

OPIS PRZYPADKU / CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 21.01.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 10.03.2019

© Akademia Medycyny

Kwasica mleczanowa spowodowana metforminą – opis przypadku***Lactic acidosis caused by metformin – a case report*****Joanna Grzelak^{1,2}, Małgorzata Skwierawska², Konrad Jarosz^{1,2}**¹ Zakład Pielęgniarstwa Specjalistycznego, Pomorski Uniwersytet Medyczny² Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 PUM w Szczecinie**Streszczenie**

Wstęp. Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, to jedno z częściej występujących zaburzeń u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. **Opis przypadku.** Pacjent 56-letni, przyjęty został do oddziału intensywnej terapii z powodu skrajnie ciężkiej kwasicy mleczanowej w przebiegu zatrucia metforminą (próba samobójcza). Stosowano leczenie wspomagające i podtrzymujące funkcje narządów oraz ciągłą terapię nerkozastępczą w celu detoksykacji oraz wyrównania kwasicy. **Omówienie.** Kwasica mleczanowa spowodowana metforminą występuje bardzo rzadko. Jest jednostką chorobową obarczoną dużą śmiertelnością. Przy wczesnym podjęciu odpowiedniego leczenia możliwe jest uzyskanie dobrych wyników. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 48-51.*

Słowa kluczowe: kwasica mleczanowa, metformina, zatrucie

Abstract

Background. Disturbances in acid-base balance are one of the more frequent disorders in patients hospitalized in intensive care units. **A case report.** A 56-year-old patient admitted to the intensive care unit due to extremely severe *lactic acidosis* in the course of metformin poisoning (suicide attempt). Supportive and organ supporting functions as well as continuous renal replacement therapy for detoxification and acidosis were applied. **Discussion.** *Lactic acidosis* caused by metformin is very rare. It is an entity with high mortality. However, it is possible to get good treatment results with early treatment. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 48-51.*

Keywords: lactic acidosis, metformin, poisoning

Wstęp

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, występują bardzo często u pacjentów hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Stanowią istotny problem kliniczny, wymagający zarówno zaawansowanych technik diagnostycznych, odpowiedniego monitorowania, jak i leczenia.

Wszystkie komórki organizmu człowieka wymagają do swojego funkcjonowania glukozy. Jest ona metabolizowana w procesie glikolizy do pirogronianu. Następnie związek ten, w warunkach prawidłowego zaopatrzenia komórki w tlen przekształcany jest w Acetylo-CoA, który jest metabolizowany w cyklu Krebsa. W wyniku tych przemian produkowana jest energia. W sytuacji nieprawidłowego zaopatrze-

nia komórek w tlen, pirogronian ulega redukcji do mleczanu [1,2]. Reakcja ta katalizowana jest przez dehydrogenazę mleczanową. Dobowa produkcja mleczanów w fizjologicznych, tlenowych warunkach wynosi ok. 1400-1500 mmol. Związki te produkowane są głównie przez komórki mięśni szkieletowych (ok. 25%), skóry (ok. 25%), jelita grubego (ok. 10%), mózgu i erytrocyty (ok. 20%). W sytuacjach patologicznych wytwarzane są też dodatkowo przez płuca, leukocyty, narządy mięszzowe, które normalnie nie mają udziału w ich produkcji. Mleczany są metabolizowane głównie w wątrobie (60%), nerkach (30%) i sercu (10%) [3].

Prawidłowe stężenie mleczanów we krwi jest wynikiem równowagi pomiędzy ich produkcją i metabolizmem. Za prawidłowe uznaje się stężenie do 1,5 mmol/L. Zbyt wysoki poziom mleczanów we krwi prowadzi do kwasicy mleczanowej [4,5].

Może być ona spowodowana nadmiernym wytwarzaniem mleczanów przez niedotlenione narządy np. w wyniku wstrząsu kardiogennego (zaburzenia w makrokrążeniu), hipowolemicznego lub septycznego (zaburzenia w mikrokrążeniu) oraz w niewydolności oddechowej o różnej etiologii. W przypadku dwóch pierwszych z wymienionych wyżej rodzajów wstrząsów (kardiogenny i hipowolemiczny) oraz niewydolności oddechowej wzrost stężenia mleczanów następuje w wyniku niewystarczającego zaopatrzenia komórek w tlen, a w konsekwencji glikolizy beztlenowej. Mówimy wtedy o tzw. typie A kwasicy mleczanowej. W przypadku wstrząsu septycznego wzrost stężenia mleczanów nie ma związku z niedoborem tlenu, ale z hamowaniem dehydrogenazy pirogronianowej (enzymu biorącego udział w metabolizmie mleczanów) przez cytokiny, endotoksyny bakteryjne i inne składniki błony komórkowej bakterii oraz w wyniku zaburzeń w wykorzystaniu tlenu przez komórkę (tzw. hipoksja cytotatyczna).

Innymi przyczynami wysokiego poziomu mleczanów mogą być: ich niedostateczny metabolizm w wątrobie u chorych z niewydolnością tego narządu, zablokowanie szlaku ich metabolizmu przez różne substancje takie jak: metanol, glikol etylenowy, oraz leki np. linezolid, nitroprusydek, metforminę i leki przeciwwirusowe, lub wzrost produkcji pirogronianów, który powoduje np. adrenalina [4].

Rzadszymi przyczynami mogą być: niedobór witaminy B1 (tiaminy), która jest kofaktorem dehydrogenazy mleczanowej, nowotwory układu krwiotwórczego, ciężkie zaostrzenie astmy (wzrost wytwarzania

mleczanów przez mięśnie oddechowe), napady drgawkowe, pheochromocytoma [5].

Jeżeli, jak w powyższych sytuacjach wzrasta produkcja mleczanów i/lub zmniejsza się ich klirens, mówimy o typie B kwasicy mleczanowej.

Stężenie mleczanów we krwi ma znaczenie nie tylko diagnostyczne, ale również prognostyczne. Klirens mleczanów > 10% w ciągu 6 godzin był związany z mniejszą śmiertelnością pacjentów w OIT, natomiast brak normalizacji stężenia mleczanów w ciągu 24 godzin był związany z niepomyślnym rokowaniem. Dane te dotyczą pacjentów, u których podwyższony poziom mleczanów związany był z niedostatecznym zaopatrzeniem komórek w tlen [4].

Jedną z przyczyn kwasicy mleczanowej może być metformina. Jest to doustny lek używany w leczeniu cukrzycy typu 2. Należy do grupy biguanidów. Poprawia działanie insuliny na organizm, nie zwiększając przy tym jej poziomu, hamuje wchłanianie glukozy w jelitach, zmniejsza glukoneogenezę, przyspiesza glikogenezę, zwiększa także wykorzystanie glukozy przez komórki mięśniowe. W osoczu znajduje się w formie niezwiązanej z białkami, wydalana jest w formie niezmienionej przez nerki [6]. Jednym z działań niepożądanych metforminy może być kwasica mleczanowa. Termin MALA (od ang. Metformin Associated Lactic Acidosis) odnosi się do kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminą z dodatkowymi czynnikami ryzyka takimi jak: niewydolność nerek, odwodnienie czy zabieg operacyjny, a termin MILA (od ang. Metformin Induced Lactic Acidosis) do przypadków, gdy występuje ona u pacjentów bez czynników ryzyka [7,8]. Powikłanie to rzadko występuje u pacjentów prawidłowo stosujących metforminę (ok. 1/1000000). Cechuje się wysoką, bo ok. 45% śmiertelnością [1]. Poniżej przedstawiamy opis przypadku pacjenta z głęboką kwasicą mleczanową spowodowaną zatruciem metforminą, który był leczony w naszym oddziale.

Opis przypadku

Pacjent 56-letni został przywieziony do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego przez zespół ratownictwa medycznego, z powodu utraty przytomności. Z zebrałego od żony pacjenta wywiadu wiadomo, że chory zażył dzień wcześniej, najprawdopodobniej w celach samobójczych, dużą, ilość leków (hydrochlorotiazyd + walsartan, tolperyzon oraz trzeci lek, którego nazwy żona nie pamiętała), które popił alkoholem.

Lekarz dyżurny SOR poprosił o konsultację anestezyjologiczną. W trakcie konsultacji stwierdzono: pacjent nieprzytomny, GCS 3, źrenice wąskie, równe, reagujące na światło, skóra zaczerwieniona, śluzówki suche, oddech własny (z tlenoterapią przez maskę z rezerwuarem 10 L/min, SpO₂ 100%), osłuchowo szmer płucny symetryczny, akcja serca miarowa 80/min, brzuch miękki, perystaltyka słyszalna, anuria. Obecna rana okolicy łuku brwiowego prawego, stłuczenia okolicy stawu łokciowego prawego oraz stawu skokowego prawego, otarcia naskórka kolana i pośladka lewego. Chory prezentował objawy niewydolności krążeniowej, które wymagały wlewu noradrenaliny w dawce 0,05 mcg/kg/min w celu utrzymania MAP > 80 mmHg.

Wykonano gazometrię krwi tętniczej, w której uzyskano następujące wartości: pH 6,85; pCO₂ 29 mmHg; pO₂ 181 mmHg; HCO₃ 5,1 mmol/L; BE -/- 28,6 mmol/L; potas 3,0 mmol/L; sód 146 mmol/L; wapń zjonizowany 1,14 mmol/L; mlecza > 15 mmol/L, glukoza < 5 mg/dl. Zlecono podanie dożylnie 20 ml 40% glukozy oraz 100 mEq NaHCO₃. Po wdrożonym wstępnie leczeniu stan pacjenta uległ nieznacznej poprawie, spontanicznie otwierał oczy, wykazywał reakcję ukierunkowaną na ból, nawiązywał prosty kontakt słowny. Wobec całości obrazu klinicznego pacjenta zakwalifikowano do leczenia w oddziale intensywnej terapii,

w którym zastosowano wentylację mechaniczną oraz standardowe leczenie farmakologiczne, z zastosowaniem analgesji, amin katecholowych, intensywnej płynoterapii, wymuszonej diurezy, korekcji kwasicy oraz zaburzeń jonowych. Z powodu utrzymujących się hipoglikemii (poziomy glikemii 38 → 57 → 45 mg/dL) podawano glukozę – początkowo podano 20 ml 40% glukozy, a następnie zlecono wlew 1000 ml 5% glukozy przez 4 h.

Dodatkowo, z powodu podejrzenia urazu głowy wykonano TK głowy i kręgosłupa szyjnego, które nie wykazały zmian pourazowych oraz wykluczyły świeże krwawienie śródczaszkowe.

Dane uzyskane z wywiadu wskazujące na zatrucie, ciężka kwasica mleczanowa oraz skrajnie niski poziom glikemii pozwolił wysunąć podejrzenie zatrucia doustnymi lekami p/cukrzycowymi.

Podejrzenie to potwierdziło się w późniejszym okresie, gdy żona pacjenta chorująca na cukrzycę typu 2, leczona metforminą, zauważyła, że brakuje jej leku, a puste opakowania po nim znalazła w pokoju męża.

Pomimo intensywnego leczenia kwasica metaboliczna pogłębiała się, w kolejnych gazometriach wartość pH wynosiła 6,8, a wodorowęglany i niedobór zasad osiągnęły wartości nieoznaczalne (Tabela I). Pomimo nawodnienia pacjenta oraz farmakologicz-

Tabela I. Wybrane badania gazometryczne wykonane podczas hospitalizacji pacjenta w OIT
Table I. Some results of patients ABG done in the ICU

	pH	pCO ₂ mmHg	pO ₂ mmHg	Na ⁺ mmol/L	K ⁺ mmol/L	Ca ⁺⁺ mmol/L	Lact mmol/l	HCO ₃ mmol/L	BE mmol/L
16.12.14 godz. 10:10	6,85	29	181	146	3,0	1,14	> 15	5,1	-28,6
16.12.14 godz. 11:36	6,91	22	178	148	2,5	1,12	> 15	4,4	-28,3
16.12.14 godz. 13:50	<6,8	36	228	148	3,1	1,11	> 15	?	?
16.12.14 godz. 17:50	6,83	42	182	149	3,2	0,90	> 15	7,0	-27,0
16.12.14 godz. 23:32	7,11	43	115	152	4,1	0,92	> 15	13,7	-15,8
17.12.14 godz. 05:56	7,16	48	98	150	4,2	0,92	> 15	17,1	-11,6
17.12.14 godz. 17:46	7,28	51	89	152	4,0	0,98	> 15	24	-2,7
18.12.14 godz. 05:48	7,44	53	89	150	4,4	0,97	> 15	36	11,8
20.12.14 godz. 08:36	7,19	100	63	135	3,7	1,13	1,0	38,2	10,0
21.12.14 godz. 05:26	7,41	50	100	140	4,7	1,05	1,8	31,7	7,1

nych prób forsowania diurezy utrzymywała się anuria. W związku z powyższym rozpoczęto ciągłą żyłno-żylną hemodializę cytrynianową, dzięki której udało się uzyskać korektę kwasicy po 48 godzinach, ze stopniową normalizacją poziomu mleczanów i glikemii w następnych trzech dniach. Terapię nerkozastępczą kontynuowano jeszcze przez 11 kolejnych dni.

Z powodu ciężkiej niewydolności krążenia konieczne było stosowanie amin katecholowych: nora-drenalina 4 mcg/kg/min, adrenalina 0,4 mcg/kg/min i dobutamina 10 mcg/kg/min. W wyniku zastosowanego leczenia w 4 dobie hospitalizacji uzyskano stabilizację układu sercowo-naczyniowego.

W trakcie hospitalizacji w OIT doszło do epizodu krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zastosowano leczenie zachowawcze z dobrym efektem.

Pobyt pacjenta w OIT powikłany był też zapaleniem płuc, które początkowo leczono empirycznie, a po uzyskaniu posiewów włączono antybiotykoterapię celowaną. Po wyleczeniu zapalenia płuc pacjenta rozintubowano.

W 23 dobie hospitalizacji pacjenta przekazano do oddziału internistycznego. W chwili wypisu pacjent był przytomny, w logicznym kontakcie, krążeniowo i oddechowo wydolny. W wykonanej przed wypisem gazometrii krwi tętniczej uzyskano następujące wartości: pH 7,43; pCO₂ 47,7 mmHg; pO₂ 157 mmHg; HCO₃⁻ 30,8 mmol/L; BE 5,4 mmol/L.

Wnioski

W leczeniu kwasicy mleczanowej spowodowanej metforminą stosuje się: płukanie żołądka, (jeśli od zatrucia minęło niewiele czasu i nie ma przeciwwskazań), nawadnianie dożylne, wodorowęglan sodu w celu wyrównania kwasicy (choć jego rola jest kontrowersyjna), roztwory glukozy w przypadku hipoglikemii, intubację i wentylację mechaniczną w przypadku niewydolności oddechowej, wazopresory, jeśli występuje niewydolność krążenia, terapię nerkozastępczą, której zadaniem jest zarówno wyrównanie kwasicy, jak i usunięcie metforminy [9,10].

W opisanym przypadku zastosowano wszystkie elementy leczenia z wyjątkiem płukania żołądka. Uzyskano dobry efekt terapeutyczny i poprawę stanu ogólnego pacjenta umożliwiającą jego wypis z oddziału intensywnej terapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Grzelak

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 PUM w Szczecinie

Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin

☎ (+48 91) 425 33 78

✉ joanna.grze@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Phipers B, Pierce T. Lactate physiology in health and disease. *Crit Care Pain*. 2006;6(3):128-33.
2. Fuller B, Dellinger P. Lactate as a hemodynamic marker in critically ill. *Curr Op Critl Care*. 2012;18(3):267-72.
3. Vernon Ch, LeTourneau J. Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated prognosis. *Crit Care Clin*. 2010; 6(2): 55-23.
4. Marino PL. Intensywna terapia. Wrocław: Edra Urban&Partner, 2017. ISBN 978-83-65625-09-0; rozdział 10: 179-202, rozdział 32: 635-654.
5. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N E J Med*. 2014;371(24): 2309-19.
6. Seidovsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: A prognostic and therapeutic study. *Crit. Care. Med*. 2009;39(7):2191-6.
7. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L, et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Renal Failure J*. 2016;38(9):1560-5.
8. DeFronzo R, Fleming A, Chen K, Bicsak T. Metformin – associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metab Clin Exp*. 2006;65(2):20-9.
9. Lam N, Sekhon G, House A. Metformin-Associated Lactic Acidosis following Intentional Overdose Successfully Treated with Tris-Hydroxymethyl Aminomethane and Renal Replacement Therapy. *Case Rep Nephrol*. 2012; Article ID 671595, 5 pages.
10. Keller G, Cour M, Hernu R, Illinger J, Robert D, Argaud L. Management of Metformin-Associated Lactic Acidosis by Continuous Renal Replacement Therapy. *PLoS One*. 2011;6(8):e23200.