

С.І.Мерзлікін, В.Ю.Москаленко

## Інформаційний огляд щодо обґрунтування хіміко-токсикологічного дослідження на метформін

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

*Ключові слова: цукровий діабет, протидіабетичні препарати, побічні ефекти, отруєння*

Щорічно в США реєструється біля 5 млн випадків гострих отруєнь різними хімічними речовинами, у тому числі і лікарськими. 72,5 % із них складають ненавмисні (випадкові), 2,5 % – навмисні (суїцидальні) та 2 % – професійні отруєння [1]. Основною причиною отруєнь лікарськими засобами є передозування або наслідки їх побічних дій. Наприклад, від суїцидального передозування лікарськими препаратами щорічно у світі помирають біля 800 тис. осіб [2], а за даними токсикологічних служб у США внаслідок їх побічних дій госпіталізують близько 9 млн пацієнтів у рік, серед яких близько 1 % помирають [3]. Серед різноманітних фармакологічних груп отруєння найчастіше трапляються внаслідок застосування снодійних, седативних, психотропних, антидепресивних, знеболюючих та інших препаратів [4, 5]. Разом із тим, практично кожна лікарська речовина за вказаних вище умов може стати отрутою [2, 3].

Одним із численних таких прикладів є отруєння протидіабетичним засобом нового покоління троглітазоном, що зареєстрований у США [6]. Побічні ефекти даного препарату, а саме розвиток печінкової недостатності спричинили 12 смертельних отруєнь серед хворих на цукровий діабет (ЦД), що стало підставою заборони виробництва троглітазону.

Реєстрація випадків отруєнь згідно із Законом України «Про судову експертизу» та Наказом МОЗ України № 6 від 17.01.1995 р. «Правила проведення судово-медичних експертиз (досліджень)

у відділеннях судово-медичної цитології бюро судово-медичної експертизи» зобов'язує проведення хіміко-токсикологічного дослідження на хімічну речовину, що спричинила отруєння.

*Мета дослідження* – проведення інформаційного пошуку випадків та наслідків отруєнь метформіном стосовно обґрунтування хіміко-токсикологічного дослідження на даний лікарський засіб.

На сьогодні у світі кількість хворих на ЦД складає близько 180 млн [7], і кожні 10 років подвоюється [8]. За прогнозами Міжнародної Федерації Діабету (IDF) до 2025 року вона може досягти від 300 до 400 млн пацієнтів [9, 10], що становитиме до 7 % населення [11]. В Україні зареєстровано близько 1 млн хворих на дану патологію [7], серед яких 88 % – ЦД 2 типу.

Основою терапії ЦД 2 типу є пероральні протидіабетичні засоби похідні сульфонілсечовини [12], тiazолідиндіонів [12, 13], бігуаніду [14–19] та ін. Серед таких груп препаратів диметилбігуаніди, а саме метформін найбільше застосовують для лікування хворих. У світовій медичній практиці метформін представлений вже більше 50 років [20–24]. З 2005 року за рекомендаціями IDF препарат було проголошено препаратом вибору для лікування ЦД 2 типу з ожирінням [14] та з 2007 року за рекомендаціями Американської Асоціації Діабету (ADA) – запропоновано єдиним препаратом для профілактики ЦД 2 типу [20]. Метформін також є основою сучасних фармакотерапевтичних схем лікування даного захворювання [24, 25].

Виробляється метформін під різноманітними торговими назвами (Глюкофаж, Сіофор, Метфогама, Формін, Новомет, Глюкомет, Діабекс, Глюкоформін, Глюкогексал, Мутигуанід, Орабет) [26]

в таблетках 500, 850, 1000 мг [27]. Відомі також комбіновані препарати метформіну з іншими цукрознижуючими лікарськими речовинами, наприклад, гліукованс – метформін та глібенкламід [28, 29] та авандамет – метформін та розіглітазон [30]. Дози метформіну та схему лікування підбирають індивідуально, починаючи з низької – 500 мг у день. Щотижня дозу препарату збільшують поступово на 500–850 мг. Найбільш ефективна добова терапевтична доза складає 2000–2550 мг [31].

У вітчизняній науковій літературі [27, 32–34] побічні ефекти метформіну висвітлено в стислому вигляді. В основному це стосується таких: діарея, метеоризм, нудота, блювання, металевий присмак у роті, втрата апетиту, біль у животі, лактоацидоз, порушення всмоктування вітаміну  $B_{12}$  у кишечнику та деякі алергічні реакції, що із часом припиняються самостійно. Для зменшення або профілактики проявів побічних ефектів рекомендується зниження дози препарату [35]. Не опубліковано також зареєстрованих в Україні випадків отруєння метформіном.

У зв'язку з тим що метформін є лікарським засобом довічного призначення [36, 37] та доступний в аптечних закладах, нами здійснено детальний інформаційний огляд зарубіжних джерел щодо мети дослідження.

Зокрема, на веб-сайті FDA [www.fda.com; www.patientsville.com] про побічні ефекти метформіну висвітлено більш детально. Окрім вищезазначених із боку ШКТ [38–39] метформін викликає кровотечі, пептичну виразку, панкреатит [40–43] та гепатит [44]. Застосування метформіну є також причиною низки серцево-судинних захворювань [45]. З боку нервової системи спостерігається зміна в поведінці, втрата свідомості, зниження настрою, депресія, агресія, розвиток фобій тощо. На даному веб-сайті також зазначено, що метформін провокує народження дітей із фізичними вадами: мікроцефалія, полідактилія, гепатомегалія, атрезія анального отвору. Застосування метформіну в третьому триместрі вагітності викликає розвиток прееклампсії та підвищує вірогідність смерті плоду [46, 47].

Одним з основних побічних ефектів метформіну є лактоацидоз [48, 49], який виникає в 3 пацієнтів зі 100000 [50–52] та характеризується підвищеним рівнем лактату в крові. У свою чергу, виникнення лактоацидозу зумовлено наслідком механізму дії метформіну. Останній затримує абсорбцію глюкози та призводить до її накопичення в кишечнику [53]. За умови кисневої недостатності глюкоза метаболізує за анаеробним шляхом з утворенням лактату, молекула якого легко проходить крізь стінки кишечнику [54], а накопичення лактату в крові призводить до кислого значення рН середовища. Саме це і є причиною виникнення інших побічних реакцій із боку серцево-судинної системи. Клінічні ознаки лактоацидозу неспецифічні і мають схожість із декомпенсацією ЦД чи підсиленням побічних дій метформіну [54]. Специфічними симптомами є біль у м'язах, ацидоз, спрага, гіпервентиляція, порушення свідомості та кома [55–61]. У 50–80 % випадків виникнення лактоацидозу призводить до смертельного наслідку [49, 59–63]. Метформін часто викликає гіперглікемічні стани [64]. Імовірність виникнення лактоацидозу підвищується з віком [65] та залежить також від наявності ускладнень ЦД, супутніх захворювань [8, 66] та його тривалості. Групою ризику є пацієнти похилого віку [65, 66].

На веб-сайті FDA та в зарубіжних наукових джерелах [43, 45, 48, 49, 55–57, 59, 64, 67–92] є також повідомлення, що в період з 2002 по червень 2008 року зареєстровано 777 випадків отруєнь метформіном (табл. 1).

Результати таблиці 1 свідчать, що в країнах Європи зареєстровано 437 повідомлень, Північної Америки – 283, Південної Америки – 3, Азії – 38, Австралії – 14, Африки – 1. Найбільша кількість зареєстрованих отруєнь у США пояснюється перш за все доступністю до бази даних FDA, схильністю населення до ЦД та поширеним, особливо в останні роки, застосуванням метформіну. Високий показник отруєнь метформіном у країнах Європи пов'язаний зі «старінням нації», яке обумовлене збільшенням кількості хво-

**Кількість зареєстрованих випадків отруєння метформіном  
у період 2002 – червень 2008 рр.**

№ п/п	Країна	Кількість отруєнь		№ п/п	Країна	Кількість отруєнь	
		Абс.	%			Абс.	%
1	США	279	35,9	11	Індія	11	1,4
2	Велика Британія	188	24,0	12	Італія	9	1,2
3	Німеччина	127	16,3	13	Тайвань	4	0,5
4	Нідерланди	44	5,6	14	Швеція	4	0,5
5	Іспанія	20	2,8	15	Канада	4	0,5
6	Китай	18	2,3	16	Австрія	4	0,5
7	Австралія	14	1,8	17	Туреччина	3	0,4
8	Данія	13	1,7	18	Швейцарія	2	0,3
9	Норвегія	12	1,5	19	Країни з одним випадком*	10	2
10	Франція	11	1,4	24	Всього:	777	

*Примітка. \* Країни з одним зареєстрованим випадком отруєння: Філіпіни, Мексика, Еквадор, Польща, Фінляндія, Португалія, Туніс, Бельгія, Бразилія, Японія.*

рих на ЦД серед пацієнтів похилого віку [93–94].

У таблиці 2 наведено кількість та такі основні причини отруєнь метформіном: отруєння під час лікування (застосування препарату в терапевтичних дозах) – 711 випадків (91,5 % від загальної кількості), внаслідок ненавмисного передозування – 12 випадків (1,5 % відповідно) та внаслідок навмисного передозування (суїциди) – 54 випадки (7 % відповідно).

Аналізуючи випадки отруєнь метформіном загалом, звертає увагу той факт, що найбільшу їх кількість зареєстровано під час лікування препаратом (застосування в терапевтичних дозах),

тобто внаслідок його побічних дій. Разом із тим, відсоткове співвідношення летальних отруєнь метформіном внаслідок суїциду, у порівнянні з отруєннями внаслідок побічних дій, в 9 разів вище. Причинами здійснення суїциду у хворих на ЦД найчастіше є депресивні стани, які виникають внаслідок ускладнень захворювання, а також внаслідок тривалого застосування метформіну [95, 96]. Провокуючим суїцид фактором є також доступність препарату в аптечній мережі. За умов реєстрації загальна кількість летальних випадків отруєнь метформіном може бути значно більшою, що також стосується і України.

Таблиця 2

**Кількість та причини отруєнь метформіном**

Рік	Причини отруєнь					
	Під час лікування (терапевтичні дози)		Ненавмисне передозування		Навмисне передозування (суїциди)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2002	7	1,0	0	0	5	9,3
2003	1	0,1	0	0	2	3,7
2004	2	0,3	0	0	1	1,9
2006	14	2,0	0	0	5	9,3
2007	513	72,2	8	66,7	18	33,4
2008 (січень–червень)	174	24,5	4	33,4	23	42,6
Усього випадків:	711	100,0	12	100,0	54	100,0
Із них смертельних	46	6,5	2	16,7	30	55,6

За даними літературних джерел [67–92] та сайту FDA суїцидальна доза метформіну становила від 12500 до 85000 мг, при застосуванні якої в потерпілих виникали симптоми тяжкого лактоацидозу: серцевий напад, аритмія, гостра серцева недостатність, недостатність багатьох органів тощо [69, 70, 74, 79, 85, 91]. Дозу метформіну, що спричинила отруєння встановлювали за кількістю знайдених порожніх блістерів [72, 97], а також за результатами рідинної хроматографії щодо кількісного вмісту метформіну в крові та сечі потерпілого [75, 81, 88, 89, 98–100]. Даних стосовно хіміко-токсикологічного дослідження біологічного матеріалу на метформін не встановлено.

## Висновки

1. Здійснений інформаційний огляд випадків отруєнь метформіном. У період з 2002 по червень 2008 рр. усього зареєстровано 777 випадків, з них 78 – летальних.
2. Визначено такі причини отруєння метформіном: отруєння під час лікування (терапевтичні дози), навмисне (суїциди) та ненавмисне передозування препарату (12500–85000 мг); головний наслідок – розвиток лактоацидозу.
3. Одержані результати, постійно зростаюча кількість хворих на ЦД 2 типу та доступність метформіну в аптечній мережі зумовлюють розробку методів хіміко-токсикологічного дослідження на препарат.

1. *Вергейчик Т.Х.* Токсикологическая химия: учебник / Т.Х. Вергейчик; под ред. проф. Е.Н. Вергейчика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 400 с.: ил.
2. Drug poisoning. The Columbia encyclopedia, 6th edition. – Columbia University Press. – 2008.
3. Токсикологическая химия: учебник для вузов / под ред. Т.В. Плетнёвой. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
4. Секреты токсикологии / [Линг Л. Дж., Кларк Р. Ф., Эрикссон Т. Б., Трестрейл III Дж. X] / Пер. с англ. – М. – СПб: «Изд-во Бинном» – «Изд-во «Диалект», 2006. – 376 с.: ил.
5. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance system / [Litovitz T. L., Kleinschwartz W., Caravati E. M. et al.] // American Journal of Emergency Medicine. – 1999. – V. 17. – P. 435–480.
6. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure: Acute Liver Failure Study Group / [Murphy E.J., Davern T.J., Shakil A.O. et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2000. – V. 45. – P. 549–553.
7. Епідеміологія цукрового діабету / [Тронько М.Д., Ефімов А.С., Кравченко В.І. та ін.]. – К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1996. – 152 с.
8. *Уильямз Г.* Руководство по диабету / Г. Уильямз, Д. Пикап. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 248 с.
9. *Калашникова М.Ф.* Симпозиум. Когда и как начинать комбинированную терапию СД 2 типа (консенсус ADA и EAD, 2008) / Калашникова М.Ф., Новикова М.С. // Лечащий врач. – 2009. – № 3. – С. 5–11.
10. *Zimmet P.* The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome / Zimmet P., Mc Carty D., De Courten M. // Journal of Diabetes Complications. – 1997. – V. 11, № 1 – P. 60–68.
11. *Бутрова С.А.* Эффективность глюкофажа в профилактике СД 2 типа / С.А. Бутрова // Русский медицинский журнал – Эндокринология, социально значимые заболевания. – 2003. – Т. 11, № 27. – С. 1494.
12. *Valensi P.L.* Производные сульфонилмочевин и сердечно-сосудистый риск / Valensi P.L., Verdler J., Slama G. // Практикующему эндокринологу. – 2008. – Т. 5, № 17. – С. 10.
13. *Демидова И.Ю.* Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа / И.Ю. Демидова // Русский медицинский журнал – Эндокринология. – 1999. – Т. 7, № 17. – С. 2.
14. *Моисеев В.С.* Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз – клинические проявления метаболического синдрома X / Моисеев В.С., Ивлева А.Я., Кобалава Ж.Д. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1995. – Т. 5. – С. 15–18.
15. *Crofford O.V.* Metformin / O.V. Crofford // The New English Journal of Medicine. – 1995. – V. 333, № 9. – P. 588–589.
16. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – 1988. – V. 37, № 12. – P. 1595–1600.
17. *Аметов А.С.* Метформин – основа терапии пациентов с метаболическим синдромом / Аметов А.С., Кондратьева Л.В. // Русский медицинский журнал – Эндокринология. – 2006. – Т. 14, № 26. – С. 1905.
18. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности / Алмазов В.А., Благосклонная Я.Б., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71, № 10. – С. 18–22.

19. Кобалава Ж.Д. Особенности суточного профиля артериального давления у больных гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. // Клиническая фармакология и терапия.– 1995.– Т. 4, № 3.– С. 50–51.
20. Зилов А.В. Метформин – 50 лет в клинической практике / Зилов А.В., Терехова А.Л. // Лечащий врач.– 2008.– № 3.– С. 16–19.
21. Кондратьева Л.В. Метформин – испытание временем / Кондратьева Л.В. // Русский медицинский журнал – Эндокринология.– 2007.– Т. 15, № 27.– С. 2098.
22. Sterne J. Pharmacology and mode of action of hypoglycaemic guanidine derivatives / J. Sterne // In: Campbell GD, ed. Oral Hypoglycaemic Agents. London: Academic.– 1969.– P. 193–245.
23. Beckmann R. Biguanide (Experimenteller Teil). In: Maske H, ed. Oral wirksame Antidiabetika. Handbuch der experimentellen Pharmakologie / R. Beckmann.– Berlin, Germany: Springer-Verlag.– 1971.– V. 29.– P. 439–596.
24. Зилов А.В. Метформин – патогенетический препарат первой линии в лечении сахарного диабета типа 2 / А. В. Зилов // Фарматека.– 2006.– № 20.– С. 34–37.
25. Мамедов М.Н. Опыт применения метформина у пациентов с метаболическим синдромом без сахарного диабета / М.Н. Мамедов, О.В. Косматова // Фарматека.– 2006.– Т. 124, № 9.– С. 60–64.
26. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: Third edition.– London: Pharmaceutical Press, electronic version, 2005.
27. Компендиум 2008 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.– К.: МОРИОН, 2008.– 2270 с.
28. Allavoine T.H. Efficacy of fixed combination metformine/glibenclamide in metformin failure type 2 diabetes patients / Allavoine T.H., Marre M. // Diabetes Research and Clinical Practice.– 2000.– V. 50, № 1.– P. 1368.
29. Harrigan R.A., Nathan M.S., Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity and treatment // Annals of Emergency Medicine.– 2001.– V. 38.– P. 68.
30. Аметов А.С. Применение росиглитазона и метформина в фиксированной комбинации (Авандамет) для лечения пациентов с СД 2 типа / Аметов А.С., Сокарева Е.В. // Русский медицинский журнал – Эндокринология.– 2007.– № 27.– С. 2082.
31. Дедов И.И. Сахарный диабет / Дедов И. И., Шестакова М. В // Руководство для врачей.– М.– 2003.– С. 163–167.
32. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд./ М. Д. Машковский.– М.: ООО Издательство «Новая Волна», 2006.– С. 412.
33. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В Т. 2 / М. Д. Машковский. – М.: 2002.– Т. 1.
34. Довідник лікарських засобів України 2009.– Випуск 3.– Електронна версія.– 2009, Державний формуляр лікарських засобів – електронна версія.– випуск 1.– Під ред. Чумака В.Т., Мальцева В.І, Морозова А.М., Парія В.Д., Степаненко А.В.
35. Гладкий А. Медикаментозное ведение гипергликемии при сахарном диабете 2 типа: единый алгоритм для начала и корректировки лечения / А. Гладкий // Здоров'я України.– 2009.– № 8.– С. 56–58.
36. Петунина Н.А. Алгоритм ведения пациентов с СД 2 типа / Н. А. Петунина // Справочник поликлинического врача.– 2008.– № 8.
37. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of ADA and EAD for study of diabetes / [Nathan D.M., Buse I.B., Davidson M.B. et al.] // Diabetes care.– 2009.– V. 32, № 1.– P. 1–9.
38. Bailey C.J. Biguanides and NIDDM / C.J. Bailey // Diabetes care.– 1992.– V. 15.– P. 755.
39. Biguanides: basic aspects and clinical uses in: International textbook of diabetes mellitus / [Hermann L.S., Melander A., DeFronzo R.A. et al.]– London, England: John Wiley.– 1997.– V. 37.– P. 841–864.
40. Ben M.H. Metformin associated acute pancreatitis / Ben M.H., Thabet H., Zaghoudi I., Amamou M. // Veterinary and Human Toxicology.– 2002.– V. 44.– P. 47–48.
41. Metformin-induced pancreatitis. A possible adverse drug effect during acute renal failure / Fimognari F.L., Corsonello A., Pastorell R., Antonelli-Incalzi R. // Diabetes Care.– 2006.– V. 29.– P. 1183.
42. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure /S. Mallick // Postgraduate medical journal.– 2004.– V. 80, № 942.– P. 239–240.
43. Carnicer J. Pancreatitis aguda, fallo renal agudo, intoxicacion por metformina y adenoma vellosa rectal / Carnicer J. Ortega., Ambros Checa A., Diarte de Miguel J. // Medicina Intensiva.– 2006.– V. 30.– P. 409–410.
44. Babich M.M. Metformin-induced acute hepatitis / Babich M. M., Pike I., Shiffman M. L. // American Journal of Medicine.– 1998.– V. 104.– P. 490–492.
45. Balik M. Lactate-buffered dialysis in cardiogenic shock associated with severe combined lactic acidosis / Balik M., Waldauf P., Glocknerova K., Kusova D. // Nephrology Dialysis Transplantation.– 2008.– V. 1, № 2.– P. 103–105.
46. Kovo M. Carrier-mediated transport of metformin across the human placenta determined by using the ex vivo perfusion of the placental cotyledon model / M. Kovo // Prenatal Diagnosis.– 2008.– V. 28, № 6.– P. 544–548.

47. *Hellmuth E.* Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies / Hellmuth E., Damm P., Molsted-Pedersen L. // *Diabetic Medicine.*– 2000.– V. 17, № 7.– P. 507–511.
48. *Reeker W.* Metformin-induced lactic acidosis / Reeker W., G. Schneider, N. Felgenhauer // *Deutsche Medizinische Wochenschrift.*– 2000.– V. 125.– S. 249–251.
49. *Misbin R.I.* Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin / Misbin R. I., Green L., Stadel B.V. // *The New English Journal of Medicine.*– 1998.– V. 338.– P. 265–266.
50. *Bailey C.J.* Treatment – metformin / Bailey C.J., Natrass M. // *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism.*– 1988.– V. 2.– P. 455–476.
51. *Lebacqz E.G.* Metformin and lactic acidosis / Lebacqz E.G., Tirmalms A. // *Lancet.*– 1972.– V. 1.– P. 314–315.
52. *Peters N.* Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit / Peters N., Jay N., Barraud D., Cravoisy A. // *Critical Care.*– 2008.– V. 12, № 6: R134.
53. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis / [Lalau J. D., Lacroix C., Compagnon P. et al.] // *Diabetes Care.*– 1995.– V. 18, № 6.– P. 779–784.
54. *Демидова И.Ю.* Метформин (сиофор): механизм действия и клиническое применение / Демидова И.Ю., Игнатова Н.Г., Рейдис И.М. // Реферативный сборник: Выпуск клиническая эндокринология.– 1998.– С. 3–27.
55. *Carnicer J. Ortega* Overdose of metformin secondary to acute renal insufficiency: a report of six cases / *Carnicer J. Ortega* // *Medicina Intensiva.*– 2007.– V. 31, № 9.– P. 521–525.
56. Severe lactic acidosis due to metformin therapy in a patient with contra-indications for metformin / Houwerzijl E.J., Snoek W.J., van Haastert M., Holman N.D. // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.*– 2000.– V. 144.– P. 1923–1926.
57. *Heaney D.* Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose / Heaney D., A. Majid, Junor B. // *Nephrology Dialysis Transplantation.*– 1997.– V. 12.– P. 1046–1047.
58. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study / Kamber N., Davis W.A., Bruce D.G., Davis T.M. // *The Medical Journal of Australia.*– 2008.– V. 188, № 8.– P. 446–449.
59. *Holanda P.* Severe lactic acidosis associated to metformin intoxication / Holanda P. // *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral.*– 2007.– V. 22, № 1.– P. 124–125.
60. *Brown J.B.* Lactic acidosis rates in type 2 diabetes / *Brown J.B., Pedula K., Brassily J.* // *Diabetes Care.*– 1998.– V. 21.– P. 1659–1663.
61. *Luft D.* Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics / Luft D., Schmulling R. M., Eggstein M. // *Diabetologia.*– 1978.– V. 14, № 2.– P. 75–87.
62. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus / Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. // *Cochrane database of systematic reviews (Online) Oxford, England: Update Software.*– 2006.– № 1.
63. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus / Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. // *The Cochrane Library (serial online). Oxford, England: Update Software.*– 2002.– № 2.
64. *Suchard J.R.* Fatal metformin overdose presenting with progressive hyperglycemia / Suchard J.R., Grotsky A. // *Western Journal of Emergency Medicine.*– 2008.– V. 9, № 3.– Art. 8.
65. *Шестакова М.В.* Сахарный диабет в пожилом возрасте: особенности клиники, диагностики и лечения / М.В. Шестакова // *Consilium medicum.*– 2002.– Т. 4, № 10.
66. *Балаболкина М.И.* Сахарный диабет / М.И. Балаболкина, П.Дж. Уоткинс.– ABC of Diabetes.– 2.– Москва: Бином.– 2006.– P. 15.– 134 с.
67. *Barrueto F.* Clearance of metformin by hemofiltration in overdose / Barrueto F., Meggs W. J., Barchman M.J. // *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.*– 2002.– V. 40.– P. 177–180.
68. Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes / [Belcher G., Lambert C., Edwards G. et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.*– V. 70, № 1.– P. 53–62.
69. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review / Chang C.T., Chen Y.C., Fang J.T., Huang C.C. // *Journal of Nephrology.*– 2002.– V. 15, № 4.– P. 398–402.
70. High anion gap metabolic acidosis in suicide: Don't forget metformin intoxication-two patients' experiences / Chang C. T., Chen Y. C., Fang J. T., Huang C. C. // *Renal failure.*– 2002.– V. 24, № 5.– P. 671–675.
71. *De Pont A. C.* Fatal autointoxication with metformin / A. C. De Pont // *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde.*– 2007.– V. 151, № 17.– P. 981–984.
72. *Falchek J.* Case history acute renal failure induced by metformin overdose in suicide / Falchek J., Stork C.M. // *Toxicology Letter The CNYPCC.*– 2000.– V. 5, № 2.
73. *Forrester M.B.* Adult metformin ingestions reported to Texas poison control centers, 2000–2006 / M.B. Forrester // *Human & experimental toxicology.*– 2008.– V. 27, № 7.– P. 575–583.
74. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose / Galea M., Jelacin N., Bramham K., White I. // *British Journal of Anaesthesia.*– 2007.– V. 98, № 2.– P. 213–215.

75. *Gambaro V.* A case of fatal intoxication from metformin / *V. Gambaro* // *Journal of forensic sciences.*– 2007.– V. 52, № 4.– P. 988–991.
76. *Gan S.C.* Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature / *Gan S.C., Arieff A.I., Pearl R.G.* // *Archives of Internal Medicine.*– 1992.– V. 152, № 11.– P. 2333–2336.
77. Survival following a metformin overdose of 63 g: a case report / *Gjedde S., Christiansen A., Pedersen S.B., Rungby J.* // *Pharmacology & Toxicology.*– 2003.– V. 93, № 2.– P. 98–99.
78. Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalinization / [*Harvey B., Hickman C., Hinson G. et al.*] // *Pediatric Critical Care Med.*– 2005.– V. 6, № 5.– P. 598–601.
79. Type 2 diabetes mellitus with lactic acidosis and acute renal failure induced by metformin overdose in suicide / *Hiroshi I., Ono Y., Ito H., Endo T.* // *Journal of the Japan Diabetic Society.*– 2004.– V. 47, № 6.– P.439-445.
80. *Lalau J.D.* Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetic treated by metformin: a study of metformin elimination / *Lalau J. D., Andrejak M., Moriniere P.* // *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy & Toxicology.*– 1989.– V. 27, № 6.– P. 285–288.
81. CASE REPORT: Analysis of metformin in antemortem serum and postmortem specimens by a novel HPLC method and application to an intoxication case / *Moore K.A., Levine B., Titus J.M., Fowler D.R.* // *Journal of Analytical Toxicology.*– 2003.– V. 27, № 8.– P. 592–594.
82. A fatal case of metformin poisoning / [*Nisse P.A., Mathieu-Nolf M., Deveaux M. et al.*] // *Journal of Toxicology – Clinical Toxicology.*– 2003.– V. 41, № 7.– P. 1035–1036.
83. Metformin-associated lactic acidosis remains a serious complication of metformin therapy / [*Orban J.C., Giunti C., Levraut et al.*] // *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.*– 2003.– V. 22, № 5.– P. 461–465.
84. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis / *Panzer U., Kluge S., Kreymann G., Wolf G.* // *Nephrology Dialysis Transplantation.*– 2004.– V. 19, № 8.– P. 2157–2158.
85. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin / *Peter Y.F., Guo Leroy F., Storsleyand S.J., Finkle N.* // *Seminars in Dialysis.*– 2006.– V. 19, № 1.– P. 80–83.
86. Toxicology case of the month: oral hypoglycaemic overdose / *Soderstrom J., Murray L., Daly F.F., Little M.* // *Emergency Medicine Journal.*– 2006.– V. 23, № 7.– P. 565–567.
87. *Spiller H.A.* Multicenter case series of adult metformin ingestion. (abstract) & Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. (abstract) / *H.A. Spiller* // *Journal of Toxicology– Clinical Toxicology.*– 1999.– V. 37.– P. 639–640.
88. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose / [*Spiller H. A., Barrueto F., Meggs W. J. et al.*] // *The Annals of pharmacotherapy.*– 2004.– V. 38, № 5.– P. 776–780.
89. *Spiller H.A.* Toxic effects from metformin exposure / *Spiller H. A., Quadrani D. A.* // *The Annals of pharmacotherapy.*– 2004.– V. 38, № 5.– P. 776–80.
90. The management of metformin overdose / *Teale K. F., Devine A., Stewart H., Harper N. J.* // *Anaesthesia.*– 1998.– V. 53, № 7.– P. 698–701.
91. Metformin-associated lactic acidosis in a pregnant patient / [*Yu-Cheng Hong, Ciaran P. O'Boyle et al.*] // *Gynecologic & Obstetric Investigation.*– 2008.– V. 66, № 2.– P. 138-141.
92. *von Mach M. A.* Experiences of a poison center with metformin-associated lactic acidosis / *von Mach M.A., Spiller H.A., Quadrani D.A.* // *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes.*– 2004.– V. 112, № 4.– P. 187–190.
93. United Nations Economic Commission for Europe. The World Factbook 2009. Washington, DC: Central Intelligence Agency, 2009.– [https:// www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html](https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/index.html)
94. *Sinclair A.J.* Diabetes in old age / *Sinclair A.J., Finucane P.*– 2nd ed., J.Wiley & Sons Ltd. 2001.
95. Сахарный диабет и депрессивные расстройства / *Анциферов М.Б., Дробижев М.Ю., Захарчук Т.А., Мельникова О.Г.* // *Русский медицинский журнал – Эндокринология – социально-значимые заболевания.*– 2003.– Т. 11, № 27.– С.1480.
96. Glycemic control and major depression in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / *De Groot M., Jacobson A. M., Samson J. A., Welch G.* // *Journal of Psychosomatic Research.*– 1999.– V. 46, № 5.– P. 425–435.
97. *Spiller H.A.* Management of antidiabetic agents in overdose / *Spiller H. A.* // *Drug Safety.*– 1998.– V. 19.– P. 411–424.
98. *Randall C.B.* Disposition of toxic drugs and chemicals in man / *C. B. Randall.*– California, Foster City: Chemical Toxicological Institute.– Biomedical Publications, 2004.– 7th edition.– P. 677–678.
99. *Vesterquist O.* Determination of metformin in plasma by high-performance liquid chromatography after ultrafiltration / *Vesterquist O., Nabbie F., Swanson B.* // *Journal of Chromatography B.*– 1998.– № 716.– P. 299–304.
100. Rapid and simple high-performance liquid chromatographic assay for the determination of metformin in human plasma and breast milk / [*Zhang M., Moore G. A., Lever M. et al.*] // *Journal of Chromatography B.*– 2002.– № 766.– P. 175–179.

---

---

**С.И. Мерзликин, В.Ю. Москаленко**

**Информационный обзор касательно обоснования химико-токсикологического исследования на метформин**

В статье приведены данные информационного обзора литературных источников касательно случаев отравлений метформином. Установлено, что в период с 2002 по июнь 2008 гг. различными источниками зарегистрировано 777 случаев отравлений метформином, из них 78 – с летальным исходом. Установлены следующие причины отравления препаратом: во время лечения сахарного диабета 2 типа в терапевтических дозах, а также при передозировке метформина от 12500 до 85000 мг – в случае преднамеренного (суицидального) и ненамеренного применения. Основным следствием отравления препаратом является лактоацидоз.

Полученные результаты, постоянно увеличивающееся число больных сахарным диабетом 2 типа и доступность метформина в аптеках обуславливают разработку методов химико-токсикологического исследования на метформин.

*Ключевые слова: сахарный диабет, антидиабетические препараты, побочные эффекты, отравления*

**S.I. Merzlikin, V.Y. Moskalenko**

**The informative review concerning the ground of chemical- and toxicological research of metformin**

Results of the informative review of literature sources concerning cases of poisoning with metformin have been represented in the article. It was established, that 777 cases of poisoning with metformin were submitted by different sources from the year 2002 to June 2008. Besides 78 cases of deaths were registered among them. In addition, reasons of metformin poisoning were established. It includes a therapeutic usage, while diabetes mellitus type 2 was treated and cases of unintentional and intentional (suicide) overdosing with metformin at doses from 12500 to 85000 mg. The main consequence of poisoning with metformin is lactic acidosis.

Results of our investigation, constantly increasing number of diabetic patients and availability of metformin in pharmacies are the ground for the development of chemical-and toxicological research of metformin.

*Key words: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, side effects, poisoning*

---

*Надійшла: 29.09.2009 р.*

**Контактна особа:** Мерзлікін Сергій Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра токсикологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: (572) 67-91-92, тел./факс (57) 714-25-40. E-mail: diacamph@mail.ru