

Örömmel adjuk közre a Magyar Nephrologiai Társaság (MANET) összefoglalását a metformin beszűkült veseműködés esetén történő alkalmazásáról. Hangsúlyozottan összefoglalást és nem állásfoglalást teszünk közzé. E kérdés jelenleg intenzív irodalmi vita tárgya, az alkalmazás rugalmasabbá tételével kapcsolatos támogató és ellenző vélemények egyaránt napvilágot láttak, egységes állásponttól azonban még korántsem beszélhetünk. Fel kell hívnunk a figyelmet arra, hogy valamely gyógyszer gyakorlati alkalmazásának mindenkor a hatályos törzskönyvi előírások figyelembevételével kell történnie, s ezt kell szem előtt tartanunk a metformin esetében is. – a szerkesztőség

Összefoglaló a metformin vesebetegségben való alkalmazásáról

Mátyus János dr., MANET Klinikai Nephrologiai Bizottság

Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége

DIABETOLOGIA HUNGARICA 20 (Nº3) 203–205. 2012. szeptember

Rövidítések

ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor; **ARB:** angiotenzinreceptor-blokkoló; **CKD:** idült vesebetegség; **CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; **eGFR:** számított glomerulus filtrációs ráta; **GFR:** glomerulus filtrációs ráta; **MANET:** Magyar Nephrologiai Társaság; **MDRD:** modification of diet in renal disease; **NSAID:** nem-szteroid gyulladásgátló szer; **T2DM:** 2-es típusú diabetes mellitus

Már több mint 10 éve erős bizonyíték van a kezünkben arra, hogy a metformin jelentősen csökkenti a 2 típusú diabetezzel (T2DM) kapcsolatos szövődményeket és halálozást, a cardiovascularis mortalitást és morbiditást.¹ Előnyösen befolyásolja a vérnyomást, a lipid- és CRP-szintet, a fibrinolysist, az endothelfunkciót, nem növeli a testsúlyt.^{2,3} A metformin valamennyi orális antidiabeticummal és inzulinnal kombinálható, ezáltal azok adagja csökkenthető.⁴ Olcsó szer, amely önmagában nem okoz hypoglykaemiát. Mindezen adatok miatt a nemzetközi és hazai, diabetes kezelésével kapcsolatos ajánlások a metformint a T2DM elsőként választandó szernek javasolják.^{5,6,7}

Alkalmazását a dózisztitrálással kivédhető gastrointestinalis mellékhatásokon túl néhány ellen-

javallat korlátozza, amelyek közül kiemelendő a beszűkült vesefunkció. A gyógyszer alkalmazási előirata szerint adása ellenjavallt 60 ml/perc alatti creatinin clearance, illetve emelkedett szérumkreatinin-szint (USA-ban férfiakban >133 $\mu\text{mol/l}$, nőkben >124 $\mu\text{mol/l}$) esetén, a hazai előiratokban legtöbbször csak a creatinin clearance szerepel.^{8,9} Több nemzetközi ajánlás már megengedhetőnek tartja csökkentett adagú alkalmazását mérsékelt beszűkült,¹⁰ stabil vesefunkció esetén,^{6,11} ezt azonban az érvényes hazai ajánlás és a gyógyszerelőírát még nem teszi lehetővé.⁷

A számított glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) automatikus laboratóriumi közlésének bevezetésével az elmúlt években hazánkban is könnyen felismerhetővé vált az addig észre nem vett mérsékelt veseelégtelenség.¹²

Az összefoglaló célja

Összefoglalónk célja a külföldi terápiás gyakorlatkal kapcsolatos új ismeretek összegzése a beszűkült vesefunkciójú, 2-es típusú cukorbeteg metforminkezelésével kapcsolatban.

Az összefoglaló kapcsolata a hazai és a nemzetközi ajánlásokkal

Az összefoglalás érinti a Magyar Diabetes Társaság 2011-ben elfogadott ajánlását. A Magyar Diabetes Társaság irányelvében a 60 ml/perc/1,73m² alatti GFR-érték, ill. szérumkreatinin vonatkozásában a 130 μmol/l (férfi) és 110 μmol/l (nő) feletti szerepel.⁷ A vesefunkció vizsgálatára a MANET és a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság ajánlása szerint a GFR számítása javasolt.¹² Az ajánlás tervezett megújítása az MDRD egyetlen helyett a CKD-EPI képlettel történő GFR-számítást javasolja, amely a 60 ml/perc/1,73m² körüli és feletti tartományban pontosabb becslést adja a GFR-nek.¹³

Összefoglalónk kidolgozásakor szisztematikusan áttekintettük a kapcsolódó irodalmat, és megfogalmazásában az angol NICE 87,⁶ valamint a Kanadai Nephrologiai Társaság ajánlására¹¹ támaszkodtunk. A MANET már korábbi ajánlásában javasolta a metformin kihagyását a kontrasztanyag vizsgálatok előtt, amelyet továbbra is érvényesnek tartunk.¹⁴

Összefoglalás a figyelembe vett két ajánlás alapján

Metforminkezelés elkezdése előtt, valamint alatta a vesefunkció rendszeres ellenőrzése szükséges a számított GFR (eGFR) vizsgálatával. (A szintű)

Metformin javasolható 2-es típusú cukorbetegségben egyidejű idült vesebetegség esetén is, amennyiben a vesefunkció nem súlyosan beszűkült (eGFR >30 ml/perc/1,73 m²) és stabil (az elmúlt 3 hónapban nem romlott). (B szintű)

Beszűkült vesefunkció (eGFR < 90 ml/perc/1,73 m²) esetén a metformin adagját az eGFR-nek megfelelően csökkenteni kell. Amennyiben a GFR 30

ml/perc/1,73m² alá csökken, a kezelés abbahagyása javasolt. (B szintű)

Metformin kihagyása szükséges a vesefunkció gyors romlásakor, ill. arra hajlamosító állapotokban (pl. láz, hányás, hasmenés) és az akut veseelégtelenség veszélyével járó beavatkozások előtt (kontrasztanyag adása, műtétek). Fokozott figyelem szükséges erőteljes diuretikus kezelés, ACEI/ARB, ill. NSAID alkalmazásakor. (C szintű)

A csökkent vesefunkció mellett történő metformin alkalmazásakor a beteg figyelmét nyomatékosan fel kell hívni, hogy a fenti körülmények között a kezelés szüneteltetése szükséges. (C szintű)

Súlyos hypoxiás állapotokban (szív- vagy légzési elégtelenség, septicus/vérzéses shock, májelégtelenség) a laktát-acidosis kialakulásának veszélye önmagában is nagy, ilyenkor a metformin azonnali kihagyása vesefunkciótól függetlenül indokolt. (C szintű)

Indoklás

A metformin veseelégtelenségben való ellenjavallatát elsősorban a jelentős halálozással járó laktát-acidosisról való félelem indokolta. Mivel a készítmény teljes mértékben a vesén át ürül (glomeruláris filtrációval, ill. részben tubuláris szekrécióval), veseelégtelenségben kumulálódhat. Emiatt megnőhet a mellékhatások, így a laktát-acidosis veszélye is.

A korábban alkalmazott phenforminnal szemben az újabb bigunaidszármazék metformin esetében azonban a szer bevezetését követően nem találtak direkt összefüggést a plazmametformin-koncentráció és a laktát-acidosis kialakulása, ill. a laktátszint között.¹⁵ A metforminszedés mellett jelentkező laktát-acidosisal kapcsolatos esetismertetések áttekintése alapján már 10 éve felvetették, hogy a súlyos mellékhatás kiváltásáért legfeljebb részben okolható a metformin, hiszen azok legtöbbször súlyos társbetegség egyidejű felléptekor jelentkeztek.¹⁶ A Cochrane adatbázis 2006-os (246 tanulmány), majd 2010-es (347 tanulmány) analízise egyértelműen igazolta, hogy a metforminszedés önmagában nem növelte a laktát-acidosis esélyét, az kizárólag csak egyidejű akut vese- vagy májelégtelenség, hypoxaemia, hypotensio esetén fordult elő.¹⁷ A UK General Practice

1. táblázat. *Javaslat a metformin adagjának módosítására a vesefunkció függvényében*^{21,22}

CKD stádium	eGFR ml/p/1,73 m ²	Napi metformindózis
1	>90	max. 2500 mg
2	60–89	2×1000 mg
3a	45–59	2×500 mg
3b	30–44	1×500 mg
4-5	<30	0

Research Database több mint 50 000 betegének adatából megállapítható volt, hogy a metformin alkalmazása mellett a laktát-acidosis ritkábban következett be, mint a sulfanylureaszármazékok adása során (3,3 vs. 4,8 eset per 100 000 beteg).¹⁸ Úgy tűnik, a T2DM nagyobb rizikót jelent a laktát-acidosisra, mint a metformin szedése, mert a micro- és macroangiopathiás szövődények szöveti hypoxiát, így anaerob glycolysist okozhatnak, illetve csökken a laktát clearance.¹⁹ A fentiek alapján megállapítható, hogy a metforminszedés során laktát-acidosis csak igen ritkán jelentkezik.

A metformin mérsékelt veseelégtelenségben való alkalmazásának eredményességével kapcsolatosan kevés adattal rendelkezünk, ezek azonban egyértelműen alátámasztják a kezelés hatékonyságát. Egy obszervációs vizsgálat utóelemzése során a több mint 19 000, atheroscleroticus megbetegedésen átesett beteg között több mint 1500 olyan metformint szedő volt, akinél az eGFR 30–60 ml/perc/1,73 m² közöttinek bizonyult. A betegek 2 éves követése során a metforminszedés a korrigált összhálozási rizikót a teljes populációban 24%-kal, a mérsékeltén beszűkült vesefunkciójú betegekben pedig 36%-kal csökkentette.²⁰

A 3. pontban javasolt dózisredukció mértékére egyes kutatók az 1. táblázatban bemutatott értékeket alkalmazták eredménnyel.^{21,22}

A szerző levelezési címe:**Dr. Mátyus János**

Debreceni Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika
4012 Debrecen, Pf. 19.

E-mail: matyus@internal.med.unideb.hu

Irodalom

- UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Lancet* 352: 854-855, 1998.
- Bailey, CJ, Turner, RC: Metformin. *N Engl J Med* 334: 574-579, 1996
- Evans, JM, Donnelly, LA, Emslie-Smith, AM, Alessi, DR, Morris, AD: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 328: 1304-1305, 2005.
- Douek, IF, Allen, SE, Ewings, P, Gale, EA, Bingley, PJ for the Metformin Trial Group: Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 22: 634-640, 2005.
- Nathan, DM, Buse, JB, Davidson, MB, Ferrannini, E, Holman, RR, Sherwin, R, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes: Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32: 193-203, 2009.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. (Clinical guideline 87.) London: NICE, 2009. www.nice.org.uk/CG87.
- A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve 2011. A diabetes mellitus kórimézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. *Diabetol Hung* 19(S1): 1-72, 2011.
- Metformin 1A Pharma alkalmazási előirat. <http://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso/metformin-1a-pharma-850-mg-filmtabletta-15005.html>.
- McCormack, J, Johns, K, Tildesley, H: Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 173: 502-504, 2005.
- Lipska, KJ, Bailey, CJ, Inzucchi, SE: Use of metformin in the setting of mild to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 34: 1431-1437, 2011.
- Levin, A, Hemmelgarn, B, Culleton, B, Tobe, S, McFarlane, P, Ruzicka, M, et al.: Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 179: 1154-1162, 2008.
- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a számított GFR (eGFR) bevezetésével kapcsolatos ismeretekről, útmutató házi orvosok és szakrendelések (diabetes, hypertonia, kardiológia, urológia) számára. *Eü Közlöny* 59: 3402-405, 2009.
- Oláh, V, A, Kappelmayer J, Nagy J, Mátyus J: Ajánlás a számított GFR és az albuminuria, proteinuria vizsgálatára laboratóriumi szakemberek számára. http://nephrologia.hu/upload/nephrologia/document/NDT_ajanlas_GFR_PU_labor_2011.pdf
- Haris Á, Nagy J, Mátyus J: Állásfoglalás a kontrasztanyagok vesekárosító hatásának megelőzésére. http://nephrologia.hu/upload/nephrologia/document/NDT_ajanlas_KontrasztaNP_2011.pdf?web_id=
- Lalau, JD, Lacroix, C, Compagnon, P, de Cagny, B, Rigaud, JP, Bleichner, G, et al: Role of metformin accumulation in metformin associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 18: 779-784, 1995.
- Lalau, JD, Race, JM: Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of "metformin-associated lactic acidosis". *Diabetes Obes Metab* 3: 195-201, 2001.
- Salpeter, SR, Greyber, E, Pasternak, GA, Salpeter, EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002967, 2010.
- Bodmer, M, Meier, C, Krahenbuhl, S, Jick, SS, Meier, CR: Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 31: 2086-2091, 2008.
- McCormack, J, Johns, K, Tildesley, H: Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 173: 502-504, 2005.
- Roussel, R, Travert, F, Pasquet, B, Wilson, PW, Smith jr., SC, Goto, S, et al.; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators: Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 170: 1892-1899, 2010.
- Mani, MK: Metformin in renal failure – weigh the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2287-2288, 2009.
- Klachko, D, Whaley-Conell, A: Use of Metformin in Patients with Kidney and Cardiovascular Diseases. *Cardiorenal Medicine* 1: 87-95, 2011.