

## МЕТФОРМИН-АСОЦИИРАНА ЛАКТАТНА АЦИДОЗА

Е. ДИМИТРОВА, Е. ТРЕНДАФИЛОВА, Е. КОСТОВА, А. АЛЕКСАНДРОВ И Н. ГОЧЕВА  
МБАЛ „Национална кардиологична болница” – София

### METFORMIN-ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS

E. DIMITROVA, E. TREDAFILOVA, E. KOSTOVA, A. ALEXANDROV AND N. GOTCHEVA  
National Heart Hospital – Sofia

**Резюме.** *Метформинът е медикамент на първи избор при пациенти със захарен диабет тип 2 при липса на противопоказания. Рядко срещано, но потенциално животозастрашаващо усложнение на терапията е метформин-асоцираната лактатна ацидоза. Основен рисков фактор за развитието ѝ е наличието на бъбречна дисфункция. Допълнителни фактори са съпътстваща терапия с нестероидни противовъзпалителни средства, с блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон с намаляване на вътресъдовия обем или с комбинация от двете.*

**Ключови думи:** *метформин, бъбречна дисфункция, лактатна ацидоза*

**Summary.** *Metformin is a first-line therapy for patients with type 2 diabetes if not contraindicated. The development of metformin-associated lactic acidosis is a rare yet potentially life-threatening complication. The presence of renal dysfunction is a major risk factor. Additional risk factors include concomitant treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, renin-angiotensin-aldosterone system blockers with volume depletion, or both.*

**Key words:** *metformin, renal dysfunction, lactic acidosis*

Метформинът е медикамент на първи избор при захарен диабет тип 2 и липса на противопоказания, особено при пациенти с наднормено тегло. Преди започване на терапията е задължителна оценка на бъбречната функция [26, 27]. Необходимо е и периодично проследяване на серумния креатинин и гломерулната филтрация в хода на терапията с оглед корекция на дозата при необходимост [29, 30]. Тези мерки се налагат поради риска от възникване на рядко, но потенциално животозастрашаващо усложнение от терапията – метформин-асоцирана лактатна ацидоза. Основен рисков фактор за развитието ѝ е наличието на бъбречна дисфункция. Допълнителни фактори са съпътстваща терапия с нестероидни противовъзпалителни средства, с блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон с намаляване на вътресъдовия обем или с комбинация от двете.

Лактатната ацидоза е метаболитна ацидоза, която се дължи на натрупване на лактат в резултат на повишена продукция и/или на-

рушено елиминиране. Характеризира се с рН под 7,35 и съдържание на лактат в кръвта над 5 mmol/l. Тежката лактатна ацидоза може да е животозастрашаваща, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, при които е ограничен един от основните механизми за елиминиране на протони от организма. Тя е рядко състояние с докладвана честота 0,006/1000 пациенто-години и се среща най-често при наличие на предразполагащи фактори [2].

Метформинът спада към групата на бигванидите и навлиза в практиката след 1950 г. За разлика от други антидиабетни средства той намалява плазмените нива на инсулина на гладно и подобрява инсулиновата чувствителност, като увеличава периферното поемане на глюкоза. По принцип е с добра поносимост, като най-честите нежелани лекарствени реакции са от страна на гастроинтестиналния тракт и носи минимален риск от възникване на хипогликемия. Подобреният контрол на кръвната захар на фона на метформин не е

### Класификация на лактатната ацидоза [24]:

**Тип А** – лактатна ацидоза при тъканна хипоперфузия или хипоксия (шок, анемия, асфиксия, сърдечна недостатъчност, отравяния и др.)

**Тип Б** – лактатна ацидоза при липса на тъканна хипоперфузия или хипоксия:

– **Тип Б 1** – асоциирана със системно заболяване (диабетна ацидоза, карцином, левкемия, чернодробна или бъбречна недостатъчност, сепсис, дисбактериоза и др.)

– **Тип Б 2** – асоциирана с медикаменти и токсини (бигваниди – **метформин-асоциирана лактатна ацидоза (MALA)**, парацетамол, салицилати, етанол, метанол, етиленгликол, папаверин, кокаин, амфетамини и др.)

– **Тип Б 3** – асоциирана с вродени или придобити метаболитни нарушения (гликогенози, митохондриални болести, пируват карбоксилазен дефицит, дефицит на тиамин и др.)

свързан с увеличаване на телесното тегло. Проучването UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) демонстрира благоприятен ефект на метформина при средно 10-годишно проследяване – 36% относителна редукция на риска от смърт от всякаква причина и 39% относителна редукция на риска от миокарден инфаркт [32]. В голям метаанализ от 2011 г. на Lamanna и съав., включващ 35 клинични проучвания и 7171 пациенти, лекувани с метформин, употребата му не е свързана със значима полза или вреда по отношение на сърдечно-съдовите събития {0.94 (0.82-1.07),  $p = 0.34$ }. Статистически значима полза се наблюдава в проучванията срещу плацебо/липса на терапия (OR 0.79 [0.64-0.98],  $p = 0.031$ ), но не в проучванията с активен компаратор {OR 1.03 (0.72-1.77),  $p = 0.89$ }. Метарегресионният анализ доказва значима корелация на ефекта на метформин върху сърдечно-съдовите събития с продължителността на проучването и минималната и максималната възраст на включените пациенти, като медикаментът има повече полза в по-дълги проучвания с по-млади пациенти.

Заклучението е, че вероятно монотерапията с метформин се асоциира с подобрена преживяемост {OR 0.801 (0.625-1.024),  $p = 0.076$ }, но употребата заедно със сулфонилурейни препарати води до по-ниска преживяемост {OR 1.432 (1.068-1.918),  $p = 0.016$ }, което изисква допълнителни проучвания [31].

Въпреки добрата поносимост и широката употреба на метформин обаче той е добре позната причина за лактатна ацидоза, особено при диабетици с нарушена бъбречна функция. Допълнителни фактори са съпътстваща терапия с блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон и намаляване на вятрещъдовия обем, с нестероидни противовъзпалителни средства или и с двете, което води до остро бъбречно увреждане. При тези условия метформинът може да достигне токсични нива и да предизвика развитие на тежка лактатна ацидоза – *метформин-асоциирана лактатна ацидоза*. Смята се, че основният подлежащ механизъм е инхибирането от метформина на глюконеогенезата в черния дроб, което води до намаляване на чернодробното поемане на лактат. При здрави индивиди този ефект се компенсира от други механизми, включително повишено поемане от бъбреците, и не се наблюдава значимо покачване на нивото на лактат в кръвта [22]. При нарушена бъбречна функция обаче елиминирането на метформин и лактат е нарушено. Това води до покачване на нивата им и в някои случаи до развитие на лактатна ацидоза. Придружаващи състояния като циркулаторна недостатъчност и намалена тъканна перфузия също водят до увеличена продукция на лактат, което допълнително влошава състоянието [20]. Смята се още, че метформинът води до увеличена продукция на лактат в тънкото черво, което може да допринесе за развитието на лактатна ацидоза при пациенти с рискови фактори [23].

Ето защо дозата се определя спрямо бъбречната функция, която трябва да се контролира периодично (2-4 пъти в годината при креатинин на горната граница на нормата и при напреднала възраст). Максималната препоръчителна дневна доза на медикамента е 3 g [29, 30]. Според препоръките на Европейското дружество по кардиология от 2013 г. приложението на метформин при  $GFR < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  не се препоръчва

[26], според препоръките на National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) от 2008 г. при  $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  е необходима редукция на дозата, а при  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  – преустановяване на терапията [28]. Също така при пациенти, на които предстои коронарна ангиография/перкутанна коронарна интервенция или друго образно изследване, налагащо използването на йод-съдържащо контрастно вещество, традиционно се препоръчва преустановяване на приема на метформин 24 часа преди и 48 часа след процедурата и възобновяването му след изследване на бъбречната функция, именно поради риска от възникване на лактатна ацидоза. Актуалните препоръки за Европейското дружество по кардиология от 2013 г. предлагат по-либерален подход – внимателно мониториране на бъбречната функция след процедурата и преустановяване на приема на метформин за 48 часа, ако е налице влошаване, или докато бъбречната функция се върне към изходното си ниво [26]. Приложението на метформин е противопоказано и при данни за тежка чернодробна дисфункция поради увеличен риск от лактатна ацидоза [29, 30], вероятно в резултат на намалената способност на увредения черен дроб да очисти лактат. Това е особено валидно за случаите с чернодробна цироза и енцефалопатия, в които има и артериална хипоксемия, допълнително увеличаваща риска от лактатна ацидоза. От друга страна, трябва да се има предвид, че метформинът не е хепатотоксичен и може да е от полза при пациенти с неалкохолна стеатозна чернодробна болест [33].

Метформин-асоцираната лактатна ацидоза е изключително рядко състояние с честота от 2 до 9 случая на 100 000 пациентогодини с висока смъртност – 50-75%, най-често в резултат на полиорганна недостатъчност [3-5, 14, 19]. Според едно проучване средната преживяемост при пациенти с лактатна ацидоза и шок е 28 часа. Преживяемостта на 24-ия час е 56%, а едва 17% от пациентите са изписани от болницата. Установява се и корелация на преживяемостта със систолното артериално налягане, като при стойности под 90 mm Hg преживяемостта на 72-рия час е едва 12,5%, а при стойности над 90 mm Hg – 55%. Докладваната обща смъртност на шестия месец е 75%. Описани в литературата редки последици на

метформин-асоцираната лактатна ацидоза са загубата на зрение и невросензорната загуба на слух [25]. Загубата на зрение може да се дължи на два фактора – хипотония с последваща исхемия на зрителния нерв, както и насложена метаболитна ацидоза. Обикновено е преходна и след корекция на ацидозата зрението се подобрява [1,16-18]. Възможно обяснение е, че функцията на клетките на ретината зависи пряко от pH – по експериментални данни при риби, някои гущери и бозайници при стойности на pH под 7 тя се нарушава. Този механизъм може да важи и при хората, но са необходими допълнителни проучвания в тази област.

По отношение на терапевтичното поведение няма единно становище. Един от основните принципи е алкализирането и осигуряването на диуреза, но вливането на големи количества бикарбонат с цел коригиране на ацидозата може да доведе до влошаване на клетъчната ацидоза, негативен инотропен ефект, натоварване с натрий, изместване наляво на дисоциационната крива на кислорода, което допълнително затруднява отдаването на кислород в тъканите. Затова се разработват други алкализиращи агенти – например трис-хидроксиметил аминометан (THAM), който за разлика от натриевия бикарбонат не води до генериране на  $\text{CO}_2$  и е показал обещаващи резултати при експерименти с животни [5, 6].

При нормални условия метформинът се отделя непроменен с урината. Тъй като има молекулно тегло близко до това на уреята и се свързва слабо с плазмените белтъци, той може да се отстрани чрез диализа [7, 8]. Затова спешната хемодиализа за корекция на ацидозата и отстраняване на акумулирания метформин е метод на избор при пациенти в критично състояние, неотговарящи на консервативната терапия и с налична бъбречна недостатъчност. Важно условие е хемодиализата да се извърши с бикарбонатен буфер, тъй като ползата от нея се дължи основно на корекцията на метаболитната ацидоза, а не толкова на отстраняването на метформина [9, 21]. При хемодинамично нестабилни пациенти се предпочита продължителна вено-венозна хемодиализа [10, 11]. В избрани случаи са прилагани хемоперфузия с активен въглен и плазмен обмен, но тяхната ефикасност не е добре проучена и хемодиализата остава предпочитаният метод за екстракорпорално

очистване на кръвта [12-15]. В хода на терапията е уместно при възможност да се мониторира серумните нива на метформин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метформин-асоцираната лактатна ацидоза се приема за рядко усложнение на терапията с метформин, но дори при своевременно лечение смъртността от нея остава висока. Обикновено подобно състояние се развива, когато придружаващо заболяване или друг фактор доведе до влошаване на бъбречната функция, по-рядко става въпрос за свръхдоза. Основен принцип в лечението е алкализизирането и осигуряването на диуреза, но при пациенти в критично състояние и при липсата на ефект от консервативната терапия, метод на избор остава спешната хемодиализа с бикарбонатен буфер за корекция на ацидозата и отстраняване на метформина [19, 21].

### Библиография

1. Cigarran, S. et al. Transient vision loss in a patient with severe metformin-associated lactic acidosis. – Q. J. Med., **105**, 2012, 781-783.
2. Nathan, D. M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. – Diab. Care, **32**, 2009, 193-203.
3. Nathan, D. M. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. – Diab. Care, **29**, 2006, 1963-1972.
4. Bruijstens, L. et al. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. – Neth. J. Med., **66**, 2008, 185-190.
5. Audia, P. et al. Metformin-induced lactic acidosis and acute pancreatitis precipitated by diuretic, celecoxib, and candesartan-associated acute kidney dysfunction. – Clin. Toxicol., **46**, 2008, 164-166.
6. Stacpoole P.W. et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in humans: the DCA-lactic acidosis study group. – Am. J. Med., **97**, 1994, 47-54.
7. Kraut, J. A. et al. Use of base in the treatment of severe academic states. – Am. J. Kid. Dis., **39**, 2002, 1125-1126.
8. Wiholm, B. et al. Metformin-associated lactic acidosis in Sweden 1977-1991. – Eyr. J. Clin. Pharmacol., **44**, 1993, 589-591.
9. Howlett, C. S. et C. J. Bailey. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. – Drug Saf., **20**, 1999, 489-503.
10. Scheen, A. J. Clinical pharmacokinetics of metformin. – Clin. Pharmacokinet., **30**, 1996, 359-371.
11. Giuliani, E. et al. pH 6.68-surviving severe metformin intoxication. – Q. J. Med., **103**, 2010, 887-890.
12. El-Hennawy, A. S. et al. Metformin-associated lactic acidosis precipitated by diarrhea. – Am. J. Therap., **14**, 2007, 403-405.
13. Golper, T. A. et al. The role of convection during simulated continuous arteriovenous hemodialysis. – Contrib. Nephrol., **93**, 1991, 146-148.
14. Arroyo, A. M. et al. The MALAdy of metformin poisoning: is CVVH the cure? – Am. J. Ther., **17**, 2010, 96-100.
15. Guo, P.Y. et al. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. – Semin. Dial., **19**, 2006, 80-83.
16. Deutsch, G. Transient blindness associated with severe diabetic ketoacidosis. – Minn. Med., **64**, 191, 201.
17. Feeney, C. et al. Reversible blindness associated with alcoholic ketoacidosis: pseudomethanol intoxication. – J. Emerg. Med., **16**, 1998, 597-599.
18. Kreshak, A. et al. Transient vision loss in a patient with metformin associated lactic acidosis. – Am. J. Emerg. Med., **28**, 2010, 1059.e5-e7.
19. Seidowsky, A. et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. – Crit. Care Med., **37**, 2009, № 7, 2191-2196.
20. Kruse, J. A. Metformin-associated lactic acidosis. – J. Emerg. Medicine, **20**, 2001, 267-272.
21. Lalau, J. D. et al. Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment for lactic acidosis in diabetics treated by metformin. – Intensive Care Med., **13**, 1987, 383-387.
22. Maharani, U. Chapter 27: Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. – In: Papadakis MA, McPhee SJ. Current Medical Diagnosis and Treatment 2010. 49th ed. McGraw-Hill Medical; 2009. P. 1092-93.
23. Kirpichnikov, D. Metformin: An Update. – Ann. Intern. Med., **137**, 2002, № 1, 25-33.
24. Cohen, R. D. et H.F. Woods. Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. Oxford, U.K., Blackwell, 1976, 40-76, 180-181.
25. Miller, D. K. et al. Lactic acidosis, hypotension, and sensorineural hearing loss following intentional metformin overdose. – Curr. Drug Saf., **6**, 2011, № 5, 346-349.
26. Ryden, L. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. – European Heart Journal, **34**, 2013, 3035-3087.
27. Perk, J. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). – European Heart Journal, **33**, 2012, 1635-1701.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes (update). NICE Guideline CG66. London: NICE, 2008.
29. Siofor, кратка характеристика на продукта, 09.2004
30. Glucophage, кратка характеристика на продукта, 03.2009
31. Lamanna, C. et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. – Diabetes Obes. Metab., **13**, 2011, № 3, 221-228.
32. Holman, R. Metformin as first choice in oral diabetes treatment: the UKPDS experience. – Journ Annu Diabetol Hotel Dieu., 2007, 13-20.
33. Brackett, C. C. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. – J. Am. Pharm. Assoc., (2003). 2010 May-Jun, **50**, № 3, 407-410.

#### ✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Елена Димитрова  
Отделение по спешна кардиология  
МБАЛ „Национална кардиологична болница“  
ул. „Коньовица“ № 65  
1309 София  
e-mail: elena.sv@gmail.com

#### ✉ Address for correspondence:

Elena Dimitrova, MD  
Intensive Cardiac Care Unit  
National Heart Hospital  
65, Konyovitsa Str.  
1309 Sofia  
e-mail: elena.sv@gmail.com