

OTROVANJE METFORMINOM S RAZVOJEM TEŠKE LAKTACIDOZE

JASMIN HAMZIĆ, KATJA KUDRNA-PRAŠEK i IVAN GORNIK

Klinički bolnički centar Zagreb, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Zagreb, Hrvatska

Svrha ovog rada je prikaz neobičnog slučaja otrovanja metforminom s razvojem laktacidoze, koji je uspješno liječen u hitnom prijmu. Dijabetičar u dobi od 65 godina koji je u terapiji imao metformin dovezen je u noćnim satima u hitni prijam zbog traume glave. Nađene su niske vrijednosti glukoze u kapilarnoj krvi, koje su se normalizirale nakon primjene glukoze intravenski. Nakon udara u glavu zaostao je nejasan kvalitativni poremećaj svijesti, a u acidobaznom statusu smo našli tešku acidozu s proširenim anionskim zjapom i povišenim laktatima. Na agresivne potporne mjere došlo je do stabilizacije acidobaznog statusa, a nakon dugotrajne opservacije pacijent je otpušten iz hitnog prijma. Ovakvo otrovanje metforminom je neobična i atipična klinička prezentacija koja je mogla lako završiti smrtnim ishodom. U prikazu slučaja dajemo recentne preporuke o prepoznavanju, obradi i liječenju ovog za život opasnog stanja.

KLJUČNE RIJEČI: metformin, toksičnost, laktacidoza

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Jasmin Hamzić, dr. med.
Objedinjeni hitni bolnički prijam
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385(1)2367420
E-pošta: j_hamzic@hotmail.com

UVOD

Metformin je predstavnik skupine bigvanida, oralnih hipoglikemika koji se često koriste za liječenje šećerne bolesti tip 2. Unatoč tome što se ovaj lijek često koristi, neželjeni učinci nisu česti, ali ponekad se mogu javiti i oni koji su životno ugrožavajući, kao što je teška metabolička acidoza, hemolitička anemija i pankreatitis. U ovom radu prikazujemo pacijenta koji je liječen u hitnom prijmu zbog otrovanja metforminom s razvojem teške laktacidoze, a s naglaskom na prepoznavanje i liječenje ovoga, za život opasnog stanja.

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijent u dobi od 66 godina je u noćnim satima dovezen u hitni prijam zbog gubitka svijesti i udara u glavu. Prema dokumentaciji tima 1 izvanbolničke hitne medicinske službe pacijentu je kod kuće pozlilo, izgubio je svijest, a pri padu je zadobio i udarac u glavu.

Pri dolasku hitne službe izmjerena je niska razina glukoze u perifernoj krvi, 1,7 mmol/L, a vrlo brzo nakon primjene parenteralne glukoze pacijent je povratio svijest, te je kontrolna glukoza bila 9,4 mmol/L. Pacijent je dijabetičar zadnjih 10 godina i redovito se kontrolira. Osim dijabetesa, liječi i hipertenziju, a u travnju 2019. godine mu je zbog stabilne kronične koronarne bolesti učinjeno dvostruko koronarno premoštenje i valvuloplastika aortne valvule. Od lijekova uzima metformin u dozi od 2x850 mg/dan, amlodipin 5 mg, amlodipin/perindopril 5/5 mg, pantoprazol 40 mg, bisoprolol 2,5 mg i atorvastatin 40 mg. Pri dolasku u hitni prijam vitalni znakovi su bili uredni, krvni tlak 160/70 mm Hg, frekvencija srca 80/min, frekvencija disanja 12/min, saturacija kisikom 98 % na sobnom zraku, aksilarna temperatura 36,7° C. Pacijent je imao ozljedu regije iznad lijevog oka s reznom ranom u dužini od 3 cm i periorbitalnim hematomom u razvoju. Ostatak pregleda nije bio upadljiv, neurološki pregled je bio uredan, ali uz kvalitativni poremećaj svijesti, s dezorijentacijom i usporenim odgovorom. U tablici 1

su prikazane vrijednosti laboratorijskih nalaza tijekom boravka u hitnom prijmu. Napravljen je i CT mozga i kosti lica, koji je prikazao hematom u opisanoj regiji ozljede i prijelom nosne kosti bez pomaka. Pacijentu je serijski mjeren šećer u krvi. Tijekom rane faze boravka u hitnom prijmu pacijent je i dalje nejasnog poremećenog stanja svijeti, pa je određen arterijski acidobazni status koji je pokazao tešku metaboličku acidozu (pH 6,97, Lac >15, HCO₃ 7,7, BE -21,5). Serijski nalazi acidobaznog statusa prikazani su u tablici 2. Započeli smo agresivno liječenje intravenskim bikarbonatima (200 mmol, intravenski) uz nadoknadu tekućine fiziološkom otopinom (2000 mL) i korekciju elektrolita (kalijev klorid, 30 mmol), a nakon započetog liječenja dolazi prvo do normalizacije vrijednosti pH, a tijekom

opservacije i do pada laktata. Pacijent nije imao poremećaj rada bubrega, a tijekom obrade našli smo blago povišenu razinu etanola u krvi. Nakon razgovora s obitelji, a poslije i s pacijentom smatramo da se ne radi o kroničnom alkoholizmu. Pacijent nije uzeo veću količinu metformina od one koja mu je propisana. Naša bolnica nije u mogućnosti napraviti razinu metformina u krvi. Nakon opservacije od 36 sati u hitnom prijmu pacijent je otpušten na kućnu njegu, urednih vitalnih znakova, dobrog općeg stanja i urednih laboratorijskih nalaza. Iz terapije smo isključili metformin, a uveden je gluklazid, u dozi od 30 mg ujutro uz doručak, a bolesnik je dobio preporuke o titraciji terapije u dogovoru sa specijalistom obiteljske medicine.

Tablica 1. Serijski prikaz odabranih laboratorijskih nalaza

Pretraga	15.12.2019 1:39	15.12.2019 2:25	15.12.2019 2:38	15.12.2019 3:58	15.12.2019 4:41	15.12.2019 18:01	16.12.2019 06:41	Referentne vrijednosti	Jedinica
Leukociti	19,3					11,4	10,0	3,4-9,7	X10 ⁹ /L
Neutrofili	83,1					70,8	63,9	44-72	%
Eritrociti	3,61					2,90	3,12	4,23-5,72	X10 ¹² /L
Hemoglobin	111					88	108	135-175	g/L
Hematokrit	0,347					0,258	0,328	0,414-0,530	L/l
Trombociti	278					202	264	158-524	X10 ⁹ /L
Glukoza	14,2		13,1		11,2	13,1	7,0	4,4-6,5	mmol/L
Bilirubin		3					6	3-20	umol/L
Ureja	10,2					9,3	6,5	2,8-8,3	mmol/L
Kreatinin	112					106	97	60-104	umol/L
Alkalna fosfataza		111					93	60-140	u/L
Alanin-aminotransferaza		22					20	12-48	u/L
Gama-glutamyl-transferaza		30				25		9-35	u/L
Amilaza		49						23-91	u/L
Kalij				4,1	4,2	4,1	3,9	3,9-5,1	mmol/L
Natrij	145				147	140	143	137-146	mmol/L
Etanol					0,9			0	g/L
C-reaktivni protein	1,8						5,8	<5	mg/L

Analiza urina: 15.1; 2:34: volumna masa: 1,025 kg/L, pH 5, leukocitna esteraza: negativna, nitriti: negativni, proteini: +1, glukoza: normalna, ketoni: +1, urobilinogen: normalan, bilirubin: negativan, hemoglobin: 3+

Tablica 2. Serijski prikaz vrijednosti acidobaznog statusa pacijenta

Pretraga	15.12. 01:24 (kap)	15.12. 02:00 (art)	15.12. 03:06 (kap)	15.12. 07:34 (kap)	15.12. 11:59 (kap)	15.12. 18:54 (kap)	16.12. 00:14 (kap)	16.12.07:54 (kap)	jedinica
pH	6,97	6,93	7,08	7,43	7,53	7,54	7,51	7,47	
pCO ₂	5,5	4,5	4,5	3,5	4,0	3,9	4,5	4,1	kPa
pO ₂	8,3	16,0	7,1	7,9	8,7	8,1	6,8	9,2	kPa
Lac	>15	>15	>15	6,9	1,9	1,4	0,7	0,5	mmol/L
HCO ₃	7,7	5,3	9,7	20,2	26,9	26,8	27,9	24,3	mmol/L
BE	-21,5	-25	-18,8	-6	2,6	2,4	3,9	-0,3	mmol/L
SO ₂	75	95	71	91	95	94	89	90	%

(pCO₂: parcijalni tlak ugljikovog dioksida; pO₂: parcijalni tlak kisika; Lac: laktati; HCO₃: bikarbonati; BE: ekscs baza; SO₂: saturacija kisikom)

RASPRAVA

Djelovanje metformina u liječenju šećerne bolesti se postiže na sljedeće načine: smanjenjem inzulinske rezistencije, smanjenjem otpuštanja glukoze iz jetre i povećanjem apsorpcije glukoze u stanice na periferiji (1). Metformin se apsorbira u gornjim dijelovima tankog crijeva (2), a sam lijek se veoma malo veže za proteinske plazme (3). Poluvijek raspada lijeka kod pacijenata koji uzimaju metformin u više dnevnih doza uz dobru bubrežnu funkciju je 5 sati (2). Metformin se aktivno izlučuje, bez metabolizma, u proksimalnim tubulima bubrega, zbog čega kod bubrežnog zatajenja može doći do nakupljanja lijeka u organizmu (4).

Primarni mehanizam toksičnosti metformina je inhibicija transporta elektrona u I-kompleksu, što dovodi do oštećenja mitohondrija. Lanac prijenosa elektrona u mitohondrijima je posljednja komponenta u proizvodnji energije pri čemu se proizvodi ATP uz iskorištavanje NADH. Kada dođe do zastoja u lancu elektrona dolazi do nakupljanja NADH, zaustavlja se Krebsov ciklus, a piruvati se pretvaraju u laktate (5). Incidencija otrovanja metforminom je mala, a može se javiti kod pacijenata s bubrežnim ili jetrenim zatajenjem ili kod akutnih infekcija. Iz sistematske analize studija koje su proučavale otrovanje metforminom vidi se da je incidencija laktacidoze 4,3 na 100 000 pacijenata godišnje (6). Međutim, kada dođe do laktacidoze pacijenata predoziranih metforminom, smrtnost je visoka, i u nekim studijama iznosi i do 45 % (7). Čimbenici rizika koji pospješuju nastanak laktacidoze su bubrežno zatajenje, bolest jetre, aktivni alkoholizam, srčano popuštanje, hipoksično zatajenje disanja, neka druga akutna bolest, te šok bilo koje etiologije.

U zadnjih nekoliko godina došlo je do promjene paradigme shvaćanja toksičnosti metformina (7). Mehanizam toksičnosti metformina može se bolje objasniti ovim trima entitetima:

- a. *Metformin-induced lactic acidosis* (MILA): visoka razina metformina u plazmi ujedno i jest sam uzrok bolesti. Tipičan primjer je akutno predoziranje metforminom u većoj dozi (>20 g) (8), kod pacijenata s očuvanom bubrežnom funkcijom. Kod ovih pacijenata treba biti oprezan, jer se njihovo stanje može brzo pogoršati. Subakutno otrovanje metforminom nastaje kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije, kada dolazi do nakupljanja metformina u organizmu. Ovi pacijenti se prezentiraju visokim razinama laktata i blagom kliničkom slikom.
- b. *Metformin-associated lactic acidosis* (MALA): pacijent koji koristi metformin razvije neko drugo za život opasno stanje (npr. septički šok ili kardiogeni šok). Metformin doprinosi razvoju šoka, s pove-

ćanjem razine laktata, ali sam po sebi nije osnovni uzrok teškog stanja. Čimbenici rizika su bubrežno zatajenje, visoke doze metformina u terapiji i alkoholizam.

- c. *Metformin-unrelated lactic acidosis* (MULA): nema povišenih razina metformina u krvotoku. Ovaj entitet je nemoguće klinički odvojiti od MALA-e, osim mjerenjem razine metformina, što nije moguće u većini bolnica.

Predoziiranje metforminom s posljedično povišenom razinom laktata je potencijalno za život opasno stanje (9). Simptomi i znakovi koji se mogu naći kod pacijenta su veoma nespecifični. Dominantni su gastrointestinalni simptomi, mučnina, povraćanje, proljevi i bol u gornjem dijelu trbuha. Takvi simptomi mogu biti jednostavno neželjeni učinci terapije, i obično ne mora značiti da se liječenje mora prekinuti. Ozbiljne kliničke manifestacije su konfuzija, promjena stanja svijesti, hipotermija, respiratorno zatajenje i hipotenzija [9]. Pri obradi ovih pacijenata potrebno je napraviti rutinske laboratorijske pretrage: glukozu u krvi, acidobazni status (arterijski/venski/kapilarni), biokemijske nalaze, uključujući i kalcij, fosfate i magnezij, laktate, i jetrene enzime. Ako postoji sumnja na infekciju, potrebno je napraviti hemokulture, analizu urina, radiološku snimku srca i pluća i prokalcitonin, a ako postoji sumnja da se radi o otrovanju nekom drugom tvari, učiniti toksikološku analizu (paracetamol, toksični alkoholi, karboksihemoglobin) (5). Čimbenici koji ukazuju više u prilog MILA spektru otrovanja su: visoka doza unesenog metformina, kronično bubrežno zatajenje, loš odgovor na suportivnu terapiju, te ako se povišena razina laktata ne može objasniti na drugi način. Faktori koji ukazuju na MULA/MALA spektar otrovanja su: niska doza metformina, pacijenti bez bubrežnog zatajenja (ili u hiperakutnom bubrežnom zatajenju), brzi odgovor na suportivnu terapiju s padom laktata, te ako se laktacidoza može objasniti drugim uzrokom (5). Diferencijalno-dijagnostički najčešće treba razmišljati o dijabetičkoj ketoacidozi. Kod pacijenata s MALA spektrom bolesti razina laktata je obično visoka, a razina ketona niža u odnosu na DKA. Ova dva stanja je teško razlikovati, a ako postoji sumnja, treba liječiti i DKA i MALA, jer liječenje DKA može dovesti do poboljšanja MALA/MULA.

Ako postoji sumnja da se radi o sepsi, tada se treba držati smjernica za liječenje sepsa. Dekontaminacija aktivnim ugljenom preporuča se unutar jednog sata od unosa metformina. Specifičnog antidota za otrovanje metforminom nema. Jedno od kontraverznijih pitanja je uporaba bikarbonata. Bikarbonati se preporučuju u teškoj hipobikarbonemiji, kada je vrijednost bikarbonata ispod 5 mmol/L (9). Opcije za nadoknadu tekućine također mogu dovesti do pogoršanja acidoze, što se u

prvom redu odnosi na fiziološku otopinu. Balansirane kristaloidne otopine nisu dobra opcija, jer se ni laktat ni acetat u stanju laktacidemije ne mogu odgovarajuće metabolizirati. Preporuča se primjena kombinacije 5 % glukoze u fiziološkoj otopini (glukosalina 1) s bikarbonatima, ili simultana primjena fiziološke otopine s izotoničnim bikarbonatima (5). Metilensko modrilo i terapija glukoza-inzulin-kalij mogu biti razmatrani kod pacijenata kod kojih postoji nezadovoljavajući odgovor na gore navedenu terapiju (8,10-12). Indikacije koje preporuča EXTRIP (*The extracorporeal treatments in poisonings workgroup*) za dijalizu kod ovog stanja su: laktati >15, pH <7, neuspjeh početne terapije; komorbiditeti (šok, oštećenje bubrene funkcije, zatajenje jetre, poremećaj stanja svijesti). Preporuča se intermitentna hemodijaliza s bikarbonatnim puferom (13).

Pacijenti koji se upućuju u hitni prijam sa sumnjom na akutno predoziranje metforminom moraju biti opservirani 6-8 sati, jer se laktacidoza može pojaviti nekoliko sati nakon unosa lijeka. Za ostale pacijente, pogotovo iz spektra MALA i MULA nema jasnih preporuka te njihovo zbrinjavanje uvelike ovisi i o pridruženim bolestima.

ZAKLJUČAK

Prikazali smo slučaj pacijenta koji se u hitnom prijmu prezentirao sinkopom i ozljedom glave, a obradom je dokazana teška laktacidoza koja je vjerojatno bila povezana s terapijom metforminom. Zbog brzog odgovora na terapiju pretpostavljamo da se radi o pacijentu iz spektra otrovanja MALA/MULA uz akutno opito stanje. Tijekom duge opservacije nismo našli drugi razlog povećane razine laktata. Ovo je rijedak slučaj otrovanja metforminom, koji je mogao završiti fatalnim ishodom, a pacijent je uspješno izliječen u hitnom prijmu.

LITERATURA

1. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-9.
2. Graham G, Punt J, Arora M i sur. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinetics* 2011; 50: 81-98.
3. Calello D, Liu K, Wiegand T i sur. Extracorporeal treatment for metformin poisoning. *Crit Care Med* 2015; 43: 1716-30.
4. Duong J, Furlong T, Roberts D i sur. The role of metformin in metformin-associated lactic acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug Safety* 2015; 36: 733-46.
5. Farkas J. Internet book of critical care: Metformin toxicity. *Em crit.org*. [citirano 5 siječnja 2020]. Dostupno na: <https://emcrit.org/ibcc/toc/>
6. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002967.
7. Mason R. Time out for asthma. *Ann Allerg* 1989; 63: 366-8.
8. Wang G, Hoyte C. Review of biguanide (metformin) toxicity. *J Inten Care Med* 2018; 885066618793385.
9. Nelson L. Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill Education, 2019, str. 724.
10. Wen Y, Li W, Poteet E i sur. Alternative mitochondrial electron transfer as a novel strategy for neuroprotection. *J Biol Chem* 2011; 286: 16504-15.
11. Piel S, Ehinger J, Chamkha I i sur. Bioenergetic bypass using cell-permeable succinate, but not methylene blue, attenuates metformin-induced lactate production. *Intensive Care Med Exp* 2018; 6: 22.
12. Graham R, Cartner M, Winearls J. A severe case of vasoplegic shock following metformin overdose successfully treated with methylene blue as a last line therapy. *BMJ Case Rep* 2015 Jul 6; 2015.
13. Calello D, Liu K, Wiegand T i sur. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the extracorporeal treatments in poisoning work group. *Crit Care Med* 2015; 43: 1716-30.

SUMMARY

METFORMIN POISONING AND METFORMIN ASSOCIATED LACTACIDOSIS

J. HAMZIĆ, K. KUDRNA-PRAŠEK and I. GORNIK

Zagreb University Hospital Centre, Emergency Department, Zagreb, Croatia

The objective of this case report is to present a patient with metformin poisoning, and to highlight treatment and potential pitfalls. A 65-year-old patient was admitted to Emergency Department (ED) with head injury. He was hypoglycemic and received IV glucose, but altered consciousness persisted. His arterial blood gas analysis showed deep acidemia with high lactate levels. After aggressive treatment, his pH improved, and after prolonged 36-hour observation in ED, lactate levels dropped to normal, he was feeling better and was discharged home. This was an unusual presentation of metformin toxicity, which is usually life threatening, therefore we try to point out how to manage and recognize patients like this one in ED.

KEY WORDS: metformin, toxicity, lactic acidosis