

Kwasica mleczanowa związana z leczeniem metforminą *Metformin-associated lactic acidosis*

Paweł W. Królik¹, Barbara Rusinek², Teresa Dobrzańska-Pielech³,
Ewa Rudnicka-Drożak²

¹ Oddział Geriatryczny Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ TMJ NZOZ SEMPER, Przychodnia Rodzinna w Lublinie

Streszczenie

Wstęp. Metformina, dimetylowa pochodna biguanidu, jest popularnym na całym świecie lekiem hipoglikemicznym, stosowanym przede wszystkim w leczeniu cukrzycy t.2 u osób dorosłych, szczególnie pacjentów z nadwagą (lek pierwszego wyboru). Znajduje również zastosowanie w leczeniu stanów przedcukrzycowych, cukrzycy ciężarnych, zespołu policyklicznych jajników, otyłości oraz jako lek przeciwnowotworowy. Zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe oraz ryzyko mikroangiopatii. Działanie metforminy polega na hamowaniu wątrobowej produkcji glukozy, czyli glukoneogenezy oraz na zwiększaniu wykorzystania glukozy na obwodzie głównie przez mięśnie szkieletowe. Metformina wpływa na insulinowrażliwość tkanek (jest nieskuteczna przy jej braku), zmniejsza też wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego. Charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Jest lekiem bezpiecznym, jeśli jest prawidłowo stosowana u odpowiednio dobranych pacjentów. Niezwykle rzadko, w pewnych szczególnych okolicznościach (najczęściej, bo w 30% jest to zaostrożenie przewlekłej niewydolności nerek), może prowadzić do poważnego i potencjalnie śmiertelnego stanu, jakim jest kwasica mleczanowa. Termin kwasica mleczanowa związana z leczeniem metforminą (*MALA: Metformin-Associated Lactic Acidosis*) odnosi się do każdego przypadku kwasicy mleczanowej, która rozwija się u pacjenta leczonego metforminą i w której powstaniu nie można wykluczyć jej udziału. Leczenie polega na wspomaganiu funkcji życiowych oraz usuwaniu leku, głównie dzięki dializoterapii. Pomimo dramatycznego obrazu klinicznego rokowanie w *MALA* jest nierzadko zaskakująco dobre. Istotne jest, aby pamiętać o tym powikłaniu na wczesnym etapie diagnostyki różnicowej u pacjentów z kwasicą metaboliczną, leczonych metforminą. **Opis przypadku.** W artykule omówiony został przypadek 68-letniej pacjentki, która została przyjęta do szpitala z powodu nudności, wymiotów i bóli brzucha. Od ponad dwudziestu lat chorująca na cukrzycę t.2, leczona ostatnio insuliną i metforminą. W badaniach laboratoryjnych występowały cechy ciężkiej kwasicy metabolicznej. Wartości glikemii były tylko nieznacznie podwyższone, natomiast stwierdzono bardzo wysoki poziom kwasu mlekowego (oznaczenie poziomu metforminy w surowicy było niemożliwe). Dzięki właściwemu, szybkiemu rozpoznaniu kwasicy mleczanowej oraz wdrożeniu leczenia przeciwwstrząsowego stan chorej szybko poprawił się. Najistotniejszym punktem w procesie diagnostycznym było uzyskanie informacji o leczeniu wysokimi dawkami metforminy (3 g/dobę), oznaczenie poziomu kwasu mlekowego oraz uwzględnienie w diagnostyce różnicowej rzadkiego powikłania leczenia metforminą, jakim jest kwasica mleczanowa. *Geriatrics 2018; 12: 117-125.*

Słowa kluczowe: kwasica mleczanowa, metformina, ludzie starsi

Abstract

Background. Metformin belongs to the dimethylbiguanide class, and it is a popular, worldwide hypoglycemic drug used to treat adults with type 2 diabetes mellitus, especially in overweight patients (the first-line drug). It is also found in the treatment of prediabetes, gestational diabetes mellitus, polycystic ovarian syndrome, obesity and as an anti-cancer drug. It reduces of cardiovascular and microangiopathy risk. The action of the drug depends on decreased hepatic glucose production largely by inhibiting gluconeogenesis and increased glucose utilization (inducted uptake) especially of skeletal muscle (increases insulin sensitivity). Metformin decreases absorption of glucose from the gastrointestinal tract. It is a safe drug when correctly used in properly selected patients. Although

metformin has a very favorable safety profile, extremely rare, in certain circumstances (most often, in 30%, it is acute kidney injury) can lead to serious and potentially fatal condition of lactic acidosis. The term Metformin-Associated Lactic Acidosis refers to any case of lactic acidosis that develops in a patient treated with metformin and in which uprising can't excluded it participation. Treatment consists of vital function support and drug removal, mainly achieved by renal replacement therapy. Despite dramatic clinical presentation, the prognosis of MALA is usually surprisingly good. It is crucial to maintain a high suspicion of this complication in the differential diagnosis at the earliest stage for patients with metabolic acidosis and a history of metformin use. **Case report.** The article discusses the case of 68-year woman, who was admitted to hospital because of nausea, vomiting and abdominal pain. For more than twenty years, she has been treated for diabetes mellitus t.2, recently with insulin and metformin. Laboratory tests have shown very severe metabolic acidosis. Glycemic values were only slightly elevated, but very high levels of lactic acid were found (it was impossible to determine the level of metformin in the serum). Due to the proper and rapid diagnosis of lactic acidosis and the implementation of anti-shock treatment, the patient's condition quickly improved. The most important point in the diagnostic process was obtaining information about treatment with high doses of metformin (3 g/day), indication of the level of lactic acidosis and remembering in differential diagnosis with a rare complication of treatment with metformin, which is lactic acidosis. *Geriatrics 2018; 12: 117-125.*

Keywords: lactic acidosis, metformin, older people

Wstęp

Kwasica mleczanowa (LA: *Lactic Acidosis*) jest jednym z ostrych powikłań cukrzycy, obok kwasicy ketonowej, stanu hiperglikemiczno-hipermolarnego oraz hipoglikemii. Powstaje w wyniku nasilenia beztlenowej przemiany glukozy. Występuje rzadko, charakteryzuje się jednak dużą, sięgającą 25-50% śmiertelnością. Nie jest powikłaniem specyficznym tylko dla cukrzycy. Istnieje wiele możliwych przyczyn, które mogą ją wywołać, a u każdego pacjenta może współistnieć ich kilka [1]. W zależności od przyczyn powodujących kumulację kwasu mlekowego w organizmie wyróżniamy typy A i B kwasicy mleczanowej. Typ A to kwasica beztlenowa będąca efektem niedotlenienia tkanek w następstwie wstrząsu (kardiogennego, septycznego, hipowolemicznego), niewydolności serca, niewydolności oddechowej itp. Typ B rozwija się niezależnie od niedotlenienia tkanek (kwasica tlenowa), w przebiegu chorób wątroby (metabolizuje kwas mlekowy do niegroźnego kwasu pirogronowego), nerek (wydalają kwas mlekowy z moczem), może towarzyszyć ciężkim powikłaniom cukrzycy (np. kwasicy ketonowej) albo jest następstwem niewłaściwego stosowania metforminy, rozwija się po spożyciu dużych dawek salicylanów, alkoholu etylowego lub metylowego. Typ A kwasicy nie jest charakterystyczny dla cukrzycy, typowa dla niej jest postać B. W cukrzycy kwasica mleczanowa dotyczy przede wszystkim chorych leczonych metforminą, powstaje pod wpływem czynników wyzwalających, najczęściej niewydolności nerek oraz

w stanach tkankowej hipoksji (wstrząs). Poprzednik metforminy, fenformina została wycofana z rynku w latach 70. ubiegłego wieku z powodu wyraźnego związku przyczynowego z licznymi przypadkami kwasicy mleczanowej (40-64 zdarzeń/100 000 pacjentów rocznie). Rzeczywista częstość występowania kwasicy mleczanowej u chorych leczonych metforminą nie jest znana, szacuje się ją na 2-9 przypadków/100 000 pacjentów rocznie.

Termin kwasica mleczanowa związana z leczeniem metforminą (MALA: *Metformin-Associated Lactic Acidosis*) odnosi się do każdego przypadku kwasicy mleczanowej, która rozwinęła się u pacjenta leczonego metforminą, w sytuacji gdy nie dysponujemy wystarczającymi danymi, aby wykluczyć jej udział w wywołaniu kwasicy. W większości przypadków nie można LA przypisać bezpośrednio tylko zastosowaniu metforminy, zależy ona od jednocześnie występującej niewydolności nerek, wątroby, niedokrwistości, niewydolności serca czy oddechowej. W sporadycznych sytuacjach, gdy nie są znane żadne inne dodatkowe czynniki, które mogłyby prowadzić do LA, potwierdzone jest wysokie stężenie metforminy w osoczu i/lub istnieją dowody sugerujące kumulacje metforminy w oparciu o stosowaną dawkę leku (przedawkowanie) możemy użyć określenia kwasica mleczanowa wywołana metforminą (MILA: *Metformin-Induced Lactic Acidosis*). Przypadki LA z dowodami współistniejących ostrych chorób lub stanów, które mogą prowadzić do kwasicy mleczanowej z niskim stężeniem metforminy

w surowicy określamy terminem kwasicy mleczanowej niezwiązanej z metforminą (*MULA: Metformin-Unrelated Lactic Acidosis*) [2,3].

Rozpoznanie kwasicy mleczanowej ustala się min. na podstawie stwierdzenia wysokiego stężenia kwasu mlekowego w surowicy > 5 mmol/l oraz niskiego pH krwi < 7,30. Zazwyczaj nie ma możliwości oznaczenia stężenia metforminy w surowicy. Leczenie polega przede wszystkim na leczeniu przyczynowym (odstawienie leku) oraz postępowaniu przeciwwstrząsowym (nawadnianie, dożylny wlew katecholamin, tlenoterapia, w razie konieczności mechaniczna wentylacja płuc), zmniejszeniu hiperglikemii i kwasicy (insulina podawana we wlewie dożylnym wyjątkowo wodorowęglan sodu). Niekiedy, w celu usunięcia mleczanów konieczne jest przeprowadzenie hemodializy.

Opis przypadku

Pacjentka 68-letnia, została przyjęta do szpitala w trybie pilnym z powodu trwających od 2 dni wymiotów, bóli brzucha i znacznego osłabienia. Wcześniej przez ok. tydzień leczona była z powodu zapalenia gardła amoksylicyną w dawce 2 g/dobę oraz diklofenakiem w dawce 150 mg/dobę z powodu dolegliwości bólowych prawego stawu barkowego. Od 20 lat chorującą na cukrzycę, stosowała mieszankę insuliny ludzkiej krótko działającej z izofanową 30/70 dwa razy dziennie po 32 j i 18 j, metforminę w dawce 3 g/dobę, aspirynę 75 mg/dobę i rosuwastatynę 10 mg/dobę. Przed 3 laty z powodu niewyrównanych wartości glikemii w przebiegu infekcji dróg moczowych była hospitalizowana na oddziale wewnętrznym. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej wynosił wtedy przy przyjęciu do szpitala 48 ml/min/1,73m², przy wypisie 83 ml/min/1,73m², posiewu moczu nie wykonano. Kilkanaście lat wcześniej przeszła appendektomię. Poza tym bez istotnej przeszłości chorobowej, bez nałogów. Nie zgłaszała reakcji uczuleniowych po stosowanych dotychczas lekach.

Przy przyjęciu w stanie ogólnym średnim, przytomna, prawidłowo zorientowana, bez zaburzeń poznawczych. Skóra była czysta, sucha, aplastyczna. Suche były też śluzówki jamy ustnej. Akcja serca miarowa ok. 100/min, tony serca czyste, nad obojdwoma polami płucnymi obecny był czysty szmer pęcherzykowy, ciśnienie tętnicze wynosiło 150/70 mmHg. Brzuch był miękki, lekko bolesny przy dotyku w ok. dołka sercowego, perystaltyka słyszalna (+), objawy otrzewnowe (-).

Na SOR wykonane zostały podstawowe badania laboratoryjne: morfologia WBC 11,4 G/l, N 10,5 G/l (pozostałe parametry prawidłowe), CRP 17 mg/l, ALAT 18 U/l, ASAT 16 U/l, **amylaza 231 U/l** (N: 30-110 U/l), glukoza 241 mg%, Na 137 mmol/l, **K 6,82 mmol/l**, Cl 97 mmol/l, TnI (-). USG jamy brzusznej wykazało wzmożoną echogeniczność trzustki, kilka drobnych torbieli w obu nerkach (największa o średnicę 18 mm), poza tym bez nieprawidłowości. Pacjentka była konsultowana przez chirurga, który wykluczył konieczność interwencji chirurgicznej.

Po przyjęciu na oddział w trybie pilnym wykonano dodatkowe badania diagnostyczne. Wyniki laboratoryjne wskazywały na skrajną niewydolność nerek: **kreatynina 659 umol/l**, wskaźnik filtracji kłębuszkowej **eGFR 5,8 ml/min/1,73m²**, **mocznik 32,46 mmol/l** oraz głęboką kwasicę metaboliczną: **pH 7,026**, **BE -24,6 mmol/l**, **wodorowęglany 4,6 mmol/l**, pCO₂ 18 mmHg, pO₂ 91 mmHg, O₂sat 93,2%. Poziom **mleczanów** wynosił **12,4 mmol/l** (N: 0,5-2,2 mmol/l), **luka anionowa 40 mmol/l** (N: 8-12 mEq/l), natomiast **obliczona osmolarność osocza 318 mOsm/kg H₂O** (N: 280-300 mOsm/kg H₂O). W badaniu ogólnym moczu obecny był aceton ++, białko 0,77%, glukoza 0,2 ‰, leukocyty 2-4 wpw, erytrocyty wyługowane 0-2 wpw, liczne bakterie (wynik posiewu moczu otrzymany 3 dni później był ujemny). Poziom glukozy wynosił 11,4 mmol/l, HbA_{1c} 9,1%. Wyniki GGTP, bilirubiny, amylazy w moczu, wapnia i PCT były prawidłowe. Zapis ekg był prawidłowy: rytm zatokowy 100/min. W RTG kl. piersiowej stwierdzono wzmożenie rysunku naczyniowego płuc.

W ciągu pierwszych 6 godzin hospitalizacji pacjentka otrzymała 4 litry 5% glukozy we wlewie dożylnym z krótko działającą insuliną (glikemia kontrolowana co godzinę). Z powodu spadku wartości ciśnienia tętniczego 100/60 mmHg → 90/70 mmHg i utrzymującej się anurii włączono aminy presyjne w pompie *iv* (4% dopamina). Stosowano tlenoterapię oraz osłonowo inhibitory pompy protonowej *iv*. Ponieważ utrzymywał się wysoki poziom potasu 7,3 mmol/l, podano 30 g Resonium A we wlewie doodbytniczej. Chora skarżyła się na silne mdłości i bóle klatki piersiowej, wykonywane kontrolne zapisy ekg oraz badanie poziomu TnI były prawidłowe. Po 10 godzinach intensywnego leczenia farmakologicznego zaobserwowano coraz większą ilość oddawanego przez chorą moczu. W ciągu kolejnych 12 godzin diureza wyniosła 4100 ml, w następnych 12 godzinach

4000 ml moczu. Zwiększono ilość przetaczanych płynów zgodnie z wynikami dobowej diurezy. Po 24 godzinach leczenia nastąpiła wyraźna poprawa parametrów laboratoryjnych: pH 7,33, BE – 10,9 mmol/l oraz K 5,77 mmol/l, niewielki spadek wartości kreatyniny 567 umol/l, przy eGFR 6,9 ml/min/1,73m² i wciąż wysokie wartości mocznika 29,8 mmol/l. W kolejnych dniach utrzymywała się wysoka dobowa diureza ok. 7000-8000 ml moczu. W 4 dobie pobytu poziom kreatyniny wyniósł 209 umol/l, eGFR 21,8 ml/min/1,73m², mocznika 9,95 mmol/l, wartości morfologii, RKZ, K, Na, Ca, P, ALAT, ASAT, GGTP, amylazy, profil glikemii były prawidłowe. Pacjentka została wypisana do domu w stanie dobrym, po 2 tygodniach hospitalizacji z wartościami kreatyniny 82 umol/l, eGFR 64,1 ml/min/1,73m², mocznika 5,34 mmol/l oraz prawidłowymi wartościami glikemii. Leczenie cukrzycy zostało ustawione na krótkodziałającej insulinie ludzkiej oraz długodziałającym analogu. Nie zdecydowano się na powrót do metforminy.

Omówienie

Kwasica mleczanowa w cukrzycy, w jej typie 2 w następstwie leczenia metforminą, rozwija się rzadko, głównie przy nie uwzględnieniu przeciwwskazań do jej zastosowania, przede wszystkim niewydolności nerek. Zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego przeciwwskazaniem do włączenia metforminy jest klirens kreatyniny eGFR < 60 ml/min/1,73m² oraz stany mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek np. odwodnienie, ciężkie zakażenia czy wstrząs. Inne przeciwwskazania to ostre lub przewlekłe choroby, które mogą wywołać niedotlenienie tkanek (zawał mięśnia sercowego, ciężka niewydolność serca czy oddechowa), niewydolność wątroby, alkoholizm albo ostre zatrucie alkoholem oraz badania radiologiczne z dożylnym podaniem środków kontrastowych zawierających jod (metforminę należy odstawić przed badaniem i wznowić podawanie nie wcześniej niż po 48 godzinach dopiero po ocenie czynności nerek).

Według wytycznych FDA (*Food and Drug Administration*), metformina jest przeciwwskazana przy eGFR < 30 ml/min/1,73m², przy eGFR 30-45 ml/min/1,73m² nie jest zalecane rozpoczynanie leczenia, natomiast u pacjentów już leczonych metforminą, jeśli eGFR spada poniżej 45 ml/min/1,73m² należy ocenić korzyści i ryzyko kontynuowania leczenia [4]. Według niektórych opinii przeciwwskazaniem do leczenia metforminą jest też wiek pacjenta > 80 lat [1].

Poza jodowymi środkami kontrastowymi, również niektóre leki mogą prowadzić do zmniejszonej eliminacji i w konsekwencji zwiększonej ekspozycji na metforminą. Należą do nich min. cymetydyna, ranitydyna, inhibitory pompy protonowej, trimetoprim, cefaleksyna oraz ranolazyna i atenolol [5].

Metformina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy t.2, o ile nie jest przeciwwskazana, najczęściej z powodu niewydolności nerek lub źle tolerowana, co wg FDA dotyczy 2-5% chorych. Stosowana jest w monoterapii lub w połączeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i/lub z insuliną [4,6]. Zalecana jest też do stosowania w zapobieganiu progresji stanów przedcukrzycowych, tj. nieprawidłowej glikemii na czczo (*IFG, impaired fasting glucaemia*) i upośledzonej tolerancji glukozy (*IGT: impaired glucose tolerance*) do cukrzycy, szczególnie u osób otyłych. Działa przez hamowanie wątrobowej glukoneogenezy oraz glikogenolizy, nasilenie obwodowego wykorzystania glukozy (zwiększa wrażliwość na insulinę tkanek obwodowych, głównie mięśni) oraz zmniejszenie absorpcji glukozy w przewodzie pokarmowym. Pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu, zwiększa też ekspresję i aktywność insulinozależnych nośników glukozy przez błony komórkowe GLUT4. W konsekwencji prowadzi do zmniejszenia insulinemii i glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku. Zmniejszenie insulinemii i poprawa insulinowrażliwości wywiera pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy (insulina działa mitogenicznie na komórki śródbłonna i mięśni gładkich przyspieszając rozwój blaszek miażdżycowych), zmniejsza aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, hamuje progresję miażdżycy, rozwój nadciśnienia tętniczego i zmniejsza masę ciała [7].

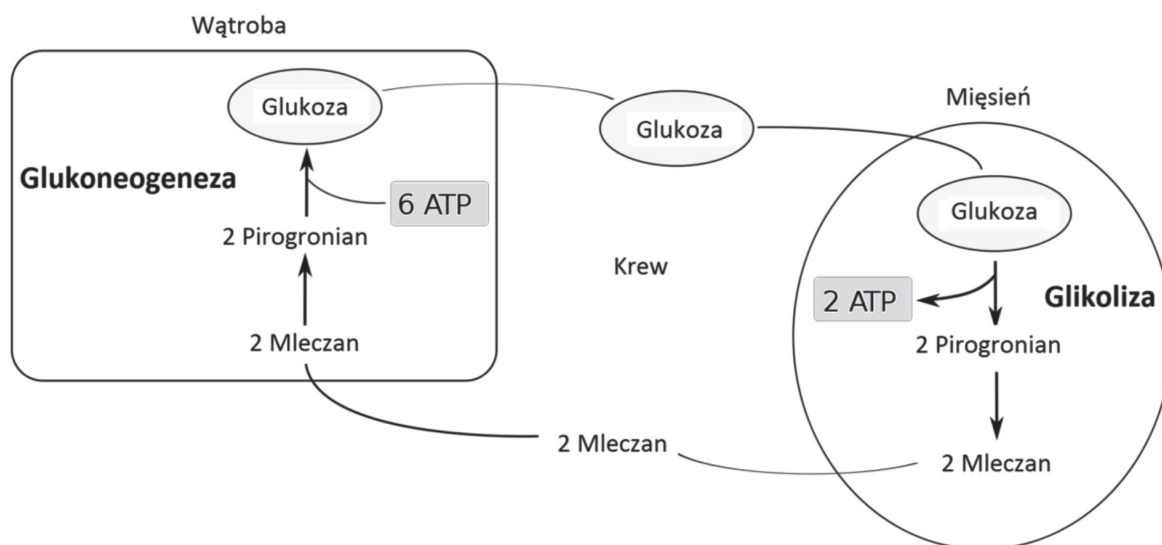
Metformina (obok gliklazydu) jest jedynym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, który znajduje się na liście najważniejszych, najskuteczniejszych i bezpiecznych leków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) potrzebnych w systemie opieki zdrowotnej [8]. Jest powszechnie uznawana za lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy t.2 ze względu na jej niski koszt, profil bezpieczeństwa (nie istnieje żaden inny alternatywny lek o lepszym profilu) i potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe. Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka mikroangiopatii, (w badaniu UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study* ponad 30% redukcja ryzyka zawału u chorych z nadwagą stosujących metforminę), występuje tylko

po zastosowaniu odpowiednio wysokich dawek leku > 2000 mg/d) [9,10]. Obok wpływu kardioprotekcyjnego min. przez aktywację śródbłonkowej syntazy NO, bardzo ciekawy jest też jej efekt przeciwnowotworowy. Aktywowana przez metforminę AMP-kinaza hamuje kinazę mTOR, co zmniejsza proliferację komórek i zahamowuje wzrost guza [11]. Działania niepożądane, które dotyczą głównie przewodu pokarmowego mogą u ok. 5% pacjentów prowadzić do przerwania leczenia. Najczęściej jest to biegunka, przy czym nie stwierdzono zależności pomiędzy dawką leku a częstością jej występowania [12].

Dokładny mechanizm i rola metforminy w powstawaniu MALA nie są dostatecznie wyjaśnione. Kwas mlekowy jest końcowym produktem beztlenowego rozpadu glukozy, czyli glikolizy w tkankach (głównie mięśnie szkieletowe i eryocyty). Mleczan opuszcza komórki i jest transportowany do wątroby, gdzie podlega utlenianiu do pirogronianu i ostatecznie przekształcony w glukozę (glukoneogeneza) w tzw. cyklu Cori (rycina 1). Zmniejszenie wątrobowej glukoneogenezy przez hamowanie kompleksu mitochondrialnego łańcucha oddechowego i spadek komórkowego wytwarzania ATP powoduje nagromadzenie kwasu mlekowego, substratu zatrzymanej glukoneogenezy. Dodatkowo przejście z metabolizmu tlenowego w kierunku beztlenowego, w sytuacji rozwijającego się wstrząsu również zwiększa stężenie kwasu mlekowego.

Nagromadzenie zbyt dużych ilości kwasu mlekowego w surowicy może przekroczyć zdolności buforowe organizmu, w konsekwencji pojawia się kwasica.

Kwasicę mleczanową definiowaną jako stan obniżonego ogólnoustrojowego pH < 7,30 oraz podwyższonego stężenia mleczanów w surowicy > 5 mmol/l, pozostaje najczęstszą przyczyną kwasicy metabolicznej u osób hospitalizowanych. Rozwija się w przebiegu wstrząsu septycznego, hipowolemicznego lub kardiogenego, zatrzymania akcji serca, urazu (politrauma), niewydolności oddechowej i niewydolności nerek [13]. Kwasica mleczanowa u chorych na cukrzycę leczonych metforminą jest schorzeniem rzadkim (2-9 przypadków na 100 000 pacjentów/rok). Ryzyko jej wystąpienia nie jest większe w porównaniu z ryzykiem kwasicy wśród chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika (3,3 i 4,8 przypadków na 100 000 pacjentów/rok) [14]. Wskaźnik śmiertelności spadł z 50% przed 2000 r. do poniżej 25% w XXI wieku [15]. Najczęściej rozwija się w wyniku współwystępowania wielu wtórnych, dodatkowych czynników ryzyka, które szczególnie w sytuacji ciężkich postaci MALA mają większe znaczenie rokownicze niż nasilenie kwasicy i poziom akumulacji metforminy [16]. Metformina nie jest metabolizowana w wątrobie i niezmienną jest całkowicie wydalana przez nerki (nie wiąże się z białkami, okres półtrwania wynosi ok. 6,5 godziny). Najprawdopodobniej dlatego MALA jest zwykle



Rycina 1. Cykl Gerty i Carl Cori [34]
Figure 1. Gerty and Carl Cycle [34]

związana ze stanami chorobowymi prowadzącymi do ostrego uszkodzenia nerek [2]. Z drugiej strony już z samego faktu występowania u chorych na cukrzycę, związanego z mikro- i makroangiopatią niedotlenienia tkanek, ryzyko wystąpienia LA jest w tej grupie wyższe, a rola samej metforminy może być przeceniana [17]. Według niektórych autorów wykazanie pojedynczego niskiego poziomu metforminy w surowicy oraz obecność jakiegokolwiek innego czynnika mogącego wywołać niedotlenienie tkanek, pozwala na wykluczenie udziału metforminy jako czynnika sprawczego [18].

Ponieważ w praktyce klinicznej nie ma możliwości oznaczenia stężenia metforminy, nie można jej definitywnie wykluczyć jako przyczyny kwasicy mleczanowej. Ponadto, ze względu na zdolność metforminy do zakłócania metabolizmu mleczanów, w ekstremalnych sytuacjach np. niewydolności nerek, nawet niewielka kumulacja leku może zwiększyć ryzyko wtórnego niedotlenienia prowadzącego do LA (sama niewydolność nerek mogłaby nie wystarczyć, aby doprowadzić do wywołania kwasicy w przypadku braku akumulacji metforminy). Wykazano też, że ekspozycja na wysokie stężenia metforminy może mieć przedłużający się wpływ na metabolizm oksydacyjny, nawet po długotrwałym wymywaniu leku. Tak więc nawet jeśli stężenia metforminy są niskie, nie można wykluczyć przyczynienia się jej do wywołania kwasicy. Określenie MALA pozostaje nieprecyzyjnym terminem, który podkreśla wielowymiarową naturę kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą [2,19].

Nie ma typowych dla kwasicy mleczanowej objawów. Najczęściej występują nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, patologiczny tor oddychania, czyli tzw. oddech Kussmaula (oddechy bardzo głębokie, szybkie), bóle mięśni, zawroty głowy, cechy znacznego odwodnienia. Szybko może rozwinąć się pełnoobjawowy wstrząs z bardzo niskim ciśnieniem tętniczym, skąpomoczem oraz zaburzeniami świadomości do śpiączki włącznie.

Klasyczna triada MALA to ciężka kwasica mleczanowa, niewydolność nerek i podwyższone stężenie metforminy w surowicy krwi. Ponieważ oznaczenie stężenia metforminy jest testem praktycznie nieosiągalnym, rozpoznanie opiera się na dostępnych wynikach badań laboratoryjnych [20]:

- stężenie mleczanów w surowicy > 5 mmol/l,
- niskie pH krwi < 7,30,
- stężenie wodorowęglanów < 10 mmol/l,
- luka anionowa > 16 mmol/l,

- niewielka hiperglikemia (czasami normoglikemia),
- zwiększone stężenie potasu w surowicy
- najczęściej prawidłowe stężenie sodu w surowicy.

W przebiegu wstrząsu rozwijają się cechy ostrej przednerkowej niewydolności nerek lub dochodzi do zaostrenia już występującej przewlekłej niewydolności nerek ze wzrostem poziomu kreatyniny i mocznika, wzrostem poziomu ketonów i potasu oraz dalszym narastaniem stężenia mleczanów.

Leczenie polega na postępowaniu p/wstrząsowym przez odpowiednie nawodnienie chorego, a w sytuacji utrzymującej się hipotensji ostrożne stosowanie aminopresyjnych (w kwasicy istnieje nadwrażliwość na katecholaminy, szczególnie epinefrynę, które mogą powodować wzrost stężenia mleczanów w surowicy) [21]. Oprócz tlenoterapii, niekiedy konieczne jest stosowanie mechanicznej wentylacji płuc. W razie hyperglikemii należy włączyć insulinę w pompie infuzyjnej, po osiągnięciu glikemii <11,1 mmol/l (200 mg%) razem z 5% glukozą, a w przypadku normoglikemii z 10% glukozą w celu zahamowania dalszego powstawania kwasu mlekowego (zwiększenie przekształcania kwasu mlekowego w kwas pirogronowy w wątrobie). Wyjątkowo, w przypadku ciężkiej kwasicy pH < 6,9 można zdecydować się na podanie wodorowęglanów w ilości np. 1-2 mmol/kg masy ciała w postaci krótkotrwałego wlewu dożylnego z kontrolą pH pod koniec infuzji [1]. Jego stosowanie i skuteczność są jednak kontrowersyjne. Żadne badania nie wykazały poprawy w zakresie wydolności mięśnia sercowego ani przeżycia przy podaniu wodorowęglanu sodu nawet wśród pacjentów z najcięższą kwasicą. Istnieją natomiast dowody, że jego stosowanie może być szkodliwe [22]. Oczywiście, zaprzestanie stosowania metforminy w warunkach niewydolności nerek jest kluczowym czynnikiem zarówno w zapobieganiu jak i leczeniu MALA. Metformina łatwo podlega dializie ze względu na niską masę cząsteczkową i brak wiązania z białkami. Wskazania do dializoterapii (hemodializa lub ciągła hemofiltracja żylna-żylna) mogą obejmować:

- utrzymujące się wysokie stężenie mleczanów w surowicy >20 mmol/l,
- ciężka kwasica pH < 7,0
- wstrząs,
- zaburzenia świadomości,
- niepowodzenie prowadzonego zachowawczego sposobu leczenia.

Leczenie nerkozastępcze powinni być kontynuowane dopóki stężenie mleczanów nie spadnie < 2 mmol/l a pH będzie wynosić $> 7,35$ [23]. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego są starszy wiek i niskie pH [24]. Śmiertelność w przypadku zatrzymania krążenia przy poziomie mleczanów > 10 mmol/l sięga prawie 100% [25].

Kwasica mleczanowa występująca u chorych leczonych metforminą jest zdarzeniem rzadkim, porównywalnym z częstością w populacji chorych z cukrzycą t.2 leczonych innymi lekami [14]. Jej stosowanie jest zdecydowanie mniej problematyczne pod tym względem w porównaniu z fenforminą, biguanidem, który został wycofany z rynku 1977 r. z powodu wyraźnego związku przyczynowego z przypadkami kwasicy mleczanowej. Fenformina ma zdecydowanie dłuższy okres półtrwania (7-15 godzin), jest też w przeciwieństwie do metforminy lipofilna z większym powinowactwem do błon mitochondrialnych i silniejszym działaniem hamującym mitochondrialny łańcuch oddechowy, zwiększa też uwalnianie mleczanu w mięśniach i hamuje jego utlenianie [26,27]. Pomimo zdecydowanie lepszego profilu bezpieczeństwa, metformina w niekorzystnych okolicznościach może jednak indukować kwasicę mleczanową i stanowić potencjalnie poważne ryzyko dla pacjenta. W zdecydowanej większości dotyczy chorych z innymi dodatkowymi czynnikami ryzyka, których natura i ciężkość determinuje rokowanie [1,2]. Chociaż metformina jest usuwana przez nerki, stężenia leku na ogół pozostają w zakresie terapeutycznym, a stężenia mleczanu nie zwiększają się znacząco w przypadku stosowania u pacjentów z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością nerek (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Dane dotyczące zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą z przewlekłą niewydolnością nerek są ograniczone i nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych, kontrolowanych badań w celu oceny bezpieczeństwa metforminy u pacjentów z istotnie upośledzoną niewydolnością nerek [27]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA: *The European Medicines Agency*), metformina może być stosowana u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) pod warunkiem kontroli eGFR przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co najmniej raz w roku. W przypadku wartości eGFR < 30 ml/min, metformina jest przeciwwskazana [28]. Pojawiają się też wytyczne podchodzące do dawkowania metforminy w sposób bardzo liberalny,

zalecające maksymalne dawki dzienne dla określonych wartości klirensu kreatyniny: 3g (120 ml/min/1,73 m²), 2 g (60 ml/min/1,73 m²), 1g (15 ml/min/1,73 m²) i 500 mg (poniżej 15 ml/min/1,73 m²) [29].

Nie ulega jednak wątpliwości, że osoby starsze z wielochorobowością i polipragmazją wymagają szczególnej ostrożności, zwłaszcza w kontekście doniesień, że to wiek a nie dawka metforminy czy nawet wartość pH jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w przypadku wystąpienia MALA [30]. Starszych pacjentów i ich opiekunów, na co zwraca też uwagę EMA, należy wyculić przede wszystkim, na ryzyko odwodnienia i w konsekwencji możliwość zaostrzenia niewydolności nerek i rozwój kwasicy mleczanowej [28,31]. Dopóki czynność nerek jest stabilna i pacjent jest uważnie obserwowany, metformina nie zwiększa ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej u osób z przewlekłą niewydolnością nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). Odstawienie metforminy z powodu rozwoju niewydolności nerek wymaga zastosowania innych leków. To czy alternatywne terapie np. pochodnymi sulfonylomocznika są bezpieczniejsze nie jest pewne [27].

Podsumowanie

Kwasica mleczanowa u pacjentów leczonych metforminą nie jest schorzeniem częstym. Rola metforminy w jej rozwoju nie została całkowicie wyjaśniona (przypadki MALA bez podwyższonych stężeń metforminy). Ponieważ objawy MALA są nietypowe (mdłości, wymioty, bóle brzucha, zawroty głowy, bóle mięśni, złe samopoczucie, w cięższych przypadkach zmieniony stan psychiczny śpiączka, niedociśnienie, hipotermia, niewydolność oddechowa), mogą naśladować posocznice z objawami żołądkowo-jelitowymi lub też zostać nieprawidłowo zinterpretowane, prowadząc do błędnej diagnozy niedokrwienia krezki narażając chorego na niepotrzebną laparotomię [32]. W przypadku omówionej w artykule pacjentki dolegliwości gastryczne w połączeniu z wysokimi wartościami amylazy mogły wskazywać np. na ostre zapalenie trzustki.

MALA jest potencjalnie śmiertelna, a jej identyfikacja ma kluczowe znaczenie. W rzeczywistości może być wiele nierozpoznanych przypadków MALA. Jeżeli podejrzenie nie zostanie podjęte na wczesnym etapie postępowania diagnostycznego, można pominąć krytyczne okno terapeutyczne, w którym właściwe leczenie może uratować pacjentowi życie [29]. Klasyczna

triada MALA to niewydolność nerek, ciężka kwasica mleczanowa i podwyższone stężenie metforminy. Oznaczenie poziomu metforminy jest jednak testem laboratoryjnym niedostępnym w większości szpitali. Dlatego też kwasicę mleczanową wynikającą z toksyczności metforminy należy podejrzewać u każdego pacjenta, u którego obok badań laboratoryjnych (ciężka kwasica z pH < 7,30, wysokim poziomem mleczanów > 5 mmol/l i bardzo niskim wodorowęglanów < 10 mmol/l) pozyskana zostanie informacja o stosowaniu metforminy oraz występowaniu w przeszłości niewydolności nerek z eGFR < 45 ml/min/1,73 m² lub poziomem kreatyniny w surowicy > 2 mmol/l) [20,33].

Konflikt interesów/Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Paweł W. Królik
Oddział Geriatryczny
Szpital Specjalistyczny w Jaśle
ul. Lwowska 22; 38-200 Jasło
☎ (+ 48 13) 443 77 95
✉ pawkrolik@interia.pl

Piśmiennictwo

- Weisberg LS. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(8):1476-83.
- Bicsak AT, Walsh B, Fineman M. Metformin-associated lactic acidosis: moving towards a new paradigm? *Diabetes Obesity Metabolism.* 2017;19(11):1499-501.
- Vecchio S, Protii A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *BioMedCentral.* 2011;15(1):107.
- U.S. Food & Drug Administration 2017. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020357s037s039,021202s021s023lbl.pdf.
- Maideen NM, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(4):501-5.
- Czupryniak L. Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w 2017 r. – co warto o nich wiedzieć? *Lekarz POZ.* 2017;2(3):93-7.
- Kaplon-Cieślicka A, Filipiak KJ. Metformina – dlaczego jest preferowanym lekiem przeciw cukrzycowym? *Chor Serca Naczyn.* 2011;8(2):78-85.
- WHO Model List of Essential Medicines (20th List).
- Heaf JG, van Biesen W. Metformina a przewlekła niewydolność nerek: historia wyborów i brzydkiego kaczątka. *Diabetol Dypl.* 2011;8(3):17-20.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse J i wsp. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79.
- Strojek K, Wróbel M, Szymborska-Kajane A, Rokicka D. Metformina- nowe wskazania refundacyjne. *Diabetol Klin.* 2013;2(4):120-4.
- Kujawska-Łuczak M, Pupek-Musialik D. Metformina- efektywny lek przeciw cukrzycowy. Czy potrafimy wykorzystać jego potencjał? *Forum Zab Metabol.* 2010;1(2):73-82.
- Jung B, Rimmle T, Le Goff C i wsp. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care.* 2011;15(5):R238.
- Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S i wsp. 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.
- Kajbaf F, Lalau JD, Protii i wsp. Mortality rate in so-called „metformin-associated lactic acidosis”: a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:1123-7.
- Kajbaf F, Lalau JD. The prognostic value of blood pH and lactate and metformin concentrations in severe metformin-associated lactic acidosis. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:22. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-22>.
- Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol. (Axf)* 2011;74:191-6.
- Lalau JD, Kajbaf F, Protii A i wsp. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1502-12.
- Neal A, Rountree AM, Philips CW i wsp. Quantification of low-level drug effects using real-time, in vitro measurement of oxygen consumption rate. *Toxicol Sci.* 2015;148(2):594-602.

20. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetol Prakt.* 2018;4(1).
21. Levy B. Bench-to-bedside review: Is there a place for epinephrine in septic shock? *Crit Care Med.* 2015;9(6):561-5.
22. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR i wsp. Bicarbonate does not improve haemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990;112(7):492-8.
23. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ i wsp. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1716-30.
24. Huang W, Castelino RL, Peterson GM. Lactic acidosis and the relationship with metformin usage. Case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e4998.
25. Anderson LW, Mackenhauer J, Roberts JC i wsp. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1127-40.
26. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer, *Nature reviews. Endocrinology.* 2014;10(3):143-56.
27. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H i wsp. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease, a systematic review. *JAMA.* 2014;312(24):2668-75.
28. European Medicines Agency. Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. EMA/603690/2016.
29. Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM i wsp. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(5):373-84.
30. Min JK, Ju YH, Jun YS i wsp. Metformin-Associated Lactic Acidosis: Predisposing Factors and Outcome. *Endocrinol Metabol.* 2015;30(1):78-83.
31. Umeda T, Minami T, Bartolomei i wsp. Metformin-Associated Lactic Acidosis: A Case Report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5:8.
32. Ncomanzi D, Sicut RM, Sundararajan K. Metformin-associated lactic acidosis presenting as an ischemic gut in a patient who then survived a cardiac arrest: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:159.
33. Kalantar-Zadeh K, Uppot RN, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2013. A 54-year-old woman with abdominal pain, vomiting and confusion. *New Engl J Med.* 2013;369(4):374-82.
34. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cori_Cycle.SVG.