

## **Összefoglaló a metformin vesebetegségben történő alkalmazásáról**

*Írta: dr. Mátyus János, MANET Klinikai Nephrologiai Bizottság*

*Elfogadta: Magyar Nephrologiai Társaság vezetősége és a Szakmai Kollégium Nephrológia és Dialízis Tagozat Tanácsadó Testülete*

### **Rövidítések**

2-es típusú diabetesz: T2DM

angiotensin konvertáló enzim inhibitor: ACEI

angiotensin-2 receptor blokkoló: ARB

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: CKD-EPI

glomerulus filtrációs ráta: GFR

idült vesebetegség: CKD

Magyar Nephrologiai Társaság: MANET

Modification of Diet in Renal Disease: MDRD

nem-steroid gyulladásgátló szer: NSAID

számított glomerulus filtrációs ráta: eGFR

### **Bevezetés**

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<sup>1</sup>. Előnyösen befolyásolja a vérnyomást, a lipid- és CRP-szintet, a fibrinolysist, az endothelfunkciót, nem növeli a testsúlyt<sup>2, 3</sup>. A metformin valamennyi orális antidiabeticummal és inzulinnal kombinálható, ezáltal azok adagja csökkenthető<sup>4</sup>. Olesó szer, amely önmagában nem okoz hypoglykaemiát. Mindezen adatok miatt a nemzetközi és hazai diabetes kezelésével kapcsolatos ajánlások a metformint a T2DM elsőként választandó szerének javasolják<sup>5-7</sup>.

Alkalmazását a dózistitrálással kivédhető gastrointestinalis mellékhatásokon túl néhány ellenjavallat korlátozza, amelyek közül kiemelendő a beszűkült vesefunkció. A gyógyszer alkalmazási előírata szerint adása ellenjavallt 60 ml/perc alatti creatinin clearance, ill. emelkedett szérum kreatinin szint (USA-ban férfiakban >133 µmol/l, nőkben >124 µmol/l) esetén, a hazai előiratokban legtöbbször csak a creatinin clearance szerepel<sup>8, 9</sup>. Több nemzetközi ajánlás már megengedhetőnek tartja csökkentett adagú alkalmazását mérsékelt beszűkült, stabil vesefunkció esetén<sup>6, 10, 11</sup>, ezt azonban az érvényes hazai ajánlás és a gyógyszerelőirat még nem teszi lehetővé<sup>7</sup>.

A számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) automatikus laboratóriumi közlésének bevezetésével az elmúlt években hazánkban is könnyen felismerhetővé vált az addig észre nem vett mérsékelt veseelégtelenség<sup>12</sup>.

### **Az összefoglaló célja**

Összefoglalónk célja a külföldi terápiás gyakorlattal kapcsolatos új ismeretek összegzése a beszűkült vesefunkciójú 2-es típusú cukorbetegek metforminkezelésével kapcsolatosan.

### **Az összefoglaló kapcsolata a hazai és nemzetközi ajánlásokkal**

Az összefoglalás érinti a Magyar Diabetes Társaság 2011-ben elfogadott ajánlását. A Magyar Diabetes Társaság irányelvében a 60 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> alatti GFR érték, ill. szérum kreatinin vonatkozásában a 130 µmol/l (férfi) és 110 µmol/l (nő) került megfogalmazásra<sup>7</sup>. A vesefunkció vizsgálatára a MANET és Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság ajánlása szerint a GFR számítása javasolt<sup>12</sup>. Az ajánlás tervezett megújítása az MDRD egyenlet helyett a CKD-EPI képlettel történő GFR-számítást javasolja, amely a 60 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> körüli és feletti tartományban pontosabb becslését adja a GFR-nek<sup>13</sup>.

Összefoglalónk kidolgozásakor szisztematikusan áttekintettük a kapcsolódó irodalmat, és a megfogalmazásában az angol NICE 87-es számú (2009)<sup>6</sup>, valamint a Kanadai Nephrologiai Társaság ajánlására<sup>11</sup> támaszkodtunk. A MANET már korábbi ajánlásában javasolta a metformin kihagyását a kontrasztanyag vizsgálatok előtt, amelyet továbbra is érvényesnek tartunk<sup>14</sup>.

### **Összefoglalás a figyelembe vett két ajánlás alapján**

- 1. Metforminkezelés elkezdése előtt, valamint alatta a vesefunkció rendszeres ellenőrzése szükséges a számított GFR (eGFR) vizsgálatával. (A szintű)**
- 2. Metformin javasolható 2-es típusú cukorbetegségbenben egyidejű idült vesebetegség esetén is, amennyiben a vesefunkció nem súlyosan beszűkült (eGFR >30 ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) és stabil (az elmúlt 3 hónapban nem romlott). (B szintű)**
- 3. Beszűkült vesefunkció (eGFR < 90ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) esetén a metformin adagját az eGFR-nek megfelelően csökkenteni kell. Amennyiben a GFR 30 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> alá csökken, a kezelés abbahagyása javasolt. (B szintű)**
- 4. 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)**
- 5. 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)**
- 6. 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<sup>15</sup>. A metforminszedés mellett jelentkező laktát-acidosisal kapcsolatos esetismertetések áttekintése alapján már 10 éve felvetették, hogy a súlyos mellékhatás kiváltásáért legfeljebb részben okolható a metformin, hisz azok legtöbbször súlyos társbetegség egyidejű felléptekor jelentkeztek<sup>16</sup>. 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<sup>17</sup>. A UK General Practice 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 100000 beteg)<sup>18</sup>. Úgy tűnik a T2DM nagyobb kockázatot jelent a laktát acidosist illetően, mint a metformin szedése, mert a micro- és macroangiopathiás szövődmények szöveti hypoxiát, így anaerob glycolysist okozhatnak, ill. csökken a laktát clearance<sup>19</sup>. A fentiek alapján megállapítható, hogy a metforminszedés során laktát-acidosis csak igen ritkán jelentkezik.

A metformin mérsékelt veseelégtelenségben való alkalmazás eredményességével kapcsolatosan kevés adattal rendelkezünk, ezek azonban egyértelműen alátámasztják a kezelés hatékonyságát. Egy obszervációs vizsgálat utóelemzése során a több mint 19000, atheroscleroticus megbetegedésen átesett beteg között több mint 1500 olyan metformint szedő volt, akinél az eGFR 30–60 ml/perc/1,73m<sup>2</sup> közöttinek bizonyult. A betegek 2 éves követése során a metforminszedés a korrigált összhalálási rizikót a teljes populációban 24%-kal, a mérsékelten beszűkült vesefunkciójú betegekben pedig 36%-kal csökkentette<sup>20</sup>.

A 3. pontban javasolt dózisredukció mértékére egyes kutatók az 1. táblázatban bemutatott értékeket alkalmazták eredménnyel<sup>21, 22</sup>.

**1. táblázat. Javaslat a metformin adagjának módosítása a vesefunkció függvényében**

<i>CKD stádium</i>	<i>eGFR ml/perc/1,73m<sup>2</sup></i>	<i>Napi metformindózis</i>
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

**Irodalom**

1. 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.
2. Bailey, CJ, Turner, RC: Metformin. *N Engl J Med* 334: 574-579, 1996
3. 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.
4. 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.
5. Nathan, DM, Buse, JB, Davidson, MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; 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.
6. 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](http://www.nice.org.uk/CG87).
  7. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve 2011. A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. *Diabetologia Hungarica* 19(S1.).\*\*\*old\*\*\* 2011.
  8. Metformin 1A Pharma alkalmazási előirat. <http://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso/metformin-1a-pharma-850-mg-filmtabletta-15005.html>.
  9. McCormack, J, Johns, K, Tildesley, H: Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 173: 502–4, 2005.
  10. Lipska, KJ, Bailey, CJ, Inzucchi, SE: Use of metformin in the setting of mild to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 34: 1431-1437, 2011.
  11. Levin, A, Hemmelgarn, B, Culleton, B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, Burns K, Manns B, White C, Madore F, et al.: Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 179: 1154-62, 2008.
  12. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a számított GFR (eGFR) bevezetésével kapcsolatos ismeretekről, útmutató háziorvosok és szakrendelések (diabetes, hypertonia, kardiológia, urológia) számára *Eü Közlöny* 59: 3402-405, 2009.
  13. 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?web\\_id=](http://nephrologia.hu/upload/nephrologia/document/NDT_ajanlas_GFR_PU_labor_2011.pdf?web_id=)
  14. 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=](http://nephrologia.hu/upload/nephrologia/document/NDT_ajanlas_KontrasztaNP_2011.pdf?web_id=)
  15. Lalau, JD, Lacroix, C, Compagnon, P, de Cagny B, Rigaud JP, Bleichner G, Chauveau P, Dulbecco P, Guérin C, Haegy JM, et al: Role of metformin accumulation in metformin associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 18: 779–784, 1995.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Bodmer, M, Meier, C, Krahenbuhl, S, Jick SS, Meier CR: Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 31: 2086-2091, 2008.
  19. McCormack, J, Johns, K, Tildesley, H: Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 173: 502-504, 2005.
  20. Roussel, R, Travert, F, Pasquet, B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, Ravaud P, Marre M, Porath A, Bhatt DL, Steg PG; 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.

21. Mani, MK: Metformin in renal failure – weigh the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2287–2288, 2009.
22. Klachko, D, Whaley-Conell, A: Use of Metformin in Patients with Kidney and Cardiovascular Diseases. *Cardiorenal Medicine* 1: 87-95, 2011.