

NHIỄM TOAN LACTIC DO METFORMIN, MỘT NGUY CƠ KHÔNG THỂ BỎ QUA

Nguồn: Actualités pharmaceutiques số 524, tháng 3/2013

Người dịch: Hồ Ngọc Phú, Lê Bá Hải

Nhiễm toan lactic là một tai biến hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và thường gây tử vong ở bệnh nhân. Trong phần lớn các trường hợp xảy ra biến cố, metformin được coi là yếu tố tăng nặng do có tác dụng ức chế quá trình tân tạo glucose từ các cơ chất khác nhau, trong đó có lactat. Vì vậy, những bệnh nhân đang điều trị bằng metformin cần được rà soát và rất thận trọng với những yếu tố nguy cơ liên quan thuộc về bệnh nhân. Khi xuất hiện những dấu hiệu nghi ngờ đầu tiên, như chuột rút, tình trạng yếu cơ, nhức cơ nặng, đau vùng bụng hoặc ngực, cần tạm dừng điều trị ngay và xác định nồng độ lactat trong máu. Lưu ý, nồng độ metformin trong hồng cầu có giá trị tin cậy cao hơn nồng độ trong huyết tương.

Nhiễm toan lactic có thể xuất hiện khi xảy ra tình trạng tích lũy metformin. Các ca báo cáo được ghi nhận chủ yếu trên những bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng metformin, có kèm theo tình trạng suy giảm đáng kể chức năng thận. Tần suất xuất hiện của biến cố này (dao động từ 2-9/100 000 bệnh nhân/năm) có thể giảm thông qua đánh giá đầy đủ các yếu tố nguy cơ liên quan trên bệnh nhân bao gồm: kiểm soát đường huyết kém, nhiễm toan ceton, nhịn ăn dài ngày, nghiện rượu, suy gan hay tất cả các bệnh lý liên quan đến thiếu oxy.

Nhiễm toan lactic

Nhiễm toan lactic là một trạng thái nhiễm toan chuyển hóa do giải phóng ion H^+ từ acid lactic. Đây là một biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, gây tử vong cho khoảng 50% số ca được ghi nhận, thường liên quan đến việc kê đơn nhóm thuốc biguanid không hợp lý.

Cơ chế giải thích quá trình nhiễm toan lactic do metformin liên quan đến nhiều yếu tố. Trong đó, cơ chế chính là ức chế tân tạo glucose từ các cơ chất khác nhau, trong đó có lactat. Metformin cũng có khả năng thúc đẩy quá trình đường phân tạo ra lactat tại ruột.

Những nguyên nhân khác của nhiễm toan lactic cũng cần được xem xét như sốc và các bệnh lý liên quan đến tình trạng thiếu oxy mô, suy gan, suy thận, kiểm soát đường huyết kém, nhiễm ceton, nhịn ăn dài ngày và nghiện rượu, ...

Ba tình huống lâm sàng

Nhiễm toan lactic "liên quan đến metformin" được chia thành 3 trường hợp riêng biệt:

- Nhiễm toan lactic do các nguyên nhân khác, sự có mặt của metformin không được xác định: tiên lượng kém.

- Metformin là nguyên nhân chính gây nhiễm toan lactic: tiên lượng tốt hơn.

- Tích lũy metformin làm nặng thêm các nguyên nhân khác gây nhiễm toan lactic: thường xảy ra nhất.

Suy thận là nguyên nhân chính gây tích lũy metformin. Nhiễm toan lactic được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng metformin đồng thời với các thuốc có khả năng thay đổi chức năng thận khác như thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), lợi tiểu, ức chế men chuyển và chẹn thụ thể AT1.

Tất cả các trường hợp có nguy cơ trên đều dẫn đến phải ngừng tạm thời metformin, tuy nhiên không trường hợp nào phải ngừng vĩnh viễn sử dụng thuốc này. Một số thuốc có thể gây ra nhiễm toan lactic khi kết hợp với metformin bao gồm clozapin, adrenalin, lamivudin, nitroglycerin, papaverin, diazepam, furosemid, nifedipin, ranitidin, amilorid, triamteren, trimethoprim, zidovudin, tetracyclin, các NSAIDs, thuốc cản quang chứa iod, corticoid, digoxin, morphin, quinin, quinidin, vancomycin.

Biểu hiện và triệu chứng

Sự xuất hiện các biểu hiện chuột rút, yếu cơ nặng, đau vùng bụng hoặc ngực ở bệnh nhân đang điều trị metformin có thể là những triệu chứng báo trước của tình trạng nhiễm toan lactic. Cần tạm ngừng thuốc và xét nghiệm nồng độ lactat huyết thanh.

- Pha chẩn đoán xác định nhiễm toan lactic ở bệnh nhân được đặc trưng bởi các biểu hiện: tăng thông khí, nhịp tim nhanh, giảm nhận thức nghiêm trọng hoặc ít nghiêm trọng, loạn nhịp hoặc chậm nhịp do nhiễm toan và tăng kali máu.

- Bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc nhóm biguanid, chẩn đoán phải được xác định thông qua các xét nghiệm liên quan bao gồm: toan chuyển hóa kèm theo tăng kali máu, giảm dự trữ kiềm và giảm pH không tăng ceton, khoảng trống anion kèm theo tăng lactat.

Mối liên quan giữa metformin và nhiễm toan lactic

- Định lượng nồng độ metformin trong máu có thể giúp hồi cứu xác định mối liên quan giữa việc điều trị metformin và sự xuất hiện nhiễm toan lactic. Tuy nhiên mối liên hệ này khó xác định được do lượng acid lactic không tỷ lệ với nồng độ metformin trong huyết tương.

- Nồng độ metformin trong hồng cầu là chỉ số đáng tin cậy hơn. Thực tế, sau khi hấp thu, quá trình thải trừ metformin trong huyết tương diễn ra rất nhanh. Tuy nhiên, tốc độ thải trừ của metformin phân bố trong hồng cầu (nơi tích lũy chủ yếu khi bệnh nhân bị suy thận hoặc nhiễm độc metformin) lại xảy ra chậm hơn. Do đó, kết quả đo lường này là một chỉ số tốt phản ánh phân bố của metformin trong mô và cho thấy sự tích lũy thuốc có thể là nguyên nhân của nhiễm toan lactic.

Điều trị nhiễm toan lactic

- Nhiễm toan lactic cần được điều trị hồi sức tại khoa điều trị tích cực.

- Có thể điều chỉnh pH máu bằng truyền dung dịch bicarbonat. Lọc máu cho phép loại bỏ acid lactic thừa, metformin và kiểm soát thể tích tuần hoàn. Một số biện pháp khác có thể cần thiết bao gồm thay máu, dùng thuốc giãn mạch, sử dụng insulin, ...

- Với trường hợp nhiễm độc metformin kèm theo nhiễm toan lactic, lọc máu ngoài thận là liệu pháp chính để điều chỉnh nhiễm toan. Trên thực tế, mặc dù metformin là thuốc có khối lượng phân tử thấp, liên kết yếu với protein huyết tương, có thể được lọc ra khỏi máu dễ dàng theo lý thuyết, tuy nhiên thuốc có thể tích phân bố lớn (63-276L), làm hạn chế đáng kể hiệu quả của lọc máu ngoài thận trong việc loại bỏ metformin.

Do vậy, lọc máu ngoài thận chỉ được chỉ định căn cứ trên mức độ cần thiết của việc điều chỉnh tình trạng nhiễm toan lactic, khi tình trạng này đã không đáp ứng với bicarbonat. Chỉ định sớm lọc máu ngoài thận dựa trên mức độ nghiêm

trọng của nhiễm toan lactic. Mức độ nghiêm trọng này không dự đoán được dựa vào nồng độ metformin huyết tương, xuất hiện chủ yếu ở bệnh nhân có các bệnh mắc kèm liên quan (suy thận, suy tim, suy gan) nên việc lựa chọn phương pháp lọc máu ngoài thận với dung dịch lọc giàu bicarbonat chủ yếu phụ thuộc vào huyết động của bệnh nhân (thay đổi nhiều tùy theo mức độ nặng của nhiễm toan).

Biện pháp phòng ngừa nhiễm toan lactic

- Tuân thủ chặt chẽ các chống chỉ định của metformin: suy thận, suy gan, tình trạng thiếu oxy mô và bệnh nhân tuổi rất cao.

- Ngừng metformin trước và trong vòng 48 giờ sau khi tiến hành chẩn đoán hình ảnh có sử dụng các thuốc cản quang chứa iod. Bệnh nhân chụp được tiêm thuốc cản quang có nguy cơ tổn thương thận nhất định, do tổn thương ống thận cấp dẫn đến suy thận gây tích lũy biguanid. Do đó, nên ngừng metformin trước khi thực hiện tất cả các quy trình chẩn đoán, điều trị có nguy cơ dẫn đến suy thận.

- Ngừng metformin 48 giờ trước can thiệp phẫu thuật có gây mê toàn thân, gây mê tùy sống hoặc gây mê ngoài màng cứng. Metformin chỉ được dùng trở lại sau 48 giờ phẫu thuật hoặc cho tới khi có thể cho bệnh nhân sử dụng lại thức ăn qua đường miệng và chỉ sau khi chắc chắn chức năng thận đã trở về bình thường.

- Theo dõi chức năng thận. Bệnh nhân được điều trị bằng metformin cần xác định độ thanh thải creatinin trước khi điều trị, sau đó đánh giá định kỳ: ít nhất một lần/năm với bệnh nhân có chức năng thận bình thường; ít nhất 2-4 lần/năm với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin thấp hơn mức bình thường hoặc bệnh nhân cao tuổi. Với bệnh nhân cao tuổi, suy thận thường rất hay xảy ra và ít khi thường xuyên có biểu hiện triệu chứng. Các biện pháp dự phòng cần được đặc biệt lưu ý khi sử dụng các thuốc có khả năng ảnh hưởng đến chức năng thận như thuốc hạ huyết áp, lợi tiểu, giai đoạn đầu điều trị NSAIDs.