

Použití metforminu u nemocných léčených peritoneální dialýzou

Al-Hwiesh AK, Abdul-Rahman IS, El-Deen MA, et al. Metformin in peritoneal dialysis: a pilot experience. *Perit Dial Int* 2014;34:368–375.

Diabetes mellitus (DM) je celosvětově nejčastější příčinou chronického selhání ledvin. Přestože je DM spojen s vyšší morbiditou a mortalitou pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), pouze několik studií zkoumalo možnosti léčby DM v této skupině nemocných.

Jako lék volby při léčení DM 2. typu se doporučuje metformin. Jeho preskripce nemocným s chronickým selháním ledvin je spojena s obavami z nežádoucích účinků, zejména vzniku laktátové acidózy. Laktátová acidóza spojená s užíváním metforminu je vzácná komplikace, její incidence je odhadována na tři případy na 100 000 pacientů-roků. Nedávná analýza z Cochrane Library dospěla k závěru, že neexistují důkazy, které by dokládaly, že metformin je spojen s vyšším rizikem laktátové acidózy (Salpeter et al., 2010). Důkazy citované ve spojitosti se zvýšeným rizikem laktátové acidózy se odvíjejí zejména od kasuistik nebo hlášení o nežádoucím účinku léku úřadům sledujícím bezpečnost léčby (Lalau et al., 2001). Nedávná studie publikovaná v roce 2012 srovnávala účinnost metforminu a derivátů sulfonylurey a její závěry podporují doporučení užívat metformin jako lék první linie při DM 2. typu pro jeho pozitivní účinky na kardiovaskulární systém.

Další překážkou, která brání širšímu užití metforminu, je obava z hypoglykémie. Nedávno však bylo zjištěno (podle údajů z databáze pro praxi všeobecného lékařství ve Velké Británii), že riziko hypoglykémie u pacientů s CKD je větší při léčbě inzulinem než riziko komplikací v důsledku podání metforminu (Bodmer et al., 2008).

Údaje ohledně užívání metforminu u nemocných léčených peritoneální dialýzou jsou velmi omezené a prakticky v žádných studiích nebyla měřena koncentrace metforminu v plazmě ani v dialyzátu. Z pionýrských dob peritoneální dialýzy (PD) se datuje studie, že pomocí PD je možné „léčit“ laktátovou acidózu, protože laktát může kontinuálně přecházet do dialyzátu a být kontinuálně oddialyzován (Hayat, 1974). Lze tedy spekulovat, že PD může laktátové acidóze trvalým odstraňováním laktátu z organismu do dialyzátu předcházet.

Autoři připomínají metabolismus/farmakokinetiku metforminu: při rutinním dávkování 500–1 500 mg denně je po perorálním podání biologická dostupnost 50–60 %. Metformin není vázán na proteiny, a proto má velký distribuční objem, s maximální akumulací ve stěně tenkého střeva. Metformin není v organismu metabolizován a je rychle eliminován v nezměněné formě ledvinami (glomerulární filtrací a pravděpodobně i tubulární sekrecí). Porucha funkce ledvin vede ke zpomalení eliminace a k akumulaci metforminu v organismu, a tedy i ke zvýšení rizika laktátové acidózy.

S myšlenkou objasnit účinnost a bezpečnost metforminu u nemocných se selháním ledvin na automatické peritoneální dialýze byla provedena předkládaná studie. Zahrnovala 35 pacientů se selháním ledvin průměrného věku 54 (47–59) let léčených automatickou peritoneální dialýzou. Preskripce PD zahrnovala na noc 1,36 % a 2,28 % roztok s následným plněním na den 7,5 % icodextrinem, noční prodleva byla 9 hodin. Všichni pacienti užívali inzulin. Netrpěli žádným dalším onemocněním zvyšujícím riziko laktátové acidózy (srdeční selhání, věk nad 70 let, CHOPN, sepse, hepatopatie, užívání alkoholu). Metformin byl přidán v dávce 0,5–1 g denně, koncentrace metforminu v plazmě a dialyzátu byly měřeny při zahájení léčby metforminem a při ukončení studie. Laktát v séru byl měřen jednou týdně.

Výsledky: Při zahajování studie byl průměrný HbA_{1c} 6,8 %. Dále při zahájení studie byl anionový gap 11 mmol/l, při ukončení 12 mmol/l ($p < 0,05$), pH 7,33 vs. 7,34 ($p < 0,05$). Koncentrace metforminu v plazmě byla 2,57 mg/l a v dialyzátu 2,83 mg/l.

V průběhu studie se koncentrace HbA_{1c} ani glykémie neměnila, dávka inzulinu mohla být snížena a pokles spotřebovaných jednotek dosáhl statistické významnosti, stejně tak poklesl u účastníků studie body mass index z hodnoty 29,8 na 28,3, tedy na stejnou hladinu statistické významnosti jako pokles spotřeby inzulinu.

Průměrná dávka metforminu činila 0,84 g denně. U tří pacientů došlo k epizodě hypoglykémie, všechny tyto epizody byly zvládnuty konzervativně.

Zvýšená koncentrace laktátu (2–5 mmol/l) byla nalezena ve čtyřech vzorcích plazmy z celkem 525 měření (0,76 %), ale pacienti byli asymptomatictí. Žádný z pacientů neměl hodnotu laktátu vyšší než 5 mmol/l. Koncentrace metforminu v plazmě a dialyzátu spolu vzájemně nekorelovaly.

Autoři ukončili studii prohlášením, že metformin může být s opatrností podáván nemocným s DM 2. typu na automatické peritoneální dialýze. Současně však upozorňují, že studie nebyla dostatečně velká, aby prokázala bezpečnost tohoto postupu, a doporučují proto provedení velké prospektivní kontrolované studie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

Hlavním problémem při léčení metforminem je riziko laktátové acidózy, která je definována jako koncentrace laktátu > 5 mmol/l a $pH < 7,35$. Rozlišují se dva typy laktátové acidózy. Anaerobní je způsoben nadprodukcí laktátu ve snaze regenerovat ATP při chybění kyslíku, což bývá obvykle při srdečním selhání, sepsi a šoku. Aerobní typ je způsoben nedostatečným využitím laktátu zhoršeným odstraňováním oxidací nebo glukoneogenezí a tento typ se objevuje při onemocnění jater, diabetu, nádorovém onemocnění a intoxikaci alkoholem a metforminem. Kombinace obou těchto typů laktátové acidózy je možná.

Pragmatická horní terapeutická koncentrace metforminu je 5 mg/l (Lalau et al., 2011). Není pochyb o tom, že toxické koncentrace metforminu zapříčiňují laktátovou acidózu, která může být při hodnotách nad 50 mg/l fatální (Dell Aglio et al., 2009). Průvodním příznakem intoxikace metforminem je zvracení a průjem. Vzhledem k jeho dominantně renálnímu vylučování existují dvě situace, kdy může dojít k intoxikaci metforminem: akutní selhání ledvin nebo nedostatečná redukce dávky metforminu při chronickém selhání ledvin. Proto byl metformin při poruše funkce ledvin kontraindikován. Toto omezení bylo v posledních letech uvolněno, takže redukovaná dávka metforminu je povolena při clearance kreatininu $> 0,5$ ml/s.

Medicínskými výhodami metforminu je, že zvyšuje citlivost tkání na inzulin, snižuje vstřebávání glukózy ze střeva, snižuje jaterní glukoneogenezi a vede ke snížení tělesné hmotnosti a to vše je u pacientů s DM 2. typu velmi žádoucí. K dalším výhodám patří snížení krevního tlaku, lipidů, inhibitoru aktivátoru plasminogenu, inzulinu a zvýšení fibrinolytické aktivity. Hypoglykémie je komplikací spíše výjimečnou, na rozdíl od derivátů sulfonylurey. Navíc metformin významně snižuje riziko mortality a infarktu myokardu u obézních bez CKD, nezávisle na kontrole glykémie. Proto je metformin lékem první volby u obézních nemocných s DM 2. typu.

V minulosti byl metformin kontraindikován u nemocných se srdečním selháním. Metaanalýza provedených studií však prokázala významně snížené riziko úmrtí a hospitalizace při léčbě metforminem, bez rizika vzniku laktátové acidózy (Eurich et al., 2007). Podání metforminu při srdečním selhání je nyní tak rozšířené, že existuje názor, že randomizovaná kontrolovaná studie už není v současné době možná (Eurich et al., 2009).

Neočekávaným nálezem jsou výsledky Cochranovy analýzy 347 kontrolovaných studií zahrnujících 70 490 paciento-roků při léčbě metforminem – nebyly odhaleny žádné případy laktátové acidózy ani signifikantní změny plazmatické koncentrace laktátu.

Otázkou je, zda – obdobně jako v případě srdečního selhání – nastává čas přehodnotit kontraindikaci metforminu při CKD? Není žádný důvod domnívat se, že výhody z hlediska kardiovaskulárního systému prokázané u jinak zdravých diabetiků (a osob se srdečním selháním) by se nenašly u pacientů s CKD, u nichž je riziko kardiovaskulárního onemocnění velmi zvýšeno. Hlavním úskalím podání metforminu pacientům s CKD je riziko předávkování a intoxikace. Proto byly nedávno publikovány směrnice pro dávkování metforminu při CKD, které vztahují maximální denní dávku ke clearance kreatininu (Duong et al., 2013). Eventuální preskripce metforminu při CKD stupně 4–5 je off-label. Pacienti s clearance kreatininu < 45 ml/min by měli přerušit užívání metforminu před podáním kontrastní látky a po něm (vždy na 48 h), aby se riziko akutního selhání ledvin nezvyšovalo. Kontraindikace metforminu pro graviditu a hepatopatii zůstává.

Zdá se, že randomizovaná kontrolovaná studie metforminu při CKD je indikována.

Literatura

- 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;31:2086–2091.
- Dell Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2009;54:818–823.
- Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, et al. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 DM: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:373–384.
- Eurich DG, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *Br Med J* 2007;335:497.
- Eurich DT, Tsuyuki RT, Majumdar SR, et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. *Trials* 2009;10:12.
- Hayat JC. The treatment of lactic acidosis in the diabetic patient by peritoneal dialysis using sodium acetate: a report of two cases. *Diaetologie* 1974;10:485–487.
- Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis and metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab* 2001;3:195–201.
- Lalau JD, Lemaire-Hurtel AS, Lacroix C. Establishment of a database of metformin plasma concentrations and erythrocyte levels in normal and emergency situations. *Clin Drug Investig* 2011;31:435–438.
- Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. Comparative effectiveness of sulfonyleurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157:601–610.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GE, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002967.