

Рядък случай на екстремна метформин-асоцирана лактат ацидоза при COVID-19 реконвалесцентна пациентка със смесена медикаментозна интоксикация

Владимир Божилов^{1,2}, Михаил Мазнев^{1,2},
Светлан Дерменджиев^{1,2}

¹ Секция по Професионални заболявания и токсикология,
Втора катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

² Клиника по Клинична токсикология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

Резюме

Представяме рядък случай на тежка смесена медикаментозна интоксикация с цел суицид при полиморбидна COVID-19 реконвалесцентна болна с метформин-асоцирана лактат ацидоза (MALA), клинично проявена с шок, остра бъбречна недостатъчност и епизоди на хипогликемия. Приложи се комплексно детоксично-депурационно лечение с екстракорпорално очистване и инфузивна терапия до пълно обратно развитие на остро проявените синдроми в рамките на 36 часа. Случаят е необичаен за клиничната практика, предвид асоциацията между два рядко срещани синдрома-комплекса – метформин-индуцирана лактат ацидоза (MILA) и MALA – и критериите за ранно предприемане на агресивна инвазивна терапия при такива болни.

Ключови думи: метформин-асоцирана лактат ацидоза, медикаментозна интоксикация, COVID-19 реконвалесценция

Rare case of extreme metformin-associated lactic acidosis in a COVID-19 reconvalescent patient with mixed drug overdose

Vladimir Bozhilov^{1,2}, Mihail Maznev^{1,2}, Svetlan Dermendzhiev^{1,2}

¹ Section of Professional Diseases and Toxicology, Second Department of Internal Diseases Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv
² Clinic of Clinical Toxicology, University Hospital “St. George”, Plovdiv

Abstract

We present a rare case of severe mixed drug overdose as a suicide attempt in a polymorbid COVID-19 reconvalescent patient manifested with metformin-associated lactic acidosis (MALA), complicated with shock, acute kidney injury and episodes of hypoglycemia. We used a complex decontamination – detoxication approach with extracorporeal detoxication and ICU treatment with favorable outcome, complete resolution of the symptoms and full recovery within 36 hours. This case is unusual in the common clinical practice because of the association of two rare clinical syndromes – metformin-induced lactic acidosis (MILA) and MALA – and the criteria that have been applied for early aggressive invasive therapy in such patients.

Keywords: metformin-associated lactic acidosis, drug overdose, COVID-19 reconvalescence

Кореспонденция:

Д-р Владимир Божилов
e-mail: vladimir.bozhilov@gmail.com

Correspondence:

Dr. Vladimir Bozhilov, MD
e-mail: vladimir.bozhilov@gmail.com

Въведение

Представяне на клиничния случай

Преморбидна анамнеза

Пациентка на 84 години с прекарана COVID-19 инфекция през месец февруари 2021 г., наложила хоспитализация с цел лечение на респираторен синдром. Анамнеза за артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, поставен кардио-стимулатор по повод тахи/бради синдром, захарен диабет тип 2, азотемия по тип на хронична бъбречна недостатъчност до 180 $\mu\text{mol/l}$ по документални данни. След изписването е в изолация в дома си.

В деня след изтичане на постановената от РЗИ карантина, около 18:00 ч., е посетена от близките си в дома ѝ. Заварена неконтактна, в безпомощно състояние. Намерени опаковки от медикаменти с много липсващи таблетки. Вероятно около 6 часа преди това (12:00 ч.), когато последно се е чула с тях, е приела еднократно седмичната си терапия, приготвяна от близките ѝ, а именно: метформин 1000 мг 14 таблетки, бисопролол 5 мг 28 таблетки, амлодипин 5 мг 14 таблетки, дигоксин липсващи 7 таблетки, ACE-инхибитор и диуретик.

С екип на спешна помощ е транспортирана в спешно-приемно отделение (СПО) на УМБАЛ „Св. Георги“, където е в шоково състояние с тежка артериална хипотония със систолно артериално налягане (САН) 60-70 мм, наложила включване на кардиоинотропна медикация. Първоначалното впечатление за превалиране на дигиталисова интоксикация в клиниката е наложило забавяне на престоя в СПО до получаване на резултата от плазмени дигоксинови нива, които са под cut-off на терапевтичните, и такава интоксикация е отхвърлена. При инициалния кръвно-газов анализ (Таблица 1 и Фигура 1) пациентката вече е с тежко изразена метаболитна ацидоза, лактат 5 mmol/l , но с адекватна оксигенация, поради което преценката на гежурен анестезиолог реаниматор е била, че не се налага апаратна вентилация и пациентката е насочена в интензивното отделение на Клиниката по клинична токсикология, където тя постъпва след 6 часа престой в СПО (> 13 часа след вероятния час на приема на медикаментите).

Физикален статус и основни синдроми / терапевтични проблеми при приемането

Пациентката постъпва дълбоко сомнолентна, реагираща вяло на болка и силно повикване (GCS-12-13). Дихателните пътища се представят проходими, дишането е ефективно, но изразено по Кусмаул тип, поддържа адекватна сатурация с минимален кислороден съпорт до около 4-5 л на фона на продължаваща инотропна поддръжка с инфузия на допамин. Пациентката е умерено тахикардична с честота 110-115 / мин, единични мономорфни камерни екстрасистоли на фона

на ФА ритъм на монитор, без данни за миокардна исхемия от ЕКГ-записа, но стойностите на САН са около 70-80 мм.

От поставения в СПО уретрален катетър – без измерима диуреза за последните 6 часа, въпреки интравенозната реанимация и допаминовата инфузия. От неврологичния преглед в СПО не се установяват данни за остра отпадна / огнищна симптоматика. Липсват данни за наранявания и видими травми.

От направените изследвания и физикален статус се очертаха няколко водещи тежки синдрома (Таблица 1 и Фигура 1): шок със смесена генеза (кардиотоксичен ефект на приетите медикаменти); остра / обострена тежка бъбречна недостатъчност с анурия и креатинин до 400 mmol/l ; тежка / ексцесивна метаболитна ацидоза с pH 7.04, BE – 24 при адекватна оксигенация; като допълнително усложнение – ранен епизод на хипогликемия 1.8 mmol/l .

Терапевтично поведение и ход на заболяването

Поради давността (> 13 часа) от приема на медикаментите, разгърнатата клинична картина, нарушенията в съзнанието с риск от аспирация и пренебрежимо малкия очакван ефект върху плазмената бионаличност при извършване на стомашна промивка, такава не бе извършена, което е и съобразено със стандартите и препоръките на гобрата медицинска практика, утвърдени от европейската и световната асоциация по токсикология [1].

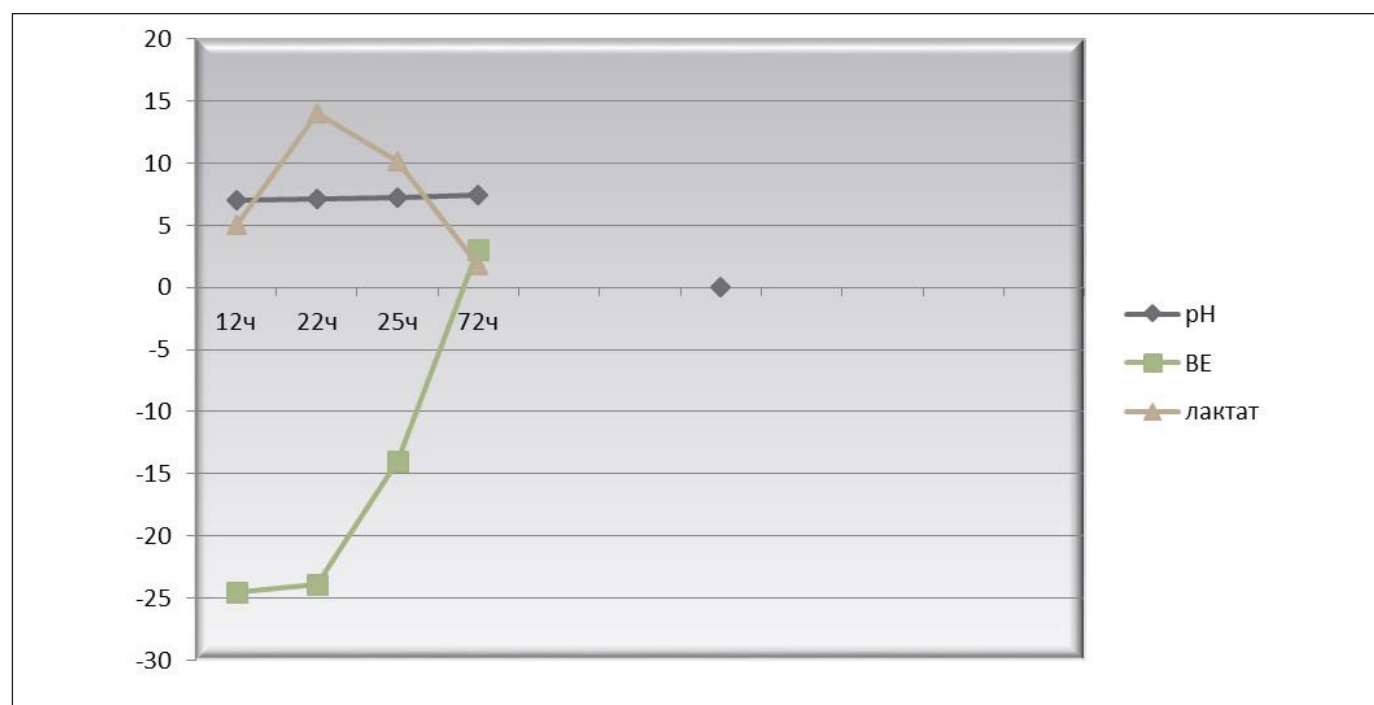
Хипогликемията се овладя стандартно, до постигане на преморбидни нива, без да се отрази на количествените промени в съзнанието на болната. Продължи се интравенозната реанимация, увеличи се скоростта на допаминовата инфузия до 10-15-17 mcg/kg/min . Опитът за корекция на ацидозата с бикарбонат в доза 100+100 mmol интравенозно нямаха ефект върху ацидозата.

След консултация с нефролог и хемодиализатор се обсъди и прие извършване на хемодиализа с оглед диализабилността на метформина и нуждата от остра корекция на метаболитните нарушения. Поставен бе ЦВК (десен феморален достъп) и се започна хемодиализа, на фона на увеличена допаминова поддръжка, която продължи 3 часа, при което болната остана хемодинамично стабилна, но с повторен епизод на хипогликемия непосредствено след процедурата, който бе навременно коригиран.

Контролният КГА показва начално сигнификантно подобрение на метаболитната ацидоза до pH 7.19, при нива на лактат 10.16 mmol/l , болната възстанови бъбречна функция с полиурична фаза в следващите 24-36 часа и адекватна диуреза и снижаване на креатининовите нива до преморбидните на 72 часа. Болната възстанови съзнание, при което бе възможно да се снее вече адекватна анамнеза за начина на суицидния опит и да се осъществи консултация с психиатър.

Таблица 1. Динамика в стойностите на клинично значимите кръвни маркери

Основни показатели	При прием (+12 часа от интоксикацията)	Преди хемодиализа (+22 часа от интоксикацията)	След хемодиализа (+25 часа от интоксикацията)	При изписване (+72 часа от интоксикацията)
pH	7.04	7.08	7.19	7.43
pO2 (mm)	78	85	84	76
pCO2 (mm)	15	18	30	45
BE	-24.5	-23.9	-14	+3
HCO3 (mmol/l)	4.4	7.4	13	26
Лактат (mmol/l)	5	14	10.16	1.8
Кръвна захар (mmol/l)	7.4	1.8	4.4	9.4
Креатинин (mmol/l)	280	430	350	181



Фигура 1. Корелация във времето на стойностите на pH, лактат и BE

Забележка: 12 часа – времето от интоксикацията до хоспитализацията; 22-25 часа – начало и край на хемодиализа; 72 часа – дехоспитализация след времето на инцидента.

Болната бе изписана на 72 часа от приемането хемодинамично стабилна, с коригирани напълно метаболитни нарушения и препоръка за наблюдение от психиатър амбулаторно, както и от специалисти по основните ѝ придружаващи заболявания (Таблица 1 и Фигура 1).

Обсъждане

Метформинът е перорален противодиабетичен препарат от групата на бигванидините, навлязъл в масова употреба след 1995 г. и понастоящем широко използван в света като лекарство на първа линия за лечение на захарен

диабет тип 2 при възрастни [2-3], в много страни е в топ 10 на най-често предписваните медикаменти (до 1.5% от всички предписани в Италия например, 7-мо място в САЩ) [2,4].

Механизмът му на действие е полиморфен, но най-лесно може да се обобщи с намаляване на чернодробната глюконеогенеза, увеличаване на периферната инсулинова чувствителност, а чрез ефекта му върху GDF15 – намаляване на апетита и калорийния прием. Той рядко води до хипогликемия, но основният му, потенциално застрашаващ страничен ефект, който сме разгледали в настоящето изложение на клиничен случай, е рискът от лактат ацидоза [5-6].

Тя е вероятно често настъпващ, но много рядко докладван неблагоприятен лекарствен ефект – около 5-9/100 000 пациент/години [2]. Докладваните и описани в литература случаи на тежки метформинови интоксикации все още са рядкост и обикновено се срещат при ретроспективни проучвания в големи центрове по интензивна терапия, където тези пациенти често попадат с начална суспекция за сепсис или друг форми на шок. При използването на различни оценъчни / прогностични скали, обхващащи критерии като възраст, преморбидна бъбречна функция, наличие на алкохолна болест, шоково състояние, прогнозираната смъртност варира между 30-55%, но при правилно и навременно лечение в интензивни отделения реалната спада до около 17% [7].

Токсичните ефекти на метформина се обуславят от блокирането на митохондриалните транспортер протеин (комплекс I) в каскадата на окислителното фосфорилиране с нарушение на митохондриалния метаболизъм, натрупване на NADH, инхибиране на цикъла на Кребс и свръхпроизводство на лактат в черния дроб и мускулите при намален лактатен клирънс [8-10].

Токсикинетично, метформинът има ниско молекулно тегло, пренебрежимо малък процент на свързване с плазмените протеини при сравнително висок обем на разпределение с плазмена бионаличност при орален прием 30-60% и плазмен полуживот 4.5-9 часа. Излъчва се неметаболизиран 90% през бъбреците, което обуславя и основния рисков фактор за акумулиране до токсични нива – нарушен бъбречен клирънс и / или бъбречна хиперфузия [2,8].

Двата основни синдрома, свързани с потенциалната метформинова токсичност с основно проявление лактат ацидоза, са т.н. метформин-индуцирана лактат ацидоза (MILA) и MALA. При MILA обикновено се касае за състояние, при което метформиновата свръх доза, обикновено > 20 г, се приема като единствената причина за развитие на лактат ацидоза и други фактори в анамнеза / клиниката не се установяват [11-12].

MALA от своя страна включва развитие или усложнение на вече настъпила на тежка, клинично значима лактат ацидоза, при анамнеза за свръх или терапевтичен прием на метформин и следните съпътстващи и често значително усложняващи и потенциращи се един друг патологични фактори по реда на клиничната им значимост [11-12]: шок от всякаква етиология – септичен, кардиогенен (в случая с нашата пациентка – кардиотоксичен шок поради ексцесивния прием на бетаблокери и антихипертензивни); чернодробна недостатъчност; бъбречна недостатъчност.

В случая на описаната от пациентка клиничната картина се владееше от прогресираща хемодинамична нестабилност, с необходимост от покачващи се дози катехоламини и нарушения, количествени, в съзнанието, като пациентката

не бе в състояние да съобщи или потвърди другите типични начални симптоми на метформинова интоксикация, а именно главоболие, абдоминални болки, повръщане [4,8].

Подлежащата азотемия до 180 ммол/л, описана в болничната документация от последното пролежаване по повод COVID-19 инфекция, беше теренът, на който се разгърна до степен на анурия бъбречна недостатъчност, допълнително влошена и от глобалната хиперфузия по типа на кардиогенен шок поради кардиотоксичното въздействие на другите медикаменти. Сам по себе си последният е свързан с прогресивно натрупване на лактат поради грастично нарушение в тъканния метаболизъм, което при конкретната пациентка е причината за развитие на тежка, екстремна ацидоза в рамките на 12 часа от приема на медикаменти. Препоръчаната в литературата терапия включва стомашно очистване с доза активен въглен при пациенти в съзнание и до 1 час от приема на токсичната доза метформин, за което пациентката не бе показана [1].

Поддържащата терапия с интравенозни течности и катехоламини, която също е в основата на международните препоръки, бе започната още в спешното отделение, при постепенна тенденция за резистентност към катехоламини. Най-дискутабилните моменти в подхода към терапия на MILA / MALA са два – приложението на бикарбонат и индикациите за провеждане на хемодиализно лечение [11-12].

Натриев бикарбонат – емпирично се препоръчва и прилага почти повсеместно, особено при пациенти с ексцесивна ацидоза и непосредствен риск от кардиак арест. Бикарбонатът увеличава клетъчната абсорбция на метформин, стимулирала гликолизата и продукцията на лактат и така парадоксално влошава лактат ацидозата, затова много препоръки включват приложението му при екстремно ниски нива на бикарбонат, например < 5 mmol/l [6,13-14].

Абсолютните индикации за включване на хемодиализа, за препоръчване с използване на бикарбонатен буфер са [2,8,12]: концентрация на лактат > 20 mmol/l; pH < 7; стандартната поддържаща терапия не е ефективна. Разширените индикации за включване на хемодиализа са: лактат 15-20 mmol/l; pH 7.0-7.

Съпътстващите състояния, които увеличават обхвата на индикациите за извършване на хемодиализа са [2,12]: съпътстваща бъбречна недостатъчност; шок; намалено ниво на съзнание; чернодробна недостатъчност.

При описаната пациентка бяха налични всички индикации за провеждане на хемодиализа с изключение на отсъстващата чернодробна недостатъчност, и въпреки многобройните лоши прогностични фактори проведеното лечение потвърди правилото за липса на корелация между лошата първоначална прогноза и реалния благоприятен изход при тези пациенти,

но при условие разбира се, че е започната навременна и достатъчно интензивна / агресивна терапия.

Заклучение

Броят на приемащите метформин пациенти непрекъснато нараства. Този факт се свързва както с епидемиологията на инсулинонезависим захарен диабет, така и с приема на препарата като хронична терапия при редица други заболявания. Поради непознаване или negliжиране на страничните му ефекти, както и поради регистрираната малка честота на настъпване на нежелани лекарствени реакции, рискът от възникване на сериозни, животозастрашаващи метаболитни нарушения, като в описания по-горе случай, е голям. Този риск следва да се подозира при всички пациенти в напреднала възраст, предлежащо нарушение в бъбречната функция, както и едновременната употреба на друг медикаменти, които могат да индуцират или влошат до степен на клинично значима интоксикация симптомите на метформиново предозиране.

Въпреки наличните рискове в подобни състояния, ранното, дори агресивно включване на екстракорпорално очистване се явява животоспасяващ метод на детоксикация. Пациентите с описаната патология следва да се насочват своевременно към специализирани центрове по токсикология с възможност за извършване на хемодиализа. Този подход би допринесъл за благоприятния изход при подобен тип интоксикации и намаляване риска от фатален край.

Библиография

1. Benson BE, Hoppi K, Troutman WG, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Mar;51(3):140-6.

- 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 Jun;35(6):1364-79.
- Wang GS, Hoyte C. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med*. 2019 Nov-Dec;34(11-12):863-876.
- Bellefroid C, Goffin P, Guntz J, et al. Metformin-Induced Lactic Acidosis: A Question of Time. *Case Rep Crit Care*. 2020 Oct 21;2020:6962591.
- Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, et al. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2191-6.
- Schwetz V, Eisner F, Schilcher G, Eet al. Combined metformin-associated lactic acidosis and euglycemic ketoacidosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Sep;129(17-18):646-649.
- Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*. 2015 Aug;43(8):1716-30.
- Orban JC, Fontaine E, Ichai C. Metformin overdose: time to move on. *Crit Care*. 2012 Oct 25;16(5):164.
- Chiew AL, Wright DFB, Dobos NM, et al. 'Massive' metformin overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Dec;84(12):2923-2927.
- Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014 Jun 26;510(7506):542-6.
- Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014 Dec 2;20(6):953-66.
- Bosse G. Chapter 53. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 10th Edition, p. 729.
- Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, et al. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1502-1512.
- Moioli A, Maresca B, Manzione A, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol*. 2016 Dec;29(6):783-789.