

Metformin – dobrý sluha, ale zlý pán?

ING. ANDREA NOVOTNÁ RYCHTECKÁ, ING. JANA KOTSCHWAROVÁ, MUDR. ANDREA VLČKOVÁ

ODDĚLENÍ SOUDNÍHO LÉKAŘSTVÍ A TOXIKOLOGIE

PHARMDR. KATEŘINA LANGMAIEROVÁ

ODDĚLENÍ KLINICKÉ FARMACIE

Vlastnosti

derivát biguanidu

molekulová hmotnost 129 g/mol

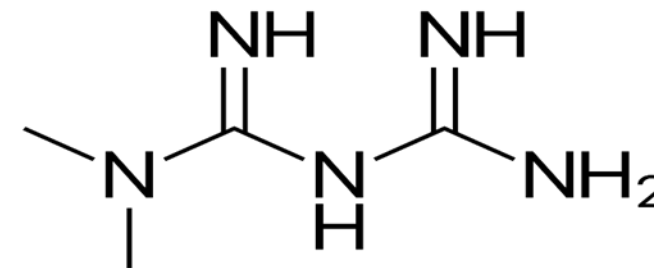
$t_{1/2}$ 4 - 8 hod

malá vazebnost na plazmatické bílkoviny → dobrá dialyzovatelnost

terapeutická hladina 0,1 - 1,3 (2) mg/l

toxická hladina je 5 - 10 mg/l

letální 64 mg/l



Farmakokinetika

Absorbce

- biologická dostupnost 40-60 % v závislosti na podané dávce
- distribuován do střev, jater a erytrocytů
- v situaci předávkování – prolongovaná absorbce

Metabolizace

- **nepodléhá biotransformaci = nemetabolizuje se**

Eliminace

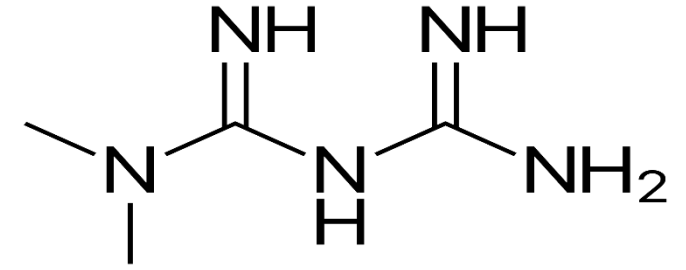
- z organismu se **vylučuje v nezměněné podobě močí**
- transportéry – podíl na absorpci a eliminaci

Laktátová acidóza

- metformin není v organismu metabolizován
- vylučován v nezměněné podobě cestou glomerulární filtrace a tubulární sekrece
- snížení funkce ledvin → kumulace metforminu → laktátová acidóza + selhání buněčného energetického metabolismu
- důvodem je **akutní vysoké požití nebo kumulace léku** při nemocnění ledvin, jater, svalů, střev, při dehydrataci, hypoxii.

- zpočátku jsou příznaky velmi nespecifické (únava, nevolnost, zvracení, dezorientace, hyperventilace) → podcenění situace.
- ve většině případů byl jako první postižen GIT → zvracení a průjmy → hypovolemie → prerenální selhání → zvýšení koncentrace metforminu na toxické hodnoty.
- pokud není včas diagnostikována a léčena → zhroucení energetického metabolismu → kardiopulmonální selhání (Kubát, 2017)

Metformin

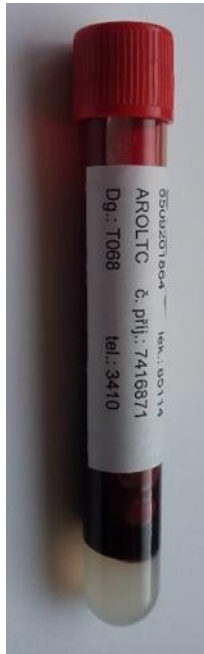


STABILITA ve zkumavce

48 hod při 20 °C

1 týden ve zkumavce s NaF

8 měsíců při – 20 °C



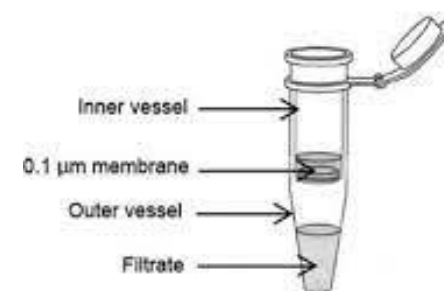
Příprava vzorku

200 μ l acetonitrilu do centrifugačního filtru + 100 μ l séra + 10 μ l ISTD

vortexovat, centrifugovat 10 minut 10 000 ot./min

100 μ l supernatantu do 400 μ l MFA

Separace a detekce metodou LC-MS/MS



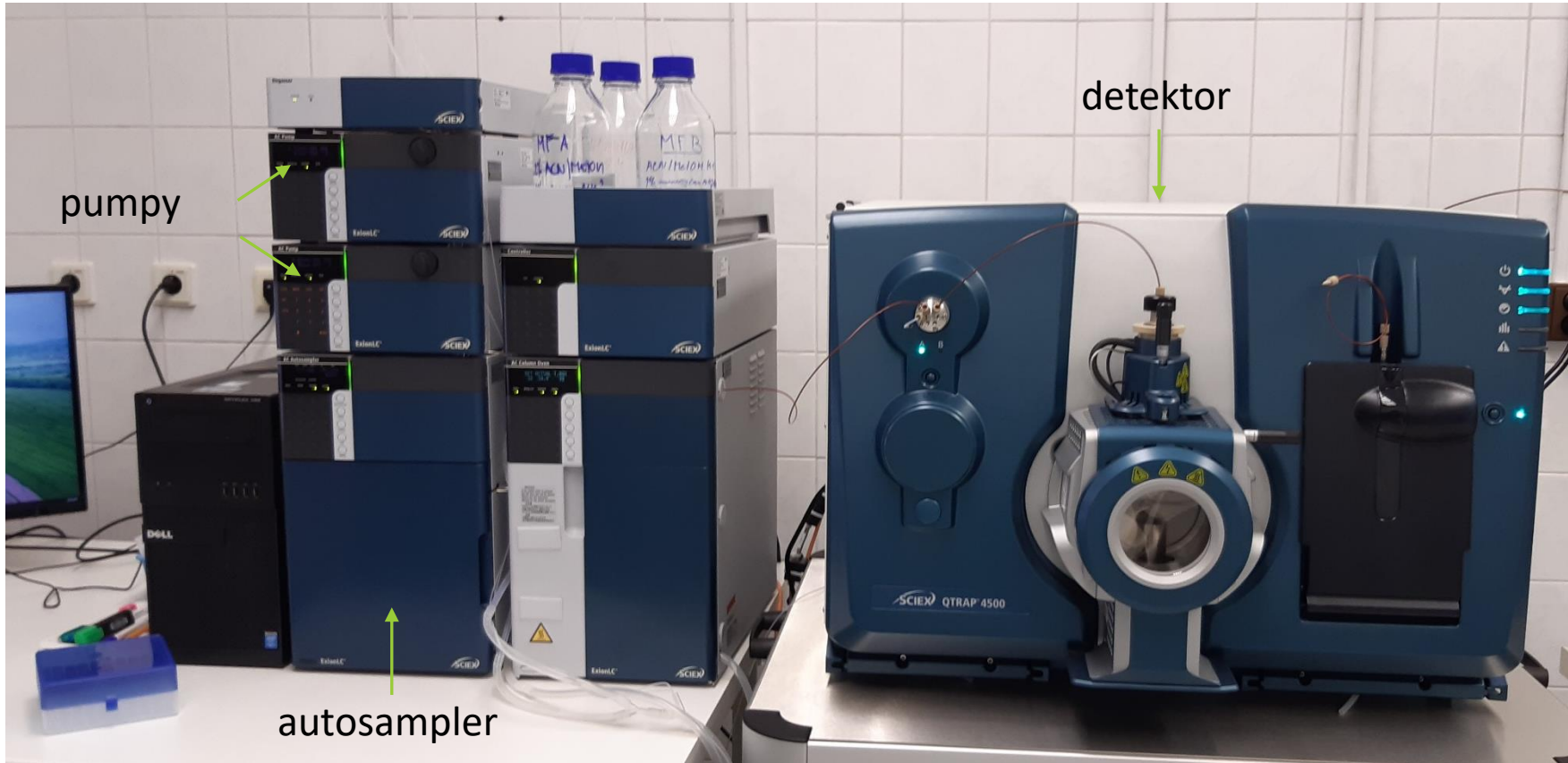
Ultrafree[®]-MC
Centrifugal Filter Units
with microporous membranes

■ **Single-Use Only**

MILLIPORE

LC-MS/MS

SCIEX QTRAP 4500



Podmínky stanovení

LC

kolona Arion Plus C18 50 mm x 3 mm x 3 um

teplota 30 °C

mobilní fáze A: voda/mravenčan amonný pH 6,5

mobilní fáze B: acetonitril/metanol/mravenčan amonný

průtok 0,5 ml/min, gradientová eluce,
dávkový objem 2 ul

MS

Teplota iontového zdroje 500 °C

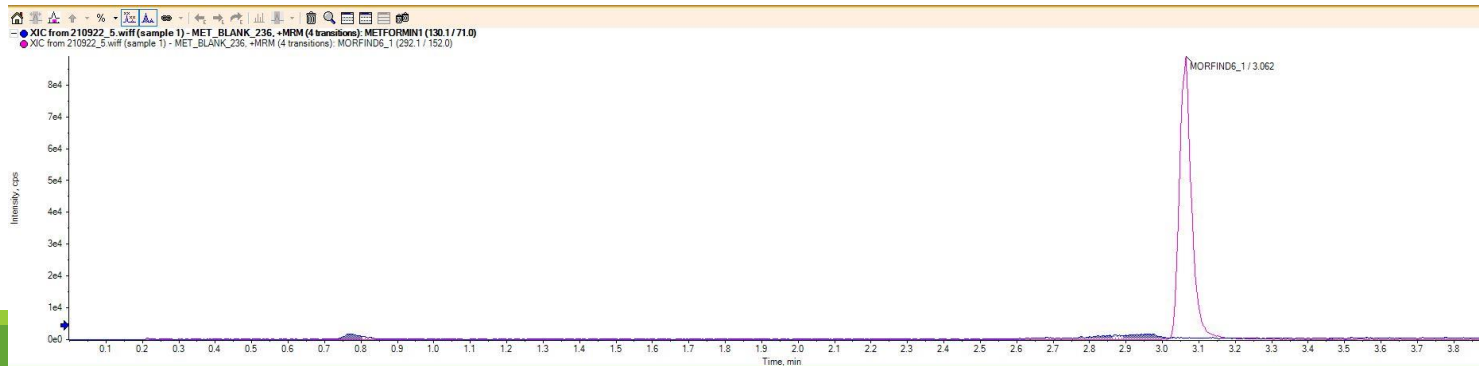
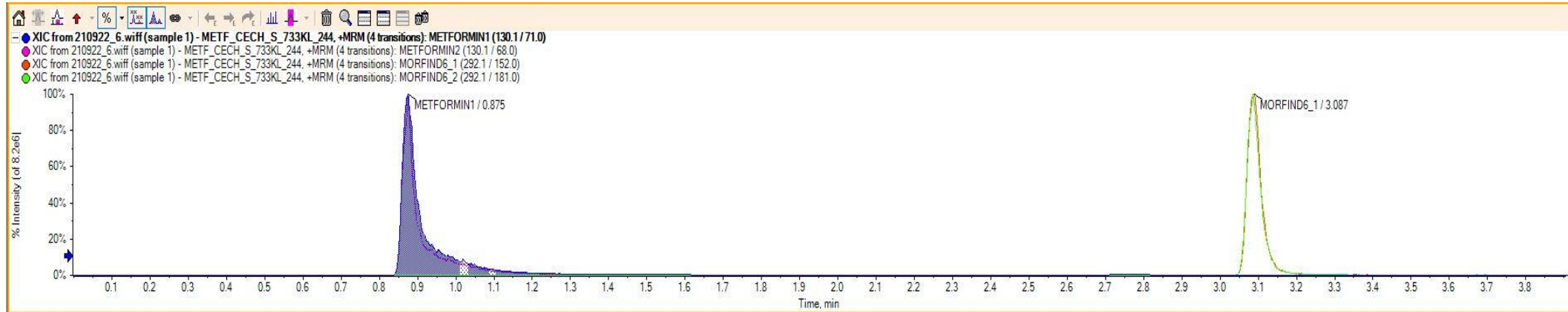
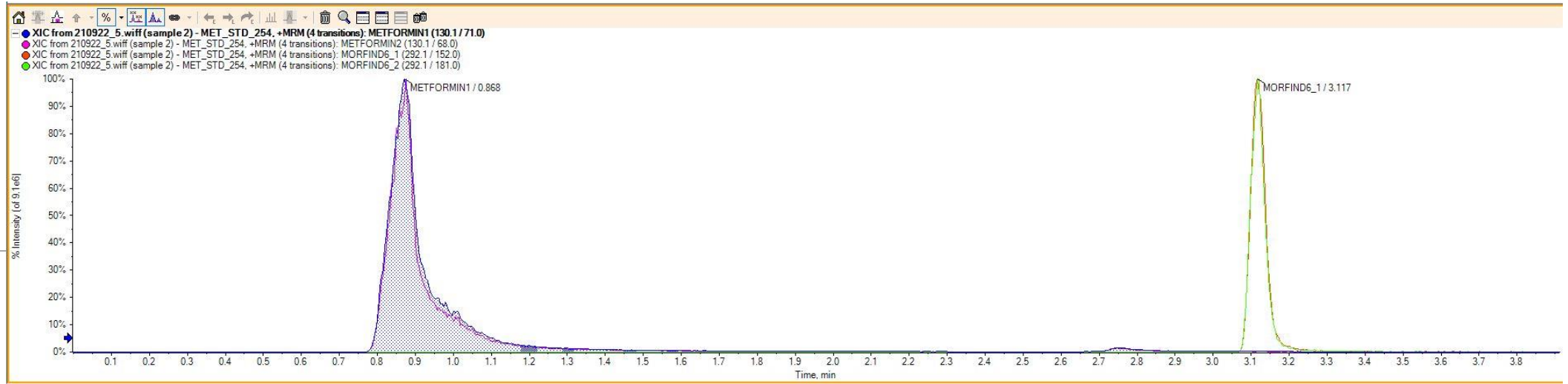
napětí 5500 V

Metformin 130.100 → 71.000

130.100 → 68.000

ISTD Morfin D6 292.100 → 152.00

292.100 → 181.000



Kazuistika č. 1

- Muž, ročník 1969
- Anamnéza: Hypertenze, DM II. typu na PAD a inzulinu, dna, Leidenská mutace
- Chronická medikace: Prestarium, Warfarin, Xultophy, Metformin, Milurit
- Nynější potíže: dle manželky už týden mu nebylo dobře, pracoval ve vedru venku na stavbě, večer vyčerpaný, nechtěl jíst, dopoledne se rozčílil, od oběda se mu hůře dýchá, pak bolesti břicha, únava, volána linka 155
- ZZS na místě – postupné zhoršování vědomí (GCS 10), tonické křeče HK a DK, transport do nemocnice

6.8.2022 23:48 Biochemická vyšetření

GLU/S	5,36	mmol/l		*		[3,6..5,59]
U/S	24,58	mmol/l			*	[2,8..8]
KR/S	865,7	μmol/l			*	[62..106]
KM/S	446,29	μmol/l			*	[202..417]
BILic/S	6,6	μmol/l		*		[0..17]
AST/S	nelze					
ALT/S	nelze					
ALP/S	2,35	μkat/l			*	[0,66..2,2]
GGT/S	0,93	μkat/l			*	[0..0,92]
Na/S	138,47	mmol/l		*		[135..145]
K/S	nelze					
Cl/S	102,2	mmol/l		*		[98..107]
Ca/S	2,34	mmol/l		*		[2,15..2,5]
CRP/S	2,17	mg/l		*		[0..5]

Srdeční markery

MYO/S **>3000,0** μg/l | | | |* [28..72]
TROPT/S nelze

Laktát

LAK/P **>15,50** mmol/l | | | |* [0,5..2,2]



Průběh hospitalizace

Přivezen pro dušnost, zvracení a poruchu vědomí, při příjmu CT mozku bez patologie, během vyšetření bradykardie s asystolií, KPR, intubace, sedace, transport ve spolupráci se ZZS ad ARO

Příjem ARO 23.38 hod

Eskalována podpora oběhu, kortikoterapie, tekutinová rehydratace

zornice bez reakce

těžké multiorgánové selhání

exitus 10.45 hod

Bezvědomí, bez reakce, nedýchá, asystolie

Intubace, ventilace ambuvakem, NMS, PŽK

Objevuje se FiK, střídána s asystolií, defibrilace 3x, adrenalin, Cordaron, heparin, pro FiS s pomalým převodem atropin, pro hypotenzi noradrenalin, sedace midazolamem a sufentanilem

Toxikologický rozbor

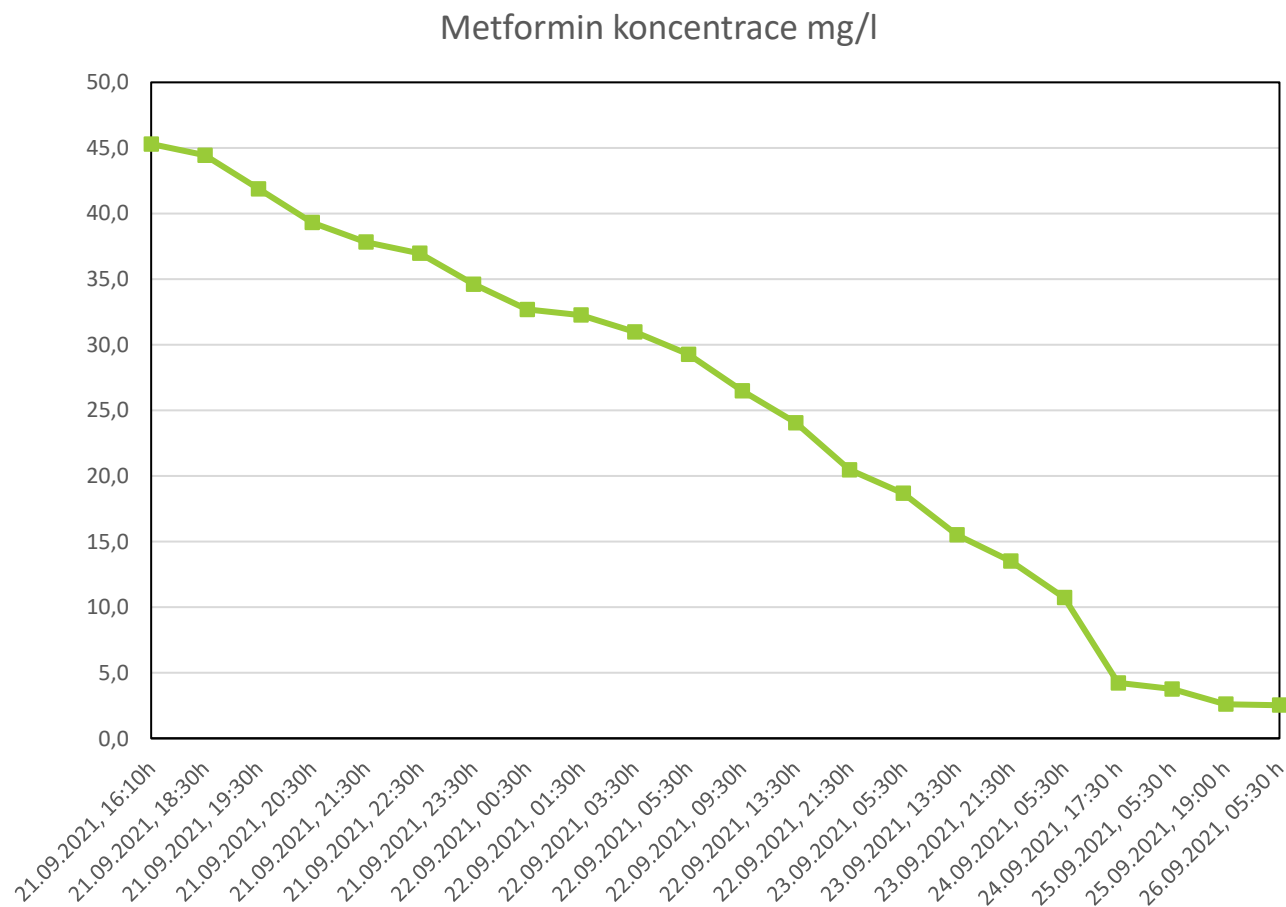
- Alkohol negativní, těkavé látky negativní
- Imunochemický skupinový screening negativní (OPI, AMP, CAN, BZD, BAR, COC)
- **Krev:** metformin 80 mg/l, warfarin 0,5 mg/l, stopy amiodaronu, kofein
- **Nitrooční tekutina:** metformin 42 mg/l, stopy amiodaronu, kofein
- **Příčina smrti:** intoxikace metforminem

Kazuistika č. 2

- Muž, ročník 1942
- Anamnéza: hypertenze, DM II. typu
- Chronická medikace: Caduet, Siofor, Lorista H, Omnic
- Stav při přijetí: dezorientace, porucha stability, povšechně slabost
měl týden průjem a závratě, nejedl, málo pil, chronickou medikaci užíval
- vstupní laboratoř → významná metabolická acidóza s vysokou laktátemií
- diagnóza otrava metforminem

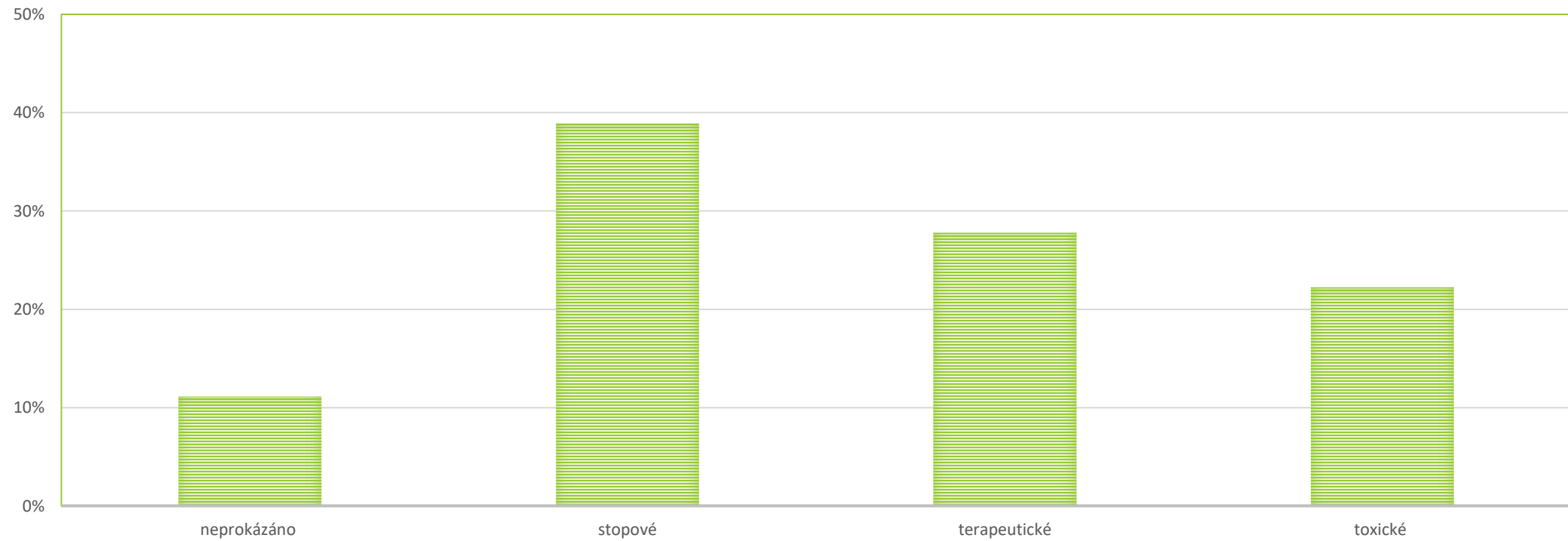
Pacient intoxikovaný metforminem

- přijat na KAPIM JIP3 → volumoterapie a kontinuální hemodialýza
- sledování koncentrace metforminu od 21. 9. do 26. 9.
- postupně úprava vnitřního prostředí, normalizace laktátu
- propuštění do domácího ošetřování



STATISTIKA NUDA JE...

2021+2022



ZÁVĚR



neopomíjet medikaci pacienta

riziko intoxikace při kombinaci se zevními faktory zejména u seniorů

DĚKUJI ZA POZORNOST!

