

## Léčba metforminem z pohledu nefrologa

MUDr. Jan Vachek<sup>1,2</sup>; MUDr. Kateřina Oulehle<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> *Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze*

<sup>2</sup> *Interní oddělení Klatovské nemocnice, a.s.*

<sup>3</sup> *ordinace praktické lékařky, Klatovy*

Metformin je doporučován jako lék první linie k farmakoterapii diabetu 2. typu. Jde o léčivo s dobrým antihyperglykemickým účinkem vedoucím mimo jiné ke snížení rezistence na inzulín. Další výhodou je nízká cena, dlouhá zkušenost, velmi dobrá tolerance u většiny nemocných – zvláště po zavedení forem s prodlouženým uvolňováním, rovněž jsou diskutovány další potenciální přínosy (např. protinádorový účinek). Významné je i to, že metformin v monoterapii nevede k riziku hypoglykemie.

V současnosti jde o jediného zástupce biguanidů, ostatní léky z této lékové skupiny se přestaly používat pro zvýšené riziko laktátové acidózy. Přestože se občas setkáváme s laktátovou acidózou i při terapii metforminem (tzv. MALA – metformin-associated lactic acidosis), jde o vzácnou situaci, jíž se dá předejít správnou indikací metforminu a dodržení bezpečnostních opatření. Riziko podávání metforminu nemocným s chronickým onemocněním ledvin se přehodnocuje, ještě recentně byl metformin považován za kontraindikovaný v případě odhadované glomerulární filtrace (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1 ml/s), aktuálně se považuje pokračování v terapii metforminem za možné až do eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Je tedy možné pokračovat v léčbě až na hranici stadia CKD G4. Výsledky této praxe, zakotvené již v doporučeních nefrologických a diabetologických společností, byly podpořeny již více výzkumy. Například podle velké nedávné retrospektivní analýzy provedené v USA se nepodařilo prokázat žádnou signifikantní asociaci mezi terapií metforminem a laktátovou acidózou u nemocných s eGFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. V kohortě autorů Lazarus a spol. bylo zahrnuto více než 75 000 nemocných s věkovým průměrem 60,4 roku, z toho 51 % žen. Během téměř šestiletého sledování bylo zaznamenáno 2 335 hospitalizací, což nepředstavovalo nárůst vůči kontrolní skupině nemocných léčených jinými farmakologickými prostředky (deriváty sulfonylurey, inzulinem). Ani podle údajů z databáze Cochrane (2006) není při terapii metforminem zvýšeno riziko oproti antidiabetické léčbě vedené jinými prostředky.

Nejvyšší riziko laktátové acidózy bylo při poklesu eGFR na hodnotu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Jako mnohem významnější než aktuální odhadovaná funkce ledvin se

zdá dodržení dalších bezpečnostních opatření: správně identifikovat pacienty, kteří jsou ve vyšším riziku laktátové acidózy (jakékoli stavy predisponující k akumulaci laktátu, např. chronická hypoxie při chronickém srdečním nebo respiračním selhání, nádorová onemocnění).

Dále je třeba nemocného poučit, aby přestal užívat metformin v případě horečnatých infektů, exacerbace chronického zánětu, před zvýšenou tělesnou námahou (např. před sportovními akcemi jako delší běh, cyklistický závod) nebo třeba i před plánovaným alkoholickým excesem.

Riziko představuje i dehydratace a opatrnosti je třeba, pokud je zahajováno podávání jiné medikace, např. diuretik nebo gliflozinů nebo je aplikována kontrastní látka při CT nebo např. koronární angiografii. Z nefrologického hlediska je nutné upozornit na dobře známé riziko průjmu v prvních dnech léčby, který vede k přerušení terapie části nemocných. Tomu se dá mnohdy předejít podáváním formy s prodlouženým uvolňováním (XR), přičemž by nemocný měl být upozorněn na možnost pasáže tabletové matrix zažívacím traktem. Další možností, tentokrát off-label, je podávání přípravku s uhličitánem vápenatým (calcium carbonicum) nebo kombinovaného přípravku s vápníkem a vitamínem D po několik prvních dní terapie metforminem. Jde zároveň o postup využívaný infektionisty k léčbě průjmu různé etiologie, protože calcium carbonicum vede k zahuštění střevního obsahu. S výhodou je tedy možné tento postup aplikovat při zahájení léčby metforminem, není zde žádné riziko, samozřejmě s výjimkou známé hyperkalcemie.

Jsou však k dispozici nové poznatky týkající se dalších bezpečnostních aspektů metforminu, které jsou nezávislé na funkci ledvin. Jde o riziko centrální a periferní neuropatie, které u nemocných s diabetem někdy vede k mylné diagnóze „diabetická neuropatie“ a k zahájení podávání vitaminů skupiny B, v horším případě antiepileptik typu gabapentinu nebo pregabalínu se všemi důsledky (somnolence, útlum, zvýšené riziko dopravní nehody).

Podkladem tohoto neurotoxického účinku metforminu je deficit vitamínu B<sub>12</sub>, který je pozorován již po několika měsících léčby u řady nemocných, pokud je na tuto možnost pomýšleno. Lze tedy doporučit starou neurologie-

kou poučku, podle níž je vhodné při jakýchkoli nejasných neurologických symptomech (v tomto případě parestezie, kognitivní dysfunkce) vyšetřit koncentraci vitamínu B<sub>12</sub>.

Vitamin B<sub>12</sub> se velmi špatně vstřebává po perorálním podání (cca 1 %), proto je nutné v případě deficitu zahájit i.m. aplikaci formou injekcí s cyanokobalaminem.

Podkladem popsaného jevu není přímý neurotoxický účinek, ale nepříznivý vliv metforminu na resorpci vitamínu B<sub>12</sub>.

Metformin je stále častěji předepisován i praktickými lékaři. Je nutné upozornit na nutnost provádění ročních kontrol renálních funkcí, a to nejen pomocí stanovení

sérové koncentrace kreatininu, ale i odhadu glomerulární filtrace některým z preferovaných vzorců (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI], Lund-Malmö) atd.

Závěrem lze konstatovat, že metformin představuje nadále první volbu při terapii diabetu 2. typu a že aktuální doporučení zahrnují rozšíření indikací i na stadia chronického onemocnění ledvin CKD G3a a G3b, při dalším poklesu renálních funkcí je již podávání metforminu spojeno s vyšším rizikem laktátové acidózy. Jako nejvýznamnější z hlediska prevence této komplikace se zdají další bezpečnostní opatření a podrobné poučení pacienta.

---

### LITERATURA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 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;35:1364–1379.
2. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
3. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221–228.