

ผลการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ร่วมกันของสหวิชาชีพ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน

ณัฐนันท์ วิสุทธิเมธีกร, ภ.บ.*

นันทวรรณ ว่องไว, ภ.ม.*

สุธาสินี ศรีสร้อย, ภ.ม.*

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ อาศัยวงจร PAOR ของเคมมิสและแม็คแท็กการท์ ร่วมกับการศึกษาเชิงวิเคราะห์ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพต่อความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับค่าอัตราการกรองของไต และอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ศึกษาแบบย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน ร่วมกับมีโรคไตเรื้อรังที่ทุกราย ณ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน เก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2562 – 30 กันยายน 2565 โดยใช้เครื่องมือ 1) ระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มิน อย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ และ 2) แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm) รวบรวมข้อมูลในใบสั่งยา ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ความเหมาะสมของขนาดยาตามระดับค่า eGFR และภาวะเลือดเป็นกรด วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและสถิติ Chi-square กำหนดค่า $p < 0.05$ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย พบใบสั่งยาผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 4,997 ใบสั่งยา แบ่งออกเป็นช่วงก่อนการพัฒนา ระบบในปีงบประมาณ 2563 จำนวน 1,602 ใบสั่งยา และหลังการพัฒนาระบบในปีงบประมาณ 2564 – 2565 จำนวน 3,395 ใบสั่งยา โดยพบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR เพิ่มขึ้น ร้อยละ 91.70 เป็นร้อยละ 97.17 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) การสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ลดจากร้อยละ 84.38 เป็นร้อยละ 12.90 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และพบภาวะเลือดเป็นกรดลดลงจากร้อยละ 0.34 เป็นร้อยละ 0.10 อย่างไรก็ดีตามไม่พบความแตกต่างทางสถิติ

การพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ สามารถเพิ่มความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา และลดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยาได้ ซึ่งการวิจัยนี้สามารถขยายผลเชิงระบบในโรงพยาบาลลูกข่ายเพื่อให้เกิดการเฝ้าระวัง ป้องกัน ติดตามค่า eGFR ขนาดยา หรือภาวะเลือดเป็นกรดที่เป็นแนวทางปฏิบัติเดียวกันกับโรงพยาบาลแม่ข่าย และผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมปลอดภัย

คำสำคัญ : ยาเมทฟอร์มิน การใช้อย่างสมเหตุผล ภาวะเลือดเป็นกรด

*โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน อำเภอสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนคร

**The results of the development of a rational metformin prescribing system in patients
with chronic kidney disease. collaboration of professionals outpatient department
Sawang Daen Din Crown Prince Hospital**

Nuttinun Visuttimateekorn, B.Pharm*

Nuntawan Wongwai, M.Pharm*

Suthasinee Srisoi, M.Pharm*

Abstract

This action research using Kimmis & McTaggart's PAOR cycle combined with analytic studies, have a purpose to study the results of the development of a multidisciplinary rational metformin prescribing system on suitability of metformin prescribing by glomerular filtration rate (eGFR) and the incidence of lactic acidosis. A retrospective study was conducted among patients with type 2 diabetes who received metformin and had chronic kidney disease in all cases at the outpatient department Sawang Daen Din Crown Prince Hospital. Collected data between October 1, 2019 - September 30, 2022. The tools used were 1) a multidisciplinary rational metformin prescribing system and 2) an adverse drug use assessment form (Naranjo's algorithm). Collect prescription information including patient background information Dosage Appropriateness Based on eGFR Levels and lactic Acidosis. Baseline data were analyzed by descriptive statistics and the differences between the two groups were compared by chi-square statistics, $p < 0.05$ and the differences were statistically significant.

The research results found that 4,997 prescriptions passed the inclusion criteria divided into 1,602 prescriptions before the system development in the fiscal year 2020 and 3,395 prescriptions after the system development in the fiscal year 2021-2022. It was found that the appropriateness of metformin prescribing according to the eGFR level increased 91.70% to 97.17%, significantly different ($p < 0.001$). prescribing metformin in patients with eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² it decreased from 84.38% to 12.90% a significant difference ($p < 0.001$) and lactic acidosis was found to decrease from 0.34% to 0.10% however there was no statistical difference.

The development of a rational metformin prescribing system by a multidisciplinary group can increase the appropriateness of prescribing and reduce serious adverse drug reactions. This research can be extended in a systematic way in client hospitals to provide surveillance, prevention, monitoring of eGFR, dose, or acidosis which is the same practice as the parent hospital and patients are treated with appropriate and safe from medication

Keywords: metformin, rational drug use, lactic acidosis

*Sawang Daen Din Crown Prince Hospital, Sawang Daen Din District, Salonnakhon Province

บทนำ

โรคเบาหวานเป็นกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญของระบบสาธารณสุขไทย ในปี 2562 ประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคเบาหวานถึง 4.8 ล้านคน โดยผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและรักษา 2.6 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 35.6 บรรลุเป้าหมายการรักษาเพียง 0.9 ล้านคน⁽¹⁾ ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ซึ่งโรคไตเรื้อรังจัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 43.9 ของผู้ป่วยเบาหวาน⁽²⁾ ดังนั้นการจัดการผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับโรคไตเรื้อรังจึงมีเป้าหมายเพื่อชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเสียชีวิต และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด⁽³⁻⁶⁾

ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แนะนำยาเมทฟอร์มินเป็นยาทางเลือกแรกในการรักษา หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามใช้⁽³⁻⁶⁾ เนื่องจากยาสามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคหลอดเลือดหัวใจและการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ลงได้⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยายังไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ไม่เพิ่มน้ำหนักตัว และยามีราคาถูก⁽³⁻⁶⁾ จึงเป็นผลให้มีการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวานเป็นส่วนใหญ่ แต่ยาเมทฟอร์มินมีข้อจำกัดจากอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ ภาวะเลือดเป็นกรด (metformin associated lactic acidosis; MALA) ซึ่งพบอุบัติการณ์เกิดได้ค่อนข้างต่ำ ประมาณ 2-10 รายต่อแสนประชากรต่อปี⁽⁸⁻¹⁰⁾ สำหรับประเทศไทย ในปี 2557 พบรายงานการเกิด MALA 65 รายงาน จากจำนวนอาการไม่พึงประสงค์ของยาเมทฟอร์มินทั้งหมด 2,741 รายงาน และการศึกษาในระยะหลังพบรายงานการเกิด MALA ได้เพิ่มขึ้นถึง 47-57 รายต่อแสนประชากรต่อปี⁽¹¹⁾ ถึงแม้อุบัติการณ์เกิด MALA พบได้ต่ำ แต่หากเกิดแล้วอาจรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือฟอกไต (hemodialysis) และอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิต⁽¹¹⁾ ซึ่งพบอัตราการเสียชีวิตได้สูงถึงร้อยละ 30-50⁽¹²⁻¹⁴⁾ ในหลายการศึกษาพบว่าโรคไตเรื้อรัง (estimated glomerular filtration rate; eGFR น้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m²) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด MALA และพบอุบัติการณ์เกิด MALA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อระดับ eGFR ลดลง⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ โดยพบว่าในผู้ป่วยไตเรื้อรังระดับ 3a, 3b และ 4-5 มีความเสี่ยงต่อการเกิด MALA ได้เพิ่มขึ้นถึง 3.09 เท่า (95% CI 2.19-4.35) 3.34 เท่า (95% CI 1.95-5.72) และ 7.87 เท่า (95% CI 3.51-17.61) ตามลำดับ⁽¹⁰⁾ ในปี 2559 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ได้ปรับคำแนะนำจากเดิมที่ไม่ควรใช้ยาเมทฟอร์มินเมื่อค่า serum creatinine มากกว่า 1.5 mg/dL ในเพศชายและมากกว่า 1.4 mg/dL ในเพศหญิง เป็นแนะนำปรับขนาดยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR แทน เช่นเดียวกับแนวทางการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2⁽³⁻⁵⁾ และแนวทางการจัดการเบาหวานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020⁽⁶⁾ แนะนำห้ามใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วย eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² และแนะนำปรับขนาดยาตามระดับค่า eGFR เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด MALA⁽³⁻⁶⁾ สอดคล้องกับนโยบายการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use; RDU) ของกระทรวงสาธารณสุข ปี 2559 กำหนดยาเมทฟอร์มินในตัวชี้วัดผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 เกิดภาวะ MALA ไม่เกินร้อยละ 10 ซึ่งเป็นอีกหนึ่งกลไกสำคัญในการดูแลด้านยาต่อการป้องกันอันตรายจากการใช้ยาในบริบทที่สามารถป้องกันได้ เพื่อความปลอดภัยของประชากรกลุ่มพิเศษ (special population) โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เสี่ยงต่อการได้รับยาเกินขนาด และเพิ่มโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug event) ที่รุนแรงได้⁽¹⁹⁻²⁰⁾

ปัจจุบันหลายการศึกษาได้นำเอาระบบสารสนเทศมาใช้ในการค้นหาตัวส่งสัญญาณ (Trigger tool) หรือแจ้งเตือนค่า eGFR ผ่านระบบคอมพิวเตอร์ ใบสั่งยา หรือสตีกเกอร์ยา แสดงแก่บุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้เกิดความตระหนักหรือเฝ้าระวังการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินที่ไม่เหมาะสม พบว่าการพัฒนาระบบแจ้งเตือนการใช้ยาผ่านระบบ HOSxP สามารถลดการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยไตเรื้อรังระดับ 4 ขึ้นไป ลงได้⁽²¹⁻²²⁾

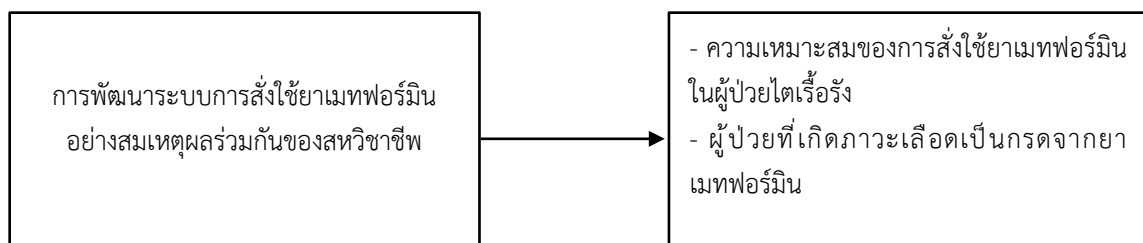
และพบว่าการใช้แนวทางปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มินสามารถป้องกันการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีข้อห้าม โดยเภสัชกรได้สูงถึงร้อยละ 95⁽²²⁻²³⁾ และพบอุบัติการณ์เกิด MALA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 1 และ ร้อยละ 0.4; $p<0.05$)⁽²³⁾ ซึ่งการพัฒนาในเชิงระบบร่วมกับสหวิชาชีพ ถือเป็นอีกหนึ่งกลไกที่สำคัญในการลดปัญหาการใช้ยาไม่สมเหตุผล รวมถึงการลดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยาได้ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีอยู่อย่างจำกัด

โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน เป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 320 เตียง จำนวนใบสั่งยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวานที่เข้ารับบริการแผนกผู้ป่วยนอกเพิ่มสูงขึ้น ในปี 2562-2563 จำนวน 14,152 ใบ และ 14,936 ใบ ตามลำดับ และพบอุบัติการณ์เกิด MALA เพิ่มขึ้นจาก 6 ราย เป็น 9 ราย การศึกษาที่ผ่านมาพบโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่เกิด MALA ถึงร้อยละ 82 จนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ประกอบกับบริบทของแผนกผู้ป่วยนอกเป็นจุดบริการที่สามารถพัฒนาให้เกิดการป้องกันหรือเฝ้าระวังเชิงรุกได้ แต่ยังขาดการวางระบบร่วมกันของสหวิชาชีพที่ชัดเจน เป็นผลให้การปฏิบัติมีความหลากหลาย โดยเฉพาะการปรับขนาดยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการได้รับยาเกินขนาด และนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาผลการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังร่วมกันของสหวิชาชีพขึ้น เพื่อให้เกิดการปฏิบัติอย่างเป็นระบบในโรงพยาบาล และผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม และปลอดภัย

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ
2. เพื่อศึกษาผลการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพต่อการเพิ่มความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
3. เพื่อศึกษาผลการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพต่อการลดอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มิน

กรอบแนวคิดในการวิจัย



วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้ เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (Action Research) อาศัยวงจร PAOR ของเคมมิสและแม็คแท็กการ์ด (Kimmis & McTaggart) ในการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ ร่วมกับการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (Analytic Studies) เปรียบเทียบผลช่วงก่อนและหลังการพัฒนาระบบ ดำเนินการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินทุกราย ณ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2562 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2565 เป็นระยะเวลา 3 ปี

โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ช่วง ได้แก่ ช่วงก่อนการพัฒนาระบบปีงบประมาณ 2563 และช่วงหลังการพัฒนา
ระบบปีงบประมาณ 2564 – 2565

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มินทุกราย ณ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาล
สมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2562 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2565

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อายุมากกว่า 18 ปี และ
ได้รับยาเมทฟอร์มิน ร่วมกับมีโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษ ณ แผนกผู้ป่วยนอก

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเมทฟอร์มิน ผู้ป่วยที่ได้รับยา
เมทฟอร์มินด้วยข้อบ่งชี้อื่น ผู้ป่วยที่มีประวัติรับยารักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาลอื่น และผู้ป่วยที่ไม่พบผลการตรวจ
ทางห้องปฏิบัติการ หรือค่า eGFR ภายใน 6 เดือน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. รูปแบบระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุสมผลร่วมกันของสหวิชาชีพ
2. แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm)

ขั้นตอนการพัฒนา

ช่วงที่ 1 การวิจัยเชิงปฏิบัติการ (Action Research) ผ่านวงจร PAOR ของ Kemmis และ
McTaggart ที่มีลักษณะเป็นวงล้อต่อเนื่องในการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุสมผลร่วมกัน
ของสหวิชาชีพ โดยดำเนินการดังนี้

วงรอบที่ 1

ระยะที่ 1 การวางแผน (Planning) : วิเคราะห์ปัญหาการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินไม่สมเหตุผล
อาการไม่พึงประสงค์จากยา และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ในช่วงปีงบประมาณ 2563 ร่วมกับการทบทวนแนวทาง
การรักษาผู้ป่วยเบาหวานและนโยบายการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ในการวางระบบร่วมกันของสหวิชาชีพ

ระยะที่ 2 การปฏิบัติ (Action) : ระยะดำเนินการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มิน
อย่างสมเหตุสมผลร่วมกันของสหวิชาชีพ โดยการประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด ชี้แจงนโยบาย
เป้าหมาย ตัวชี้วัดที่สอดคล้องกับนโยบายกระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับกำหนดระบบการสั่งใช้ยา แนวทางการ
เฝ้าระวัง MALA และบทบาทของสหวิชาชีพ ได้แก่ 1) กำหนดแนวทางการสั่งใช้ยาตามระดับค่า eGFR กรณี eGFR
< 30 mL/min/1.73 m² ห้ามใช้ยาในผู้ป่วย กรณี eGFR 30-44 mL/min/ 1.73 m² แนะนำขนาดยาสูงสุดต่อวัน
ไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัม และไม่แนะนำเริ่มยาในผู้ป่วยรายใหม่ กรณี eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² แนะนำขนาด
ยาสูงสุดต่อวันไม่เกิน 2,000 มิลลิกรัม และกรณี eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² แนะนำขนาดยาสูงสุดต่อวัน
ไม่เกิน 2,550 มิลลิกรัม 2) กำหนดบทบาทของสหวิชาชีพ ได้แก่ แพทย์ พยาบาล เภสัชกร ในการเฝ้าระวัง ป้องกัน
ติดตามขนาดยา ค่าทางห้องปฏิบัติการ (alert Lab) อาการที่ต้องเฝ้าระวัง (warning sign) และระบบสารสนเทศ
กำหนดการแจ้งเตือน (alert) ค่า eGFR pop up และแสดงในใบสั่งยา พร้อมทั้งกำหนด Dose pop up แสดง
ขนาดยาเมทฟอร์มินตามระดับ eGFR ทุกครั้งที่แพทย์สั่งหรือเภสัชกรคีย์ยา 3) กำหนดนิยามอาการที่ต้องเฝ้าระวัง
(warning sign) ได้แก่ อาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย หอบเหนื่อย หายใจเร็ว ให้เฝ้าระวัง MALA และ
กำหนดค่าทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ (alert Lab) ที่ต้องรายงานแพทย์ ได้แก่ pH และ serum lactate
4) กำหนดนิยามและเกณฑ์การวินิจฉัย MALA โดยอายุรแพทย์ ได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาเมทฟอร์มินร่วมกับ
มีภาวะเลือดเป็นกรด (High anion gap metabolic acidosis; pH มากกว่า 7.35) และระดับ serum lactate

มากกว่า 5 พัฒนาเป็นรูปแบบระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ ตรวจสอบโดย
อายุรแพทย์และเภสัชกร แจ้งให้ผู้ปฏิบัติงานทราบและดำเนินการตามแนวทางใหม่

ระยะที่ 3 การสังเกต (Observation) : ติดตามผลและเก็บรวบรวมข้อมูลการปฏิบัติตามระบบ
ในวงล้อที่ 1 ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2563 – 30 กันยายน 2564

ระยะที่ 4 การสะท้อนผลการปฏิบัติ (Reflection) : วิเคราะห์ปัญหา ประเมินการปฏิบัติ
ตามระบบ ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา รวมถึงการเกิดภาวะ MALA และคืนข้อมูลให้ทีม

วงรอบที่ 2

ระยะที่ 1 การวางแผน (Planning) : ทบทวนและวิเคราะห์ปัญหาการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มิน
ไม่สมเหตุผล การเกิดภาวะ MALA และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการสั่งใช้ยาไม่สมเหตุผลหรือการเกิด MALA ที่ยังคงพบ
จากวงล้อที่ 1 ในช่วงปีงบประมาณ 2564 เพื่อแก้ไขปรับปรุงระบบและเพิ่มความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา

ระยะที่ 2 การปฏิบัติ (Action) : ดำเนินการตามระบบที่พัฒนาปรับปรุงต่อเนื่องจาก วงล้อที่ 1
ในการแก้ไขปัญหาการแจ้งเตือนค่า eGFR ล่าสุด พร้อมระบุวันที่เจาะ ทบทวนบทบาทเภสัชกรในการตรวจสอบ
ความเหมาะสมของขนาดยา การบันทึก รายงานปัญหาการใช้ยา แพทย์แก้ไขข้อมูลการสั่งใช้ยาในระบบ หากเกิด
การแก้ไขหรือปรับการสั่งใช้ยาตามคำแนะนำของเภสัชกร

ระยะที่ 3 การสังเกต (Observation) : ติดตามผลและเก็บรวบรวมข้อมูลการปฏิบัติหลัง
การพัฒนาระบบ ในวงล้อที่ 2 ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2564 – 30 กันยายน 2565

ระยะที่ 4 การสะท้อนผลการปฏิบัติ (Reflection) : วิเคราะห์ปัญหา ประเมินผลการปฏิบัติ
ตามระบบ ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา รวมถึงการเกิดภาวะ MALA และคืนข้อมูลให้ทีม

ช่วงที่ 2 การศึกษาเชิงวิเคราะห์ (Analytic Studies) เปรียบเทียบผลก่อนและหลังการพัฒนาระบบ
การสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ แบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ช่วง ได้แก่ ช่วงก่อนการ
พัฒนาระบบ ปีงบประมาณ 2563 และช่วงหลังการพัฒนาระบบ ปีงบประมาณ 2564 – 2565

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทดสอบทางสถิติสำเร็จรูป

1. วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานด้วยสถิติเชิงพรรณนา ในตัวแปรอันดับหรือกลุ่ม แสดงด้วยความถี่
ร้อยละ และตัวแปรต่อเนื่อง แสดงด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. วิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับ
ค่า eGFR และอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ก่อนและหลังการพัฒนาระบบ โดยสถิติ chi-square กำหนดค่า
 $p < 0.05$ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาล
สมเด็จพระยุพราชสว้างแดนดิน จังหวัดสกลนคร เอกสารรับรองเลขที่ SWDCPH 2020-012 ลงวันที่ 25 ธันวาคม
2563

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างใบสั่งยา

พบใบสั่งยาที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 4,997 ใบสั่งยา (จำนวนผู้ป่วย 2,856 ราย) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ ช่วงก่อนการพัฒนาระบบในปีงบประมาณ 2563 จำนวน 1,602 ใบสั่งยา และหลังการพัฒนาระบบในปีงบประมาณ 2564 - 2565 จำนวน 3,395 ใบสั่งยา ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างเป็นเพศหญิงร้อยละ 71.60 และ 70.40 ตามลำดับ ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้สูงอายุ อายุเฉลี่ย 66.15 ± 9.61 ปี และ 66.69 ± 9.36 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มิโรคไตเรื้อรังระยะ 3a ร้อยละ 57.12 และ ร้อยละ 61.50 ตามลำดับ ได้รับขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัม (ร้อยละ 72.72 และ ร้อยละ 76.70 ตามลำดับ) และประวัติโรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง พบมากกว่าร้อยละ 75 ในทั้งสองกลุ่ม ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างใบสั่งยา (n=4,997)

ข้อมูลพื้นฐาน	ก่อนพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 63) จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ) (n=1,602)	หลังพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 64-65) จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ) (n=3,395)
เพศ		
ชาย	455 (28.40)	1,005 (29.60)
หญิง	1,147 (71.60)	2,390 (70.40)
อายุ (ปี; mean \pm SD)	66.15 \pm 9.61	66.69 \pm 9.36
< 60 ปี	388 (24.22)	745 (21.94)
\geq 60 ปี	1,214 (75.78)	2,650 (78.06)
น้ำหนัก (กิโลกรัม; mean \pm SD)	62.21 \pm 19.33	62.77 \pm 20.76
ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร; mean \pm SD)	26.18 \pm 14.70	25.84 \pm 12.30
ค่าอัตราการกรองของไต (mL/min/1.73 m ² ; mean \pm SD)	46.73 \pm 8.16	47.41 \pm 7.74
serum creatinine (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร; mean \pm SD)	1.33 \pm 0.27	1.31 \pm 0.25
ขนาดยาเมทฟอร์มินต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน)		
\leq 1,000	1,165 (72.72)	2,604 (76.70)
1,001 - 2,000	433 (27.03)	791 (23.30)
2,001 - 2,550	4 (0.25)	0 (0.00)
> 2,550	0 (0.00)	0 (0.00)
ประวัติโรคร่วม*		
โรคไตเรื้อรัง		
ระยะ 3a	915 (57.12)	2,088 (61.50)
ระยะ 3b	655 (40.89)	1,276 (37.58)
ระยะ 4	31 (1.94)	31 (0.91)
ระยะ 5	1 (0.06)	0 (0.00)
โรคความดันโลหิตสูง	1,233 (76.97)	2,571 (75.73)
โรคหัวใจขาดเลือด	54 (3.37)	133 (3.92)
โรคหัวใจล้มเหลว	19 (1.19)	77 (2.27)
โรคหลอดเลือดสมอง	3 (0.19)	4 (0.12)

* ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจมีมากกว่าหนึ่งโรคร่วม

2. ผลการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ

2.1 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR เปรียบเทียบก่อน (ปีงบประมาณ 2563) และหลังการพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 2564 – 2565) พบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 91.70 เป็นร้อยละ 97.17 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และหลังการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร พบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินเพิ่มสูงขึ้นจากร้อยละ 94.76 เป็นร้อยละ 99.68 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

ความเหมาะสม ของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มิน	ก่อนพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 63) ใบสั่งยา (ร้อยละ) (n =1,602)	หลังพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 64-65) ใบสั่งยา (ร้อยละ) (n =3,395)	p-value ^a
ก่อนเภสัชกรปรึกษาแพทย์	1,469 (91.70)	3,299 (97.17)	< 0.001
หลังเภสัชกรปรึกษาแพทย์	1,518 (94.76)	3,384 (99.68)	< 0.001

^a chi-square test, มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

2.2 การสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ระดับค่า eGFR น้อยกว่า 30 ml/min/1.73 m² เปรียบเทียบก่อน (ปีงบประมาณ 2563) และหลังการพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 2564 – 2565) พบความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินลดลงจากร้อยละ 84.38 เป็นร้อยละ 12.90 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และพบความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า eGFR 30- 44.90 ml/min/1.73 m² และ 45-60 ml/min/1.73 m² ลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์ความไม่เหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR

ค่าอัตราการกรองของไต (eGFR; l/min/1.73 m ²)	ก่อนพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 63) สัดส่วนใบสั่งยา (ร้อยละ)	หลังพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 64-65) สัดส่วนใบสั่งยา (ร้อยละ)	p-value ^a
น้อยกว่า 30	27/32 (84.38)	4/31 (12.90)	< 0.001
30 - 44.90	54/656 (8.23)	7/1,276 (0.55)	< 0.001
45 - 60	3/914 (0.33)	0/2,088 (0.00)	0.009

^a chi-square test, มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

2.3 อุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดเป็นกรด เปรียบเทียบก่อน (ปีงบประมาณ 2563) และหลังการพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 2564 - 2565) พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มินลดลงอย่างต่อเนื่อง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 0.34) และ 2 ราย (ร้อยละ 0.10) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างทางสถิติ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 อุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มิน

ภาวะเลือดเป็นกรดจาก ยาเมทฟอร์มิน	ก่อนพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 63) (n = 889)	หลังพัฒนาระบบ (ปีงบประมาณ 64-65) (n = 1,967)	χ^2	p-value ^a
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	3 (0.34)	2 (0.10)	1.95	0.163

^a chi-square test, มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

สรุปและอภิปรายผล

จากการศึกษาผลการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังร่วมกันของสหวิชาชีพ พบความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินตามระดับค่า eGFR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 91.70 และร้อยละ 97.17 ตามลำดับ ($p < 0.001$) และหลังการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร พบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากร้อยละ 94.76 เป็นร้อยละ 99.68 ($p < 0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาของ ศิรานันต์ พลเยี่ยมหาญ พบว่าการดำเนินการตามโครงการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ส่งผลให้สหวิชาชีพตระหนักถึงความปลอดภัยในการใช้ยาเมทฟอร์มินมากขึ้น โดยพบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลถึงร้อยละ 99.4 และสามารถป้องกันการสั่งใช้ยาไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามโดยเภสัชกรได้ถึงร้อยละ 94.8⁽²³⁾ เช่นเดียวกับการศึกษานี้พบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยเบาหวานที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากร้อยละ 84.38 เป็นร้อยละ 12.90 ($p < 0.001$) แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ยังพบการสั่งใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² แตกต่างกับคำแนะนำจากแนวทางการรักษาเบาหวานทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ รวมถึงแนวทางการจัดการเบาหวานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (KDIGO) 2020 ที่แนะนำห้ามใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² (3-6) เนื่องจากโรคไตเรื้อรังเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด MALA และพบอุบัติการณ์เกิด MALA มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อ eGFR ลดลง⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ ในการศึกษาของ Carlos และคณะ พบผู้ป่วยไตเรื้อรังระดับ 4-5 หรือค่า eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² มีความเสี่ยงต่อการเกิด MALA ได้ถึง 7.87 เท่า (95% CI 3.51-17.61)⁽¹⁰⁾ ซึ่งในการศึกษานี้พบภาวะ MALA ลดลงอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 0.34 เป็นร้อยละ 0.10 สอดคล้องกับนโยบายการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของกระทรวงสาธารณสุขที่กำหนดเกณฑ์ตัวชี้วัดในผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 เกิดภาวะ MALA ไม่เกินร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ แตกต่างจากการศึกษาของ ศิรานันต์ พลเยี่ยมหาญ พบภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มินหลังการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 16 ราย (ร้อยละ 0.4) เป็น 7 ราย (ร้อยละ 0.1) ($p = 0.032$)⁽²³⁾ จะเห็นได้ว่าการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ ในการปรับขนาดยาเมทฟอร์มินให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไตเป็นปัจจัยสำคัญต่อการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในบริบทที่สามารถป้องกันได้ (preventable adverse drug reaction) โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งเป็นประชากรกลุ่มพิเศษ (special population) ซึ่งมีโอกาสได้รับยาเกินขนาดและเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug event) ที่รุนแรงได้เพิ่มขึ้น ดังนั้นการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพ จึงเป็นอีกกระบวนการที่สามารถเพิ่มความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินและลดอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดเป็นกรดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลงได้

นอกจากนี้ ในการศึกษาได้นำเอาระบบสารสนเทศมาใช้ในการค้นหาตัวส่งสัญญาณ (Trigger tool) แจ้งเตือนค่า eGFR หรือขนาดยาเมทฟอร์มินผ่านระบบคอมพิวเตอร์ ใบสั่งยา หรือสตีกเกอร์ยา ในการสร้างความตระหนักการสั่งใช้ยา สนับสนุนการเข้าถึงข้อมูลที่พร้อมใช้ และช่วยสนับสนุนการตัดสินใจแก่บุคลากรทางการแพทย์เพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล พบความเหมาะสมในการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² ลดลงหลังการพัฒนาระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ อติพล คล้ายปักซี่ และ คมสัน อาษา พบว่าการพัฒนาระบบแจ้งเตือนการใช้ยาในผู้ป่วยไตบกพร่องผ่านระบบ HOSxP สามารถลดการสั่งใช้ยา

เมทฟอร์มินที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยไตเรื้อรังระดับ 4 ขึ้นไป เป็นร้อยละ 0⁽²⁴⁾ ดังนั้นระบบสารสนเทศจึงเป็นอีกหนึ่งเครื่องมือที่สำคัญในการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผล

จากการศึกษาสรุปได้ว่าการพัฒนาระบบการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินอย่างสมเหตุผลร่วมกันของสหวิชาชีพสามารถประเมิน ป้องกัน และติดตามการสั่งใช้ยาเมทฟอร์มินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้อย่างเป็นระบบ ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม ปลอดภัยกับภาวะของโรค และลดอุบัติการณ์เกิดภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยาได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ยังขาดการศึกษาเชิงคุณภาพถึงความตระหนักในการรับรู้บทบาทหน้าที่ของสหวิชาชีพต่อการพัฒนาระบบ และการให้ข้อมูลอาการที่ต้องเฝ้าระวัง (warning sign) ผ่านสื่อให้ความรู้ต่อการป้องกันภาวะเลือดเป็นกรดจากยาเมทฟอร์มิน เพื่อให้เกิดการพัฒนาระบบอย่างต่อเนื่องในอนาคต จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นดังกล่าวต่อไป

ข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้ สามารถนำไปขยายผลเชิงระบบในโรงพยาบาลลูกข่าย ให้เกิดการเฝ้าระวัง ป้องกัน ติดตาม ขนาดยา ที่สัมพันธ์กับค่า eGFR การป้องกันภาวะเลือดเป็นกรด ที่เป็นแนวทางปฏิบัติเดียวกันกับโรงพยาบาลแม่ข่าย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม ปลอดภัย ทั้งเครือข่าย

เอกสารอ้างอิง

1. วรณิ นิธิยานันท์. สำนักข่าว Hfocus เจาะลึกระบบสุขภาพ. วันเบาหวานโลก 2562 World Diabetes Day Thailand 2019 Together Fight Diabetes [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ เม.ย. 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.hfocus.org/content/2019/11/18031>
2. Chetthakul T, Deerochanawong C, Suwanwalaikorn S, Kosachunhanun N, Ngarmukos C, Rawdaree P, et al. Thailand diabetes registry project: prevalence of diabetic retinopathy and associated factors in type 2 diabetes mellitus. J Med Assoc Thai 2006; 89(1): 27-36.
3. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560 : Clinical Practice Guideline for Diabetes 2017. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, 2560.
4. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41(1): 13-105.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone C, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018;41:2669-701.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int 2020; 98: S1-S115.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
8. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. Diabetes Care 1999; 22(6): 925-7.
9. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. Diabetes Care 2008;31(11):2086-91.
10. Alvarez CA, Halm EA, Pugh MJV, McGuire DK, Hennessy S, Miller RT, et al. Lactic acidosis incidence with metformin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A retrospective nested case-control study. Endocrinol Diabetes Metab 2020;4(1):e00170.
11. วิลาลินี เสี่ยงตรง, บุญสง เอี่ยมฤกษ์ศิริ, พชร อัมรัตน์บวร, นรินทร์ จินดาเวช, จินดา ประจัญตานต, อัญชนา คาพิลา. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะ Metformin Associated Lactic Acidosis ในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 2 ที่ได้รับยาเมทฟอร์มิน โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่าง พ.ศ. 2555-2560. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2562;28(5):1066-76.
12. Glucophage and Glucophage XR. Bristol-Myers Squibb Company. ND 20-357/S-031 and NDA21-202/S-016. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020357s031,021202s016lbl.pdf.

13. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137(1): 25-33.
14. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37(7):2191-6.
15. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34(6):1431-7.
16. Richy FF, Sabidó-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2014;37:2291-5.
17. Lazarus B, Wu A, Shin JI, Sang Y, Alexander GC, Secora A, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function: a community-based cohort study. *JAMA Intern Med* 2018;178(7): 903-10.
18. ปัญจพล กอบพิงตน, นลวันท์ เชื้อเมืองพาน. ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะกรดแลคติกในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา metformin ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์. *เชียงรายเวชสาร* 2563;12(1): 44-51.
19. คณะอนุกรรมการส่งเสริมการใช้อย่างสมเหตุผล. คู่มือการดำเนินงานโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้อย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use Hospital Manual). นนทบุรี: ชุมชมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2558.
20. พรพิมล จันทรคุณาภาส, ไพร่า บุญญะฤทธิ, วรรณดา ศรีสุพรรณ, ไพทิพย์ เหลืองเรืองรอง, นุชน้อย ประภาโส, บรรณาธิการ. การพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (Service Plan) สาขานโยบายการให้บริการให้มีการใช้อย่างสมเหตุผล (Service Plan : Rational Drug Use). นนทบุรี: กลุ่มงานพัฒนาระบบสนับสนุนบริการ สำนักบริหารการสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2559.
21. อติพล คล้ายปักซี่, คมสัน อาษา. ผลของการพัฒนาระบบแจ้งเตือนการใช้อยู่ในผู้ป่วยไตบกพร่องวัดผลในยาที่เกี่ยวข้องกับนโยบายการใช้อย่างสมเหตุผล. *วารสารเภสัชกรรมคลินิก* 2563;26(1):20-30.
22. นันทวรรณ ว่องไว, ณัฐนันท์ วิสุทธิเมธีกร, สุธาสินี ศรีสร้อย, สุนันทา เมรุ. ผลการพัฒนาแนวทางการป้องกันภาวะเลือดเป็นกรดที่สัมพันธ์กับการใช้ยาเมทฟอร์มิน (metformin associated lactic acidosis; MALA) [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 12 เม.ย. 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://incit2017.ict.mahidol.ac.th/project/63-1110>
23. ศิรนนต์ พลเยี่ยมหาญ. ประสิทธิผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากยา Metformin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรงพยาบาลนครพนม. *วารสารโรงพยาบาลนครพนม* 2564; 8(1): 52-62.
24. อติพล คล้ายปักซี่, คมสัน อาษา. ผลของการพัฒนาระบบแจ้งเตือนการใช้อยู่ในผู้ป่วยไตบกพร่องวัดผลในยาที่เกี่ยวข้องกับนโยบายการใช้อย่างสมเหตุผล. *วารสารเภสัชกรรมคลินิก* 2563;26(1):20-30.