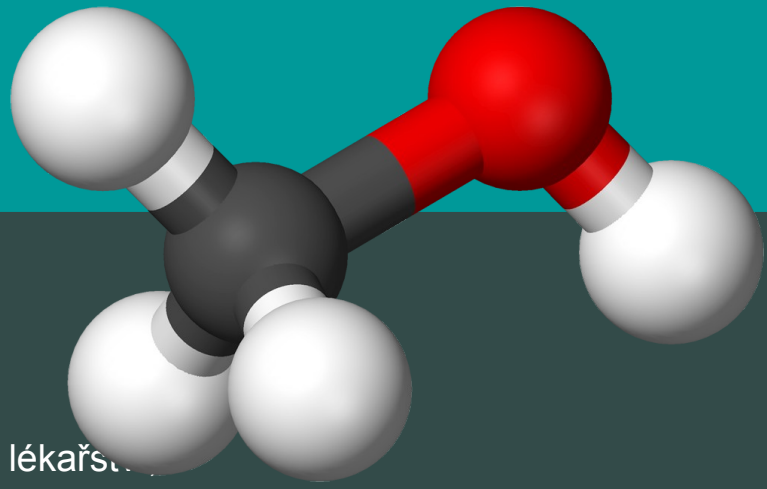
TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO

Akutní intoxikace metanolem – diagnostika a léčba. Odborné doporučení

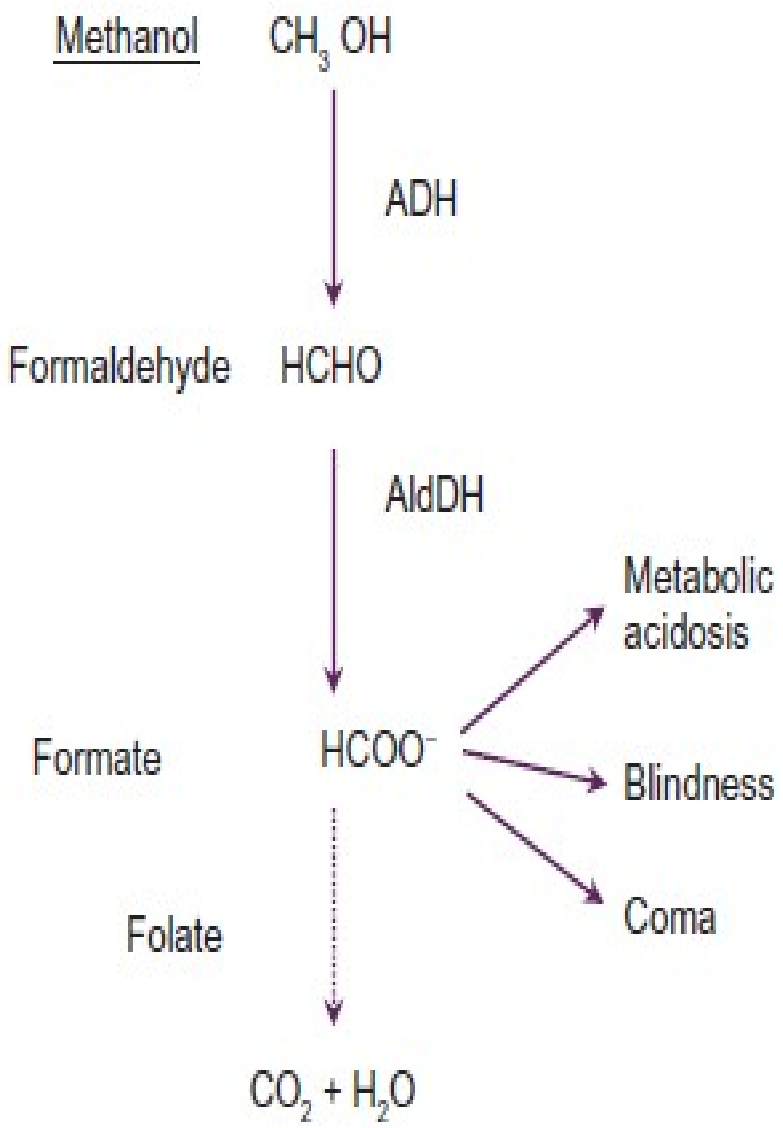


S. Zakharov, D. Pelclová

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Klinika pracovního lékařství

Toxikologické informační středisko

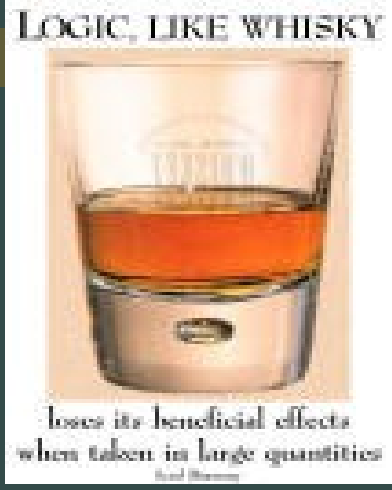
Výskyt otrav



- 825 případů ve Spojených Státech v roce 2008, 20 úmrtí;
- 15 těžkých případů v Itálii v roce 2007, 11 úmrtí;
- 51 případ v Norsku v 2002-2004; 17 úmrtí;
- 154 případy v Estonsku v roce 2001, 68 úmrtí

Toxicita metanolu

- **Minimální toxická dávka** – cca **0,1 ml/kg;**
- **Smrtelná dávka** – cca 1-2 ml/kg (100-200 ml);
- Hladina metanolu v krvi: 200 mg/l - CNS příznaky,
- od 400 mg/l těžká/velmi těžká otrava,
- od 800 mg/l velmi těžká/smrtelná otrava
- Roční výroba metanolu ve světě – cca 48 000 000 tun (54% v Číně);
- Počet tovaren na výrobu M. ve světě – 245 (rok 2009).



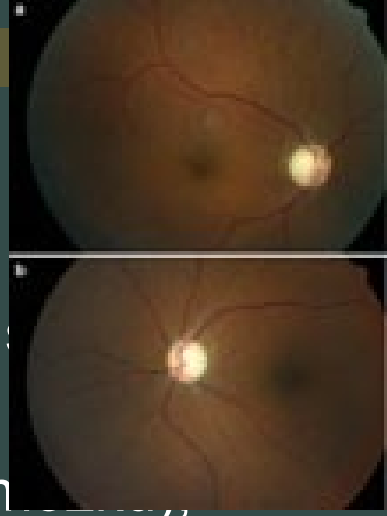
Toxikokinetika metanolu

- **Maximum v séru - za 30 – 90 minut** po požití;
- **Biologický poločas** v organismu **- 8 – 28 hodin (průměr 12 hodin);**
- **T ½ za léčby antidotem 30 – 50 hodin;**
- **T ½ při hemodialýze (HD) 2 – 3 hodiny.**
- **Pomalá metabolizace v játrech** rychlostí **10-15 mg/kg** hmotnosti/hod (=0,7-1,0 g/hod) na **výrazně toxičtější metabolity -** formaldehyd (t1/2 1–2 min) a dále kyselinu mravenčí (maximum v krvi a moči 2.- 3. den po požití);
- 10-20 % metanolu se vylučuje nezměněno plícemi, 3% - močí.

Mechanismus účinku metanolu

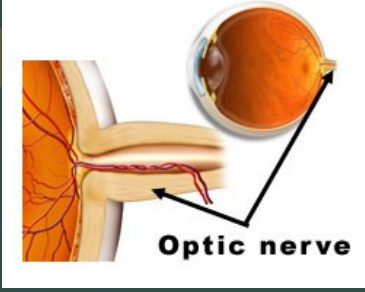
- Kumulací kyseliny mravenčí v séru: metabolická acidóza + laktatová acidóza (inhibice cytochrom C oxidázy v mitochondriích, tkaňová (buněčná) hypoxie) – **jako kyanidy a sírovodík (!)** – chemická asfyxie;
- Kumulace kyseliny mravenčí v sítnici, očním nervu (inhibice cytochromoxidázy a deplece glutationu (GSH) v buňkách sítnice – poškození oxidačním stresem) – trvalé poruchy zraku;
- Kumulace kyseliny mravenčí v CNS (bazální ganglia mozku) - extrapyramidové projevy.
- Velmi pomalu se oxiduje na CO2 a H2O; t ½ cca 20 hodin.
- **Oxidace závisí na přítomnosti kyseliny listové (ko-faktor oxidace). Nízká zásoba folátů v organismu (50% v jatrech).**

Příznaky otravy

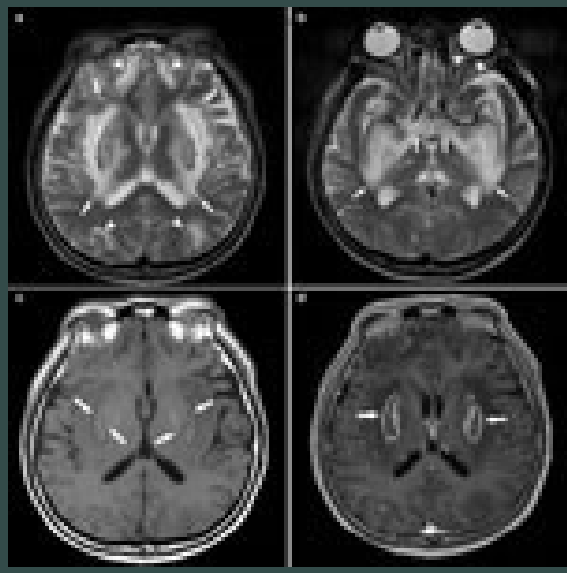


- Časné: opilost, gastritida, zvýšená osmolalita;
- Hlavní toxické projevy za 6-12 hodin, v kombinaci
  někdy až za 36 hod!
- CNS (bolesti hlavy, závratě, sopor, kóma, křeče, edém
- Oční poruchy: ztráta barevného vidění, mydriáza, ztráta pupilárního reflexu, vize „sněžného pole“, centrální skotom až slepota (edém papily, destrukce retiny a degenerace zrakového nervu).
- Metabolické poruchy: acidóza, vysoký přechodný osmolální, později aniontový gap, tachypnoe, hyperventilace, hyperglykemie, renální selhání, multiorgánové dysfunkce.
- Oběhové projevy: deprese myokardu, hypotenze, tachykardie, bradykardie, dysrytmie, dušnost, cyanóza, edém plic, srdeční selhání a EKG abnormality.

Následky otravy při přežití



- **P**oruchy zraku až slepota (25-30 % otrav), vzácně za několik měsíců mírné zlepšení;
- Neurologické poruchy: extrapyramidové (parkinsonismus - třes, ztuhlost, bradykineze), změny osobnosti aj.
- MRI, CT – změny v bazálních gangliích



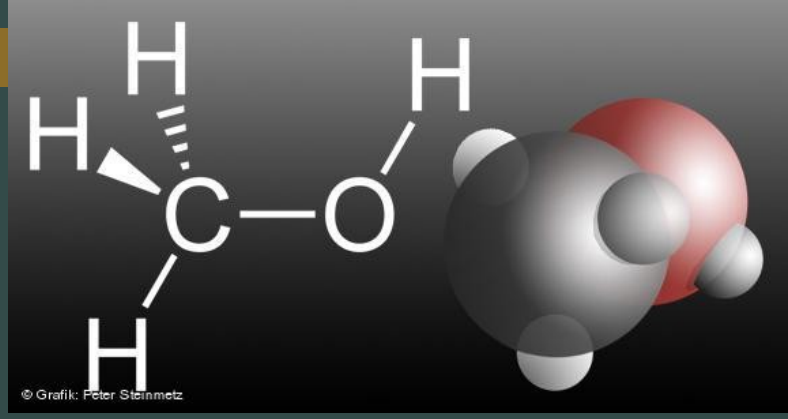
- **Špatné prognostické známky:**

- křeče, koma; šok, přetrvávající acidosa, bradykardie, renální selhání;

- **terapie zahájena až za 8-10 nebo hodin po požití (!);**
- hladina kyseliny mravenčí v krvi nad 500 mg/l (11,1 mmol/l).

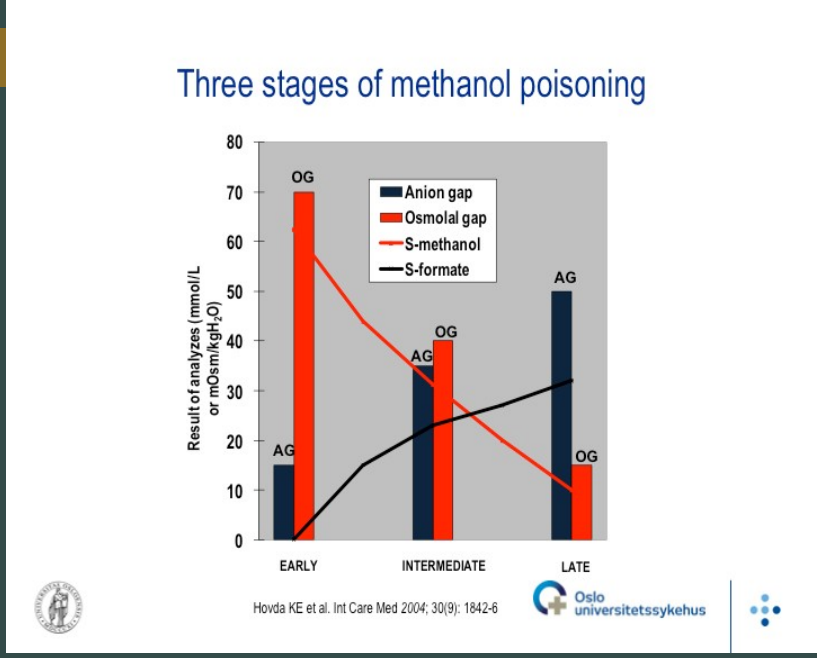
- Laboratoř:
- metanol v krvi (moči)
- etanol v krvi
- kyselina mravenčí v séru;
- osmolalita, osmolální gap, aniontový gap; ionty, pH, bikarbonát, glukóza;
- krevní plyny (u pacientů s útlumem CNS nebo metabolickou acidózou);
- další vyšetření - urea, jaterní testy, amylázy - dle klinického stavu.

Laboratoř



- V pozdním stadiu intoxikace není korelace mezi hladinou metanolu a tíží otravy - metanol může být již zmetabolizován.
- Závažnost otravy, resp. mortalita, koreluje lépe se stupněm acidózy, zvýšením osmolality a aniontového gapu. Změny těchto parametrů ale rovněž závisí na době od požití.
- **M**etabolická acidóza (pH arteriální krve pod 7,3; bikarbonát v séru pod 20 mEq/l) vrcholí 12 hodin po požití, kontrolní odběry vhodné ještě 24-48 hod po úpravě pH (rebound fenomen).

Laboratoř



- **Osmolální gap** (nad 10 mOsm/kg H**2**O): stoupá v přítomnosti alkoholů, s poklesem hladiny metanolu v séru klesá.
- **Aniontový gap:** zpočátku nízký, stoupá až při poklesu metanolu - s rozvojem acidózy a snížením bikarbonátu (nad 20 mmol/l); maximum v pozdní fázi, kdy většina metanolu je zmetabolizována.
- **Kyselina mravenčí**: maximum v krvi 1-2 dny po požití, spolehlivější pro posouzení otravy; nad 200 mg/l - oční příznaky a metabolická acidóza, nad 500 mg/l (11,1 mmol/l) těžká otrava.

Etanol (afinita k ADH 15x vyšší)

- Sterilizace 40% alkoholu magistraliter - příprava 10 % sterilního roztoku v 5% glukóze.
- Podávání - na JIP (hrozí útlum dechu a CNS), monitorování hladin etanolu: 8-12 hod. – x1/hod., po ustálení terapeutické hladiny – x1/(2-4 hod.), ev. 3x denně (+ x1/hod. po změně dávkování), při HD častěji.
- Koncentraci udržovat v rozmezí 1-1,5 ‰ (u dospělých až 2‰), přechodný vzestup nad uvedenou horní hranici dospělého pacienta neohrozí.
- Riziko hypoglykémie (zejména u dětí), proto nutné časté kontroly glykémie

Indikace k podání antidota

- metanol v krvi nad 200 mg/l. POZOR, v pozdějších fázích intoxikací může být již zmetabolizován! (kyselina mravenčí nad 200 mg/l).
- anamnesticky požití více **0,1 ml/kg** čistého metanolu;
- alespoň dvě nespecifická laboratorní kritéria a zároveň požití jakéhokoli množství metanolu:

- osmolální gap více než 10 mOsm/kg (nezpůsobený etanolem!)

- metabolická acidóza (pH arteriální krve pod 7,3; bikarbonát v séru pod 20 mEq/l),

- vysoký aniontový gap

- klinické symptomy příznačné pro otravu metanolem

Dávkování i.v.

- 10% roztok etanolu v 5% glukóze centrálním žilním katétrem (5% - zatěžuje vyšší náloží tekutin, nad 10% - hyperosmolární, nevhodné pro i.v. podání);
- úvodní bolus - 800 mg/kg (8 ml/kg 10% etanolu) během 20-60 minut dle tolerance;
- následně infuse 80-150 mg/kg/hod (0,8–1,3 ml/kg/hod 10% etanolu, max. 1,5 ml/kg/hod).
- Během HD zvýšit rychlost infuze (na 2,5-3,5 ml/kg/hod 10% etanolu) nebo přidat etanol do dialyzátu (1-2 g/l), max. dávky etanolu až 320 (350) mg/kg/h.

Dávky p.o./NG sondou:

- Hůře se udržuje požadovaná stabilní hladina v krvi a dochází ke dráždění GIT
- úvodní dávka 800 mg/kg 100% etanolu naředěného na 20-30% roztok pro dospělé (pro děti 5-10% roztok)
- udržovací dávka 80-150 mg/kg/hod (t.j. pro nepijáky 0,4-0,7,ml/kg/hod 20% etanolu, pro alkoholiky 0,8 ml/kg/hod 20% etanolu)

Terapii ukončit:

- a) je-li metanol nedetekovatelný nebo;
- b) je-li metanol < 50 mg/l (<0,05g/l, t.j. 1,56 mmol/l) a zároveň odezněla acidóza a známky systémové toxicity.
- Obvykle se etanol podává několik dní, dokud není metanol eliminován. Po skončení je vhodná observace minimálně 24 hod – úzdrava z několikadenní opilosti, rebound acidózy, zvýšení kyseliny mravenčí v krvi, aj.
- Etanol je dostupnější, levnější, ale nutnost kontinuální i.v. infuze, hodinové odběry, stanovování hladin, častější potřeba hemodialýzy

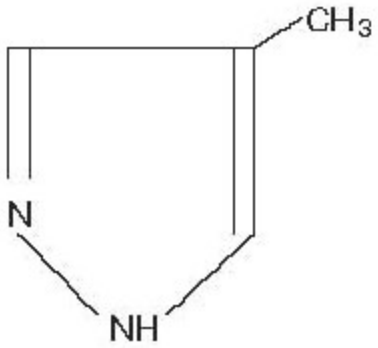
Fomepizol (afinita k ADH 8000x vyšší než u etanolu)

- specifický inhibitor alkoholdehydrogenázy, maximální efekt za 1,5-2 hodiny.
- Ve srovnání s etanolem má snadnější klinické použití, vyžaduje méně monitorování, netlumí CNS, nepůsobí opilost ani hypoglykemii a může omezit potřebu HD (podá-li se brzy a není-li výrazná metabolická acidóza).
- Indikace jako u etanolu.

Situace, kdy je vhodné užít fomepizol namísto etanolu:

- pacienti s poruchou vědomí, metanol nad 400 mg/l, těžká acidóza
- současný vliv tlumivých látek (opioidy, sedativa, antidepresiva, antikonvulziva, antihistaminika, hypnotika)
- jaterní onemocnění, pacienti užívající disulfiram (léčba alkoholismu) nebo metronidazol
- těhotenství, zejména 1. trimestr, kdy je kontraindikován etanol
- děti (častější hypoglykemie po podání etanolu)
- nedostupné laboratorní monitorování hladin etanolu, nemožnost monitorování pacienta na akutní jednotce

Dávkování fomepizolu



- Podávat pomalou i.v. infuzí po dobu naředěné ve 100 ml 5% glukosy nebo FR:

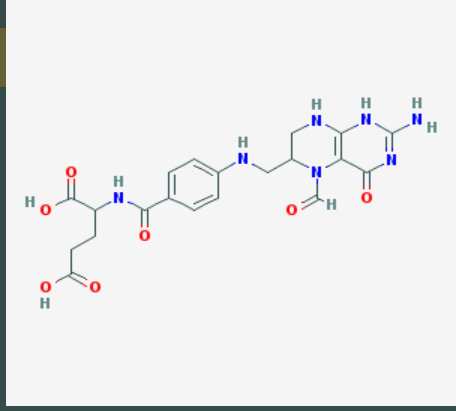
- Úvodní bolus: 15 mg/kg (max.1 g)

- Další bolusy: 10 mg/kg – 4 bolusové dávky po 12 hodinách

- Pokračovací léčba: 15 mg/kg po 12 hodinách (pouze v případě, je-li po předchozí 48 hod periodě zapotřebí; zvýšení dávky kompenzuje autoindukcí zvýšený metabolismus fomepizolu).

- Fomepizol je účinně odstraňován dialýzou, proto by se po každém cyklu HD měla poslední dávka zopakovat.

Kyselina listová



- kofaktor oxidace kyseliny mravenčí, zvyšuje clearance mravenčanů;
- **všem pacientům léčeným inhibitory ADH (antidotem) podávat každé 4 hodiny 50 mg acidum folicum i.v. (p.o.**) do úplného vymizení příznaků;
- přípravek lze podávat i při pouhém podezření na otravu nebo u pacientů bez příznaků v dávce 1 mg/kg (max. 50 mg) po 4-6 hodinách, po dobu 24-48 hod.
- Přednost má aktivní redukovaná forma kyseliny listové - leukovorin, (přípravky **Calciumfolinat, Leucovorin, Vorina**), dávkování stejné.

Indikace k akutní HD

- - hladina metanolu v krvi nad 500 mg/l (t.j. 15 mmol/l)
- - hodnoty kyseliny mravenčí vyšší než 200 mg/l (pokud se stanovují, jsou spolehlivější než metanol)
- - těžká acidóza (pH méně než 7,3), osmolální či aniontový gap zvýšen o (5-) 10 mOsm/l
- - oční poruchy nebo známky CNS toxicity
- - selhávání ledvin, těžký rozvrat tekutin a elektrolytů, zhoršování stavu navzdory terapii
- - potřeba zkrácení léčby otravy
- - požití více než cca 25 ml čistého

Závěrečná doporučení Toxikologického informačního střediska:

- Mít v nemocnici pohotovostní zásobu 10% sterilního alkoholu v 5% glukóze pro nitrožilní podání (!), v případě absence zásoby začít hned s podáváním etanolu NG sondou, nečekat na přípravu sterilního roztoku;
- Zajistit dostupnost hemodialýzy pro pacienty s těžkou otravou;
- Zajistit zásobu aktivní redukované formy kyseliny listové pro i.v. podání – Leukovorin, Vorina, Calciumfolinat; začít podávat přípravek i při pouhém podezření na otravu (v případě absence začít podávat kyselinu listovou v tabletách per os)

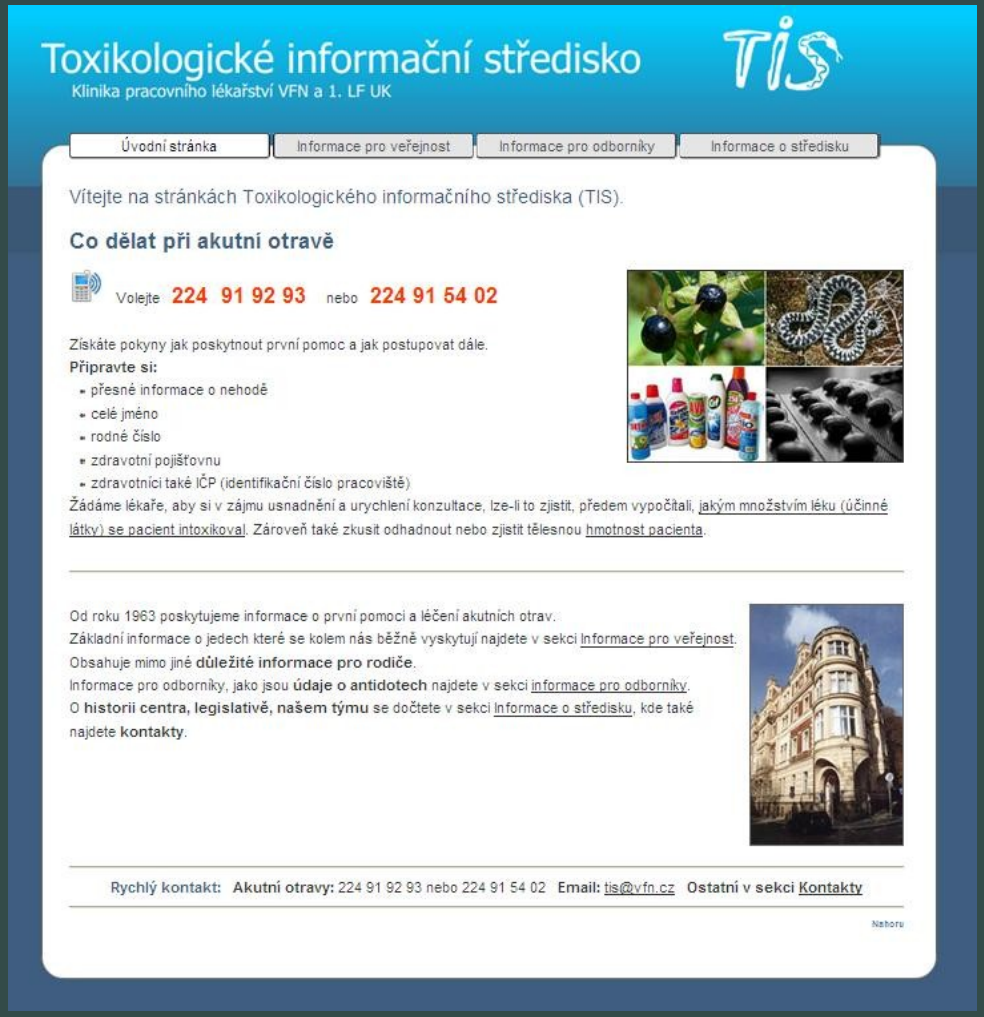
Závěrečná doporučení Toxikologického informačního střediska:

- Pátrat po anamnestických údajích o konzumaci alkoholu v průběhu posledních 48-72 hodin;
- Nečekat na výsledky stanovení hladiny metanolu z toxikologické laboratoře a hned začít s léčbou v případech, kdy:

a) pacient má symptomy příznačné pro otravu metanolem;

b) pacient má alespoň dvě nespecifická laboratorní kriteria a zároveň požití jakéhokoli množství suspektního alkoholu (osmolální gap více 10 mOsm/kg; metabolická acidóza; vysoký aniontový gap (v pozdějších fázích).

Závěrečná doporučení Toxikologického informačního střediska:

- Konzultovat telefonicky Toxikologické informační středisko VFN v Praze na tel. 224 91 92 93, 224 915 402 pro odbornou toxikologickou informaci
- Odborné doporučení Metanol – www.tis-cz.cz
- Antidotum Fomepizol – viz indikace v OD
- Zvážit možnost zavedení metody stanovení kyseliny mravenčí v séru
- Závěrečné zprávy !
- Dotazník MD E. Hovdy, Ph.D. !

Webové stránky TIS
www.tis-cz.cz – Odborné doporučení