

16. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 830–839.
17. Lu Z, Kou W, Du B et al. Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1689–1693.
18. NICE clinical guideline 181. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.. National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
19. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–1022.
20. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.

PREPOZNAVANJE POJAVA LAKTACIDOZE PRI JEMANJU METFORMINA IN USTREZNO UKREPANJE MAGISTRA FARMACIJE

dr. Boštjan Martinc, mag. farm., spec. klin. farm.

JZ Lekarna Ljubljana

bostjan.martinc@lekarna-lj.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

Metformin uvrščamo v skupino bigvanidnih antidiabetikov. V klinični praksi ga za simptomatsko zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 uporabljamo že šest desetletij (1). Danes je najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina iz skupine peroralnih antidiabetikov (2). Večina smernic, tako Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah (3) kot tudi evropske (4, 5), ameriške (6, 7) in avstralske (8) smernice, kot zdravilo izbora, zlasti pri čezmerno težkih bolnikih (ITM > 25), priporočajo uporabo metformina. Med zdravljenjem z metforminom se najpogosteje pojavljajo prebavni neželeni učinki, ki so večinoma blage in prehodne narave, zato zaradi njih običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja (1). Redko se kot neželen učinek pojavi hipoglikemija, ki je pogostejša v primeru sočasne uporabe inzulina, sulfonilsečnin ali glinidov (9). Kot zelo redek, vendar življenjsko nevaren zaplet pri zdravljenju

z metforminom se v literaturnih virih pojavlja prisotnost laktacidoze (9). V nadaljevanju predstavljamo klinični primer bolnice, kjer je prišlo do pojava laktacidoze s kliničnimi znaki, ki so v začetku spominjali na znake hipoglikemije. Pomembno je, da magister farmacije prepozna morebitne znake laktacidoze in bolnika nemudoma napoti do zdravnika.

2 OPIS PACIENTA OZIROMA PROBLEMA

V lekarni se je po predpisana zdravila na recept oglasila pacientka (letnik 1940). Iz pogovora smo ugotovili, da se zdravi za arterijsko hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 2 in cerebrovaskularno boleznijo.

Pacientka je imela na receptih predpisana naslednja zdravila:

- Perindopril 8 mg 1 × 1 tabl., 3 × 30 tabl.;
- Simvastatin 20 mg 1 × 1 tabl., 3 × 28 tabl.;
- Gliklazid 60 mg 1 × 1 tabl., 1 × 90 tabl.;
- Acetilsalicilna kislina 100 mg 1 × 1 tabl., 1 × 100 tabl.;
- Metformin 850 mg 3 × 1 tabl., 3 × 100 tabl.

Pacientka se je pritoževala nad splošno utrujenostjo, šibkostjo, zaspanostjo, letargijo in vrtoglavico, poleg tega pa je opisovala tudi občutek slabosti ter nekakšnega nelagodja oziroma bolečin v prebavilih. Iz pogovora smo izvedeli, da je imela pred mesecem dni možgansko kap, po kateri je že povsem okrevala. Ob izpustu iz bolnišnice so ji ponovno uvedli vsa zgoraj predpisana zdravila.

Znaki, ki jih je pacientka opisovala, bi bili lahko posledica ponovnega uvajanja metformina po možganski kapi ter blage hipoglikemije. Gospe smo izmerili krvni sladkor, pri čemer smo zabeležili vrednost 4,3 mmol/L, krvni tlak 116/85 mm Hg, pulz 75/min. Zaradi kliničnih znakov, ki jih je pacientka navajala, smo ji svetovali, naj obišče svojega zdravnika in se z njim podrobneje posvetuje, hkrati pa smo ji svetovali tudi, da naj bo pozorna na znake hipoglikemije in naj redno spremlja plazemske koncentracije glukoze. Pacientka je ponovno prišla v lekarno čez teden dni. Pojasnila nam je, da prejšnjič ni obiskala svojega zdravnika. Njene težave so se začele stopnjevati, poleg prej omenjenih težav, je sedaj navajala močnejše slabosti, bruhanje, mišične krče v prebavilih in težko dihanje.

Ob navedbi omenjenih znakov smo posumili na morebitno prisotnost laktacidoze, zato smo o tem neudoma obvestili



njenega osebnega zdravnika, ki je bolnico takoj napotil na urgenco. Ob sprejemu na oddelek nujne medicinske pomoči, je imela koncentracijo glukoze 12,0 mmol/L, krvni tlak 133/85 mm Hg, utrip 96/min, frekvenco dihanja 20/min in telesno temperaturo 36,5 °C. pH krvi je 6,9 (referenčna vrednost 7,36 do 7,42) (10), plazemska koncentracija laktata 14,7 mmol/L (referenčna vrednost 0,6 do 2,4 mmol/L) (10), plazemska koncentracija kreatinina 840 μmol/L (referenčna vrednost 44 do 97 μmol/L) (10), pCO₂ 2,3 kPa (referenčna vrednost 4,9 do 5,9 kPa) (10), pO₂ 28,2 kPa (referenčna vrednost 10,6 do 13,3 kPa) (10), koncentracija hidrogenkarbonatnih ionov 4,3 mmol/L (referenčna vrednost 22 do 30 mmol/L) (10), primankljaj baz 24,3 mmol/L (referenčna vrednost ±2,3 mmol/L) (10).

3 DISKUSIJA

3.1 Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti metformina

Metformin (N',N'-dimetilbigvanid hidroklorid) je zelo polarna učinkovina z majhno molekulsko maso. Zaradi bazične narave je pozitivno nabit tako v tankem črevesu kot tudi v vseh telesnih tekočinah. Kljub veliki polarnosti in pozitivnem naboju se dobro absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Njegova biološka uporabnost znaša 40 do 60 % (1).

V veliki meri se izloča nespremenjen z urinom. Pot izločanja metformina je poglavitni razlog za kontraindikacijo v primeru okvarjene ledvične funkcije, saj prihaja do kopičenja metformina, kar lahko vodi v pojav neželenih učinkov, vključno z laktacidozo (1).

Metformin je antihyperglikemik, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno raven glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina, zato praktično ne povzroča hipoglikemije. Antihyperglikemično delovanje doseže preko zmanjšanja nastajanja glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize, izboljšanja periferne porabe in koriščenja glukoze v mišicah in maščevju s povečanjem občutljivosti na inzulin ter zmanjšanja absorpcije glukoze iz gastrointestinalnega trakta (1).

3.2 Kontraindikacije za uporabo metformina

Ključne kontraindikacije za uporabo metformina vključujejo ledvično odpoved (ocenjena glomerulna filtracija (oGF) < 30 mL/min/1,73 m²) (5, 11, 12); akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (dehidracija, huda okužba, šok, intravaskularna uporaba jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev ...); akutna ali kronična obolenja, ki lahko pov-

zročijo tkivno ishemijo (srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedavni miokardni infarkt, šok ...); jetrno insuficienco; akutno zastrupitev z alkoholom ter alkoholizem (13, 14). V primeru stabilne kronične ledvične odpovedi z GF > 30 mL/min/1,73 m² velja uporaba metformina za varno in učinkovito, ob upoštevanju ustrezne prilagoditve odmerkov metformina in izvajanju pogoste kontrole ledvične funkcije (5, 11, 12). Kljub dobro poznanim kontraindikacijam populacijske raziskave kažejo, da ima približno četrtnina bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki jih zdravimo z metforminom, prisotno vsaj eno kontraindikacijo za uporabo te učinkovine (15).

3.3 Neželeni učinki metformina

Med zdravljenjem z metforminom so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, zaprtje ali driska, tiščanje v žilici, napenjanje, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo metformin jemati v 2 ali 3 dnevni odmerkih, med jedjo ali po njej (1).

Neželeni učinki so večinoma blagi in prehodni, zato zaradi njih običajno ni potrebno prekiniti zdravljenja (1, 2). Hipoglikemija kot zaplet zdravljenja se pojavlja zelo redko (9).

ALI STE VEDELI?

- Za preprečevanje prebavnih neželenih učinkov je potrebno ob uvajanju metformina počasi povečevati odmerke. Zdravljenje se prične z 500 mg metformina enkrat ali dvakrat dnevno (ob zajtrku in/ali večerji) oziroma 850 mg enkrat dnevno. Če se prebavni neželeni učinki ne izrazijo, lahko odmerek metformina po 5 do 7 dneh povečamo na 850 do 1000 mg dvakrat na dan. V primeru pojava prebavnih težav odmerke zmanjšamo na prejšnjo količino, dokler simptomi ne izginejo. Največji dnevni odmerek metformina je 2550 mg (16).

3.4 Hipoglikemija in spremljajoča simptomatika

V klinični praksi obravnave sladkornih bolnikov predstavlja hipoglikemija, kot pogost neželen učinek oziroma zaplet pri zdravljenju, velik klinični problem. Stanje hipoglikemije se pojavlja tako pri sladkornih bolnikih, ki jih zdravimo z inzulinom, kot tudi pri bolnikih, ki so na peroralnih antidiabetikih, še zlasti tistih, ki jih zdravimo s sulfonilsečninami oziroma glinidi, precej redkeje pa v primeru ostalih peroralnih antidiabetikov, vključno z metforminom (17).

S kliničnega vidika govorimo o hipoglikemiji, kadar zaradi padca krvne koncentracije glukoze nastopijo značilni avtonomni in nevroglükopenični klinični znaki, ki izginijo po zaužitju ogljikovih hidratov. Avtonomni znaki, kot so tahikardija, znojenje, tresenje rok in bledica, so posledica aktivacije obrambnih mehanizmov (glukagona in adrenalina), ki se navadno sprožijo, ko koncentracija glukoze pade pod 3,5 mmol/L (17, 18). Nevroglikopenični znaki, glavobol, motnje vida, zmedenost, težave s koncentracijo, lakota, nemir, šibkost, zaspanost, vrtoglavica in omotica, nastopijo zaradi fizioloških odzivov na majhno koncentracijo glukoze v osrednjem živčnem sistemu, ki je posledica neuspešne oziroma nezadostne aktivacije obrambnih mehanizmov ter odsotnosti ustreznih preventivnih ukrepov (17, 18).

3.5 Laktacidoza kot posledica uporabe metformina in spremljajoča simptomatika

Laktacidoza je najpogostejša oblika metabolne acidoze, ki nastopi zaradi zvečane koncentracije laktata v krvi (19). Po definiciji govorimo o laktacidozi, kadar koncentracija laktata v krvi preseže 5,0 mmol/L s sočasno vrednostjo pH krvi, manjšo od 7,35 (20). Ocenjena pogostost z metforminom povzročene laktacidoze znaša 2 do 10 primerov na 100.000 bolnikovih let, pri čemer je stopnja umrljivosti 50-odstotna (19).

ALI STE VEDELI?

- Laktacidozo kot posledico uporabe bigvanidov so prvič omenili v ZDA v zgodnjih osemdesetih letih prejšnjega stoletja, in sicer pri uporabi fenformina. Pogostost laktacidoze pri uporabi fenformina je bila 1 primer na 4.000 bolnikov, pri čemer je bila stopnja umrljivosti 50-odstotna. Zaradi velike pogostosti laktacidoze so fenformin leta 1977 umaknili s tržišča (21).

Laktacidozo spremlja značilna simptomatika, ki vključuje anoreksijo, zaspanost, letargijo, slabost, bruhanje, epigastrično bolečino in mišične krče s prebavnimi motnjami. Ko se stanje slabša, simptomatika vključuje hipotenzijo, hipotermijo, aritmijo in odpoved dihanja. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi, raven laktata v plazmi > 5,0 mmol/L, povečana anionska vrzel in povečano razmerje med laktatom in piruvatom (19).

ALI STE VEDELI?

- Nedavno objavljena pregledna raziskava je pokazala, da ni bilo razlik v pogostosti laktacidoze pri bolnikih, ki so se zdravili z metforminom (4,3 primerov na 100.000 bolnikovih let) ali drugimi peroralnimi anti-diabetiki (5,4 primerov na 100.000 bolnikovih let) (23), kar lahko kaže na dejstvo, da je tveganje za pojav laktacidoze ob jemanju metformina rahlo precejeno. Kljub temu pa nekatere raziskave kažejo, da je tveganje za pojav laktacidoze pri uporabi metformina v zadnjem desetletju nekoliko v porastu, kar je razumljivo, saj je v porastu tudi uporaba metformina (24). Po podatkih literaturnih virov poraba metformina v ZDA narašča za 10 do 15 % letno. V letu 2009 so za metformin predpisali več kot 50 milijonov receptov (25).

3.6 Mehanizem nastanka laktacidoze

Mitohondrijska dihalna veriga je serija membranskih proteinov prenašalcev elektronov (mitohondrijski kompleksi), ki so posredniki pri adenozintrifosfat (ATP) sintetizirajočih biokemijskih reakcijah. Za metformin vemo, da deluje kot inhibitor kompleksa I (NADH-ubikinon-oksidoreduktaza) in tako zmanjša učinkovitost dihalne verige ter posledično tvorbo energije. Zaradi inhibicije kompleksa I se zmanjša vstop piruvata v mitohondrije, kar vodi v povečano citosolno pretvorbo piruvata v laktat. Zaradi zmanjšane tvorbe energije se hkrati poveča hidroliza energijsko bogatih molekul ATP, kar vodi v povečanje koncentracije H⁺ ionov. Povečana koncentracija laktata in H⁺ ionov vodita v pojav laktacidoze (22).

3.7 Dejavniki tveganja za pojav laktacidoze

Tveganje za pojav laktacidoze se poveča v primeru sočasno prisotnih obolenj, ki povečajo nastajanje laktata v telesu ali zmanjšajo hitrost razgradnje oziroma izločanja laktata iz telesa. Tako med dejavnike tveganja za pojav laktacidoze uvrščamo motnje v delovanju ledvic, jeter, pljuč ter srca in ožilja. Med dejavnike tveganja prištevamo tudi samo sladkorno bolezen, rakava obolenja ter sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti ter nekatere genetske motnje. Na pojav laktacidoze lahko vplivajo tudi srčno popuščanje, sepsa, šok, akutna zastrupitev z alkoholom ter alkoholizem. Dodatna pazljivost je potrebna ob sočasni terapiji z antihipertenzivi, diuretiki ali nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami, ki lahko vplivajo na ledvično funkcijo (23).



4 OBRAVNAVA BOLNIKA Z LAKTACIDOZO

Na podlagi izmerjenih laboratorijskih vrednosti vidimo, da je bila pri bolnici prisotna huda oblika laktacidoze (pH krvi 6,9 in koncentracija laktata 14,7 mmol/L). Poleg tega je bila pri bolnici prisotna tudi akutna ledvična odpoved (koncentracija kreatinina 840 $\mu\text{mol/L}$).

Za preživetje bolnikov z laktacidozo je ključnega pomena čim hitrejši pričetek zdravljenja. Ključno pri zdravljenju laktacidoze kot posledice uporabe metformina je njegovo povečanje izločanja iz telesa, preprečevanje acidoze in simptomatsko zdravljenje sočasnih obolenj.

Pri bolnici so na oddelku nujne medicinske pomoči nemudoma uvedli kontinuirano hemodializo in umetno ventilacijo. Po štirih urah je prišlo do občutnega izboljšanja acido-bazičnega ravnotežja, plazemska koncentracija laktata se je prepolovila. Po 48 urah kontinuirane hemofiltracije so izmerili sledeče laboratorijske vrednosti: pH krvi 7,39, $p\text{CO}_2$ 4,9 kPa, $p\text{O}_2$ 12,8 kPa, koncentracija hidrogenkarbonatnih ionov 20,1 mmol/L, primanjkljaj baz 3,9 mmol/L, plazemska koncentracija laktata 4,4 mmol/L ter plazemska koncentracija kreatinina 135 $\mu\text{mol/L}$.

30 dni po sprejemu je bila bolnica odpuščena iz bolnišnice. V tem času je popolnoma okrevala. Ob odpustu iz bolnišnice so v terapijo namesto metformina uvedli inzulin.

5 POMEMBNO

Pojav laktacidoze ob zdravljenju z metforminom je redek, a življenjsko ogrožujoč neželeni učinek, ki zahteva urgentno obravnavo bolnika v enoti za nujno medicinsko pomoč. Zato je zelo pomembno, da magister farmacije bolnika, ki se zdravi z metforminom in navaja znake, kot so na primer letargija, slabost, bruhanje, epigastrična bolečina, mišični krči s prebavnimi motnjami, bolečine v trebuhu ter astenija, nemudoma napoti do zdravnika. Zavedati se je potrebno, da je laktacidoza zelo redek pojav, do katerega najpogosteje ne vodi zgolj uporaba metformina, temveč prisotnost sočasnih obolenj, ki bodisi zmanjšajo izločanje metformina iz telesa ali povzročajo hipoksijo.

6 LITERATURA

1. Papanas N, Maltezos E. Metformin: A Review of Its Use in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Clin Med Insights Ther* 2009; 1: 1367–1381.
2. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome* 2013; 5(1): 6.
3. Mrevlje F. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah: Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 z zdravili. <http://www.endodiabsi/dotAsset/7114.pdf>. Dostop: 14-08-2015.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2015; 38(1): 140–149.
5. Sibal L, Home PD. Management of type 2 diabetes: NICE guidelines. *Clinical medicine* 2009; 9(4): 353–357.
6. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2015. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2015; 21(1): 1–87.
7. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association* 2015; 33(2): 97–111.
8. Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes 2014-2015. <http://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/5ed214a6-4cff-490f-a283-bc8279fe3b2f.pdf>. Dostop: 14-08-2015.
9. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes care* 2008; 31(11): 2086–2091.
10. Skitek M. Najpogostejše laboratorijske preiskave in njihove orientacijske referenčne vrednosti v klinični praksi. <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/0a3bd1df2e66c9c75385ab17ed124de8.pdf>. Dostop: 14-08-2015.
11. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2011; 17(2): 1–53.
12. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *Jama* 2014; 312(24): 2668–2675.
13. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM et al. Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes—a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2001; 18(6): 483–488.
14. Sweileh WM. Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacy world & science : PWS* 2007; 29(6): 587–592.
15. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism* 2013; 39(3): 179–190.
16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2006; 29(8): 1963–1972.
17. Amiel SA, Dixon T, Mann R et al. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2008; 25(3): 245–254.