 และ 31.2%, ตามลำดับ และในแบบจำลองที่ได้ก็พบว่า LBW, และ CLcr เป็นตัวแปรร่วมที่มีอิทธิพลต่อความผันแปร ของค่า V/F, CL/F ระหว่างบุคคล จากการประเมินแบบจำลอง ผู้วิจัยมีความเห็นว่าแบบจำลองดังกล่าวทำนายค่าได้แม่นยำ และเหมาะในการใช้ในการให้ยาในขนาดที่เหมาะสมแก่กลุ่มประชากรดังกล่าวซึ่งสรุปค่าพารามิเตอร์ของประชากรแสดงดังตารางที่ 1

ขนาดที่เหมาะสมของยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

จากผลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าว จึงมีคำแนะนำขนาดการให้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ค่าเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาเมทฟอร์มิน

| ค่าพารามิเตอร์ | แบบจำลองพื้นฐาน | | แบบจำลองที่มีตัวแปรร่วม | |
|----------------------------------|------------------|---------|-------------------------|------------|
| | ค่าเฉลี่ย (Mean) | RSE (%) | ค่าเฉลี่ย (Mean) | RSE (%) |
| Fixed parameters | | | | |
| ka(h ⁻¹) | 2.22 | 8 | 2.14 | 8 |
| V/F (L) | 382 | 4 | 198 | 15 |
| β V (LBW) | - | | 0.013 | 23* |
| CL/F (Lx h ⁻¹) | 26.4 | 10 | 17.5 | 23 |
| β CLcr | - | | | 0.0049938* |
| Inter-individual variability (%) | | | | |
| ω_{ka} | 61.5 | 8 | 61.8 | 9 |
| $\omega_{V/F}$ | 25.9 | 9 | 21.2 | 16 |
| $\omega_{CL/F}$ | 51.7 | 13 | 41.2 | 19 |
| Inter-individual variability (%) | | | | |
| σ (mg L ⁻¹) | 0.191 | 10 | 0.190 | 9 |
| Log-likelihood | | | | |
| -2xLog-likelihood | 101.15 | | 76.36 | |
| AIC | 115.15 | | 94.36 | |
| BIC | 133.17 | | 117.53 | |

*significant at p < 0.0001, RSE= Relative standard error, AIC= Akaike information criteria

BIC = Bayesian information criteria, LBW= Lean body weight

ตารางที่ 2 ขนาดสูงสุดของยาเมทฟอร์มินตาม Creatinine clearance

| Creatinine Clearance (mL/min) | Maximum daily dose (mg) |
|----------------------------------|----------------------------|
| 120 | 3000 |
| 60 | 2000 |
| 30 | 1000 |
| 15 | 500 |

Based on ideal body weight

Immediate release preparation

Creatinine clearance calculated by Crowcroft and Gault equation.

สรุป

ผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาเมทฟอร์มินมีความสัมพันธ์ต่อภาวะการทำงานของไตบกพร่อง(Renal impairment) โดยส่วนใหญ่จะพบการทำงานของไตบกพร่องได้ที่ระดับ น้อย ไปจนถึงระดับ ปานกลาง ขณะที่ระดับ รุนแรง จะมีโอกาสพบได้น้อย และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่ระดับรุนแรง ที่ได้รับยา เมทฟอร์มิน อยู่ สามารถ มีการทำงานของไตที่ดีขึ้นได้ ถ้าหยุดยาเมทฟอร์มิน ภายใน 90 วัน หลังจากมี eGFR ลดลง

ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง(Renal impairment) และการได้รับยา Metformin ใน ขนาดสูงมากกว่า 2 กรัมต่อวัน ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ lactic acidosis ดังนั้นจึงควรมีการติดตาม การทำงานของไต(Renal function) อย่างเหมาะสมและควรมีการปรับขนาดยา เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไต (Renal function) อยู่ในระดับ $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

ขนาดของยาเมทฟอร์มินสูงสุด(Maximum dose) ทั้งชนิด immediate-release (IR) และ extended-release (XR) ที่ควรจะให้ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance เท่ากับ 15, 30, 60 และ 120 mL/min เพื่อป้องกันความเสี่ยงของการเกิดภาวะแลคติกเอซิดอซิส เป็นดังนี้ กรณีที่ไตทำงานเป็นปกติ (Clcr= 120 mL/min) ขนาดสูงสุดต่อวัน คือ 3,000 mg หากมีการทำงานของไตบกพร่อง (Clcr = 60 mL/min) ขนาด สูงสุดต่อวัน คือ 2,000 mg ถ้า Clcr = 30 และ 15 mL/min ขนาดสูงสุดต่อวันคือ 1,000 mg และ 500 mg ตามลำดับ และผลของ Transporter ต่อ เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) ของการกำจัดยาเมทฟอร์มิน พบว่า ไม่มี SNPs ใดที่มีผลต่อการกำจัดยาเมทฟอร์มิน ทางไต (CL/F) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. (2553) แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน (ตา ไต เท้า). 1:19-39.
สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (2558). คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2558. ฉ-ช.

ภาษาต่างประเทศ

- Bardin C, Nobecourt E, Larger E, Chast F, Treluyer JM, Urien S. (2012) Population pharmacokinetics of metformin in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*, 68(6):961–8.
- Barranco L.M., Garduno, J.C., Neri Salvador H, Juarez O.G., Lugo G.M., Portugal C., Murrieta F.F. (2015). Population Pharmacokinetics of metformin in Mexican patients with Type2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Pharmacol.*, 11(6)623-37.
- Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H, Nielsen F, Damkier P, Beck-Nielsen H, Brosen K. (2011). The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1C. *Pharmacogenet Genomics.*, 21(12):837–50.
- Christiansen F.C., Ehrenstein V., Heide-Jørgensen U., Skovbo S., Nørrelund H., Sørensen H. T., et al. (2015). Metformin initiation and renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK. *BMJ Open*, 5:1-10.
- Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, et.al. (2013) Population Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Simulation of Doses According to Renal Function. *Clin Pharmacokinet*, 52:373–384.
- Duong JK, Roberts DM, Furlong TJ, Kumar SS, Greenfield JR, Kirkpatrick CM et al. (2012) Metformin therapy in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*, 15(10):963–5.
- Eppenga W.L., Lalmohamed A., Geerts A.F., Derijks H.J., Wensing M., Egberts A. et. al. (2014) Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A Population-Based Cohort Study. *American Diabetes Association* 1-7.

- Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. (2011) Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. Clin Drug Investig, 31(6):435–8.
- Sanofi-aventis Canada Inc. (2018). Product monograph “Glucophage” metformin hydrochloride. Retrieved on March 15, 2018 from <http://www.sanofi.ca/products/en/glucophage.pdf>.
- Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. (2014) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2013 and 2035. Diabetes research and clinical practice, 103(2): 137-149.