

Medicinska edukacija/ AKUTNA TROVANJA METANOLOM
Medical education

ACUTE POISONINGS BY METHANOL

Correspondence to:

Doc. Dr sc. pharm. **Snežana Đorđević**,
Docent na Medicinskoj hemiji
Medicinski fakultet VMA,
Univerzitet odbrane
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 13
11000 Beograd
Tel. 011/36-09-481
Mob.tel. 060-336-70-38
E-mail: ivezicnela@yahoo.com

Duška Puzović¹, Snežana Đorđević²,
Nada Bošnjaković-Pavlović³, Nataša Perković-Vukčević²

¹ Specijalizant na Fakultetu za fizičku hemiju, Univerziteta u Beogradu

² Centar za kontrolu trovanja, Vojno medicinska akademija, Beograd

³ Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd

Ključne reči

metanol, akutna trovanja, gasna hromatografija

Key words

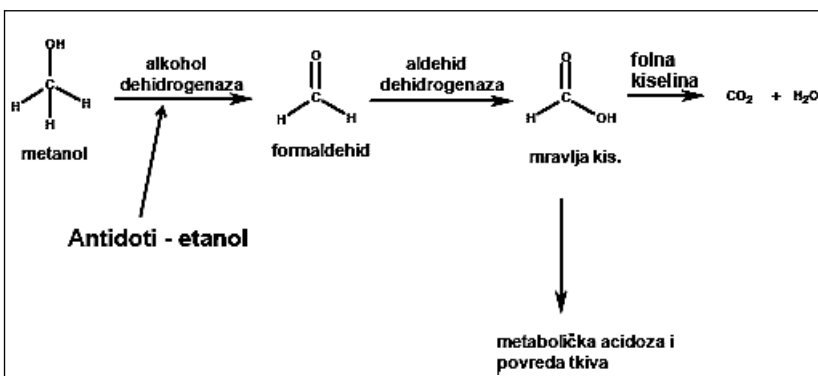
methanol, acute poisonings, gas-chromatography

Sažetak

Akutna trovanja metanolom su retka ali često sa veoma teškom kliničkom slikom, i sa smrtnim ishodom. Lečenje otrovanih pacijenata, koji su primljeni u Centar za kontrolu trovanja vršeno je davanjem etanola kao antidota (za koncentraciju metanola u krvi veću od 20 mg/dL) i korekcijom metaboličke acidoze rastvorom natrijum bikarbonata. Hemodijaliza je primenjena kod pacijenata sa teškom metaboličkom acidozom, akutnom bubrežnom insuficijencijom i kada je koncentracija metanola u plazmi bila veća od 50mg/dL. Acidobazni status i gasne analize ispitivani su u uzorku arterijske ili kapilarne krvi. Rezultati o koncentraciji metanola dobijeni su nakon analize krvi gasnom hromatografijom sa head space dodatkom.

UVOD

Trovanja metanolom su jako retka ali ne i tako malo značajna jer ostavljaju dugotrajne posledice i predstavljaju veliki rizik po život ukoliko se ne otkriju i ne počnu se lečiti na vreme ⁽¹⁾. Metanol se u organizmu vrlo sporo oksidiše i gotovo ne razgrađuje potpuno do ugljen dioksida i vode (Slika 1). Metaboliti metil alkohola formaldehid i mravlja kiselina mnogo su toksičniji od matične supstance zbog čega se i daju antidoti da bi se metanol nepromenjen izbacio iz organizma ^(2,3). Metanol se slično etanolu metaboliše kinetikom nultog reda.



Slika 1. Metabolizam metanola

Ovi toksični metabolički poremećaji se manifestuju nakon latentnog perioda od oko 24 časa (opisana je latencija od 1 do 40 časova). Klinička slika trovanja metanolom se u početku manifestuje znacima pijanstva, praćenog vrto-glavicom, glavoboljom, somnolencijom, teturanjem. Lokalni iritativni efekti se ispoljavaju konjunktivitisom, ponekad komplikovanim ulceroznim keratitom, nadražajem gornjih disajnih puteva a u težim slučajevima bronhopneumonijom i edemom pluća. Bitne kliničke manifestacije trovanja su acidoza i očni poremećaji, koji se javljaju nakon latentnog perioda u toku kojeg se verovatno kumuliraju metaboliti⁽¹⁾.

Akutna trovanja metanolom, ukoliko se ne prepoznaju na vreme, u 25-50% otrovanih se ne završava povoljno. Osobe koje prežive trovanje metanolom, često ostaju slepe čitavog života⁽⁴⁾.

Zbrinjavanje pacijenata otrovanih metanolom sastoji se od specifične terapije i intenzivne nege. Antidotska terapija etanolom primenjuje se kod bolesnika kod kojih je koncentracija metanola u krvi iznad 20mg/dL⁽²⁾. Davanje etanola smanjuje toksičnost metanola jer etanol blokira metabolizam metanola do njegovih otrovnih metabolita, formaldehida i mravlje kiseline⁽⁵⁾. To omogućava

izlučivanje nepromenjenog metanola putem bubrega. Mada je relativno povoljna i efektivna, terapija etanolom ima i neke nedostatke. Etanol dovodi do depresije centralnog nervnog sistema (CNS) i ima složenu farmakokinetiku pa zahteva često doziranje i često praćenje koncentracije etanola u serumu. Za razliku od etanola, fomepizol (4-metil pirazol) kao antidot, ne dovodi do depresije CNS i do hipoglikemije, ima dugo delovanje i interval doziranja na 12h. Fomepizol je dosta skuplji od etanola pa se zato kod nas retko koristi. Takođe smatra se da kod trovanja trudnica treba koristiti fomepizol jer korišćenje etanola kao antidota može da dovede do pojave fetalnog alkoholnog sindroma. Fomepizol je manje štetan za vene u odnosu na etanol, i to je potencijalna prednost u lečenju trovanja metanolom kod male dece. Pokazao kao efikasan inhibitor alkohol dehidrogenaze bez značajnih neželjenih efekata (6,7).

Rana dijagnoza trovanja i intenzivan tretman su neophodni da se spreči dugotrajno onesposobljavanje ili smrt otrovanog. Intravenozno davanje natrijum bikarbonata je neophodno kod acidoze koja ugrožava život dok se hemodijaliza koristi u slučajevima teške metaboličke acidoze, akutne bubrežne insuficijencije i kada je koncentracija metanola u plazmi većoj od 50mg/dL(2,8). Hemodijalizom se uklanja metanol i koriguje acidoza (pH <7,35), a treba je primeniti kod bolesnika koji imaju problema sa vidom i onih koji ne reaguju na predhodnu terapiju.

Cilj rada je da ukaže na ozbiljnost kliničke slike trovanja metanolom, kao i na značaj rane dijagnostike i blagovremene terapije. Podaci su prikupljeni u Centru za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije u Beogradu u periodu od 1998.godine do 2013. godine. Rezultati o koncentraciji metanola dobijeni nakon analize krvi gasnom hromatografijom, kao i biohemijski parametri, prikazani su i poređeni sa kliničkom slikom i ishodom trovanja. Kod otrovanih bolesnika prikazana je i promena koncentracije metanola u funkciji vremena, nakon primene etanola kao antidota, što će dati potpuniju sliku o eliminaciji metanola u akutnim trovanjima ljudi.

MATERIJAL I METODE

Materijal:

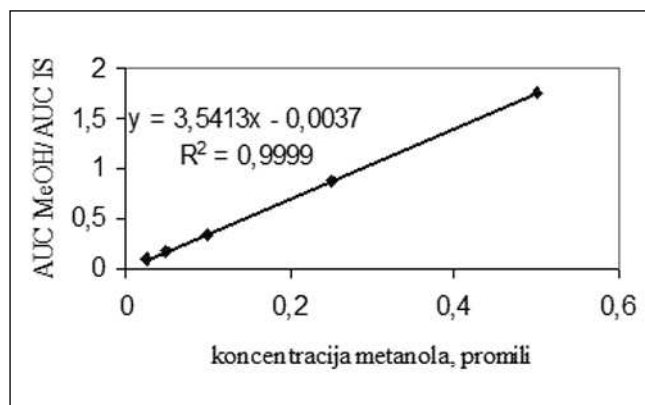
- Puna krv u epruveti sa EDTA kao antikoagulumom bolesnika otrovanih metanolom
- Etanol, metanol i 2-propanol dobijeni su od proizvođača Merck, Darmstadt, Nemačka

Metoda:

Gasna hromatografija sa plameno-jonizujućim detektorom (GC-FID Dani 1000) i "Head space" (Dani HS 86.50) tehnikom injektovanja. Razdvajanje metanola, etanola i IS vršeno je na koloni Rtx-BAC1, 30mx0,32 mm, debljina filma 1,8 µm, koja je grejana na 40°C, uz protok gasa nosača 2 mL/min. Dužina analize iznosila je 5 min.

Priprema uzoraka

U bočicu za head-space odpipetirano je 100 µL uzorka krvi i 100 µL internog standarda (2-propanola) koncentracije 1%. Bočica je grejana 5 minuta na 80°C, nakon čega su uzorci analizirani tehnikom gasne hromatografije sa plameno-jonizacionim detektorom (GC-FID).



Slika 2. Kalibraciona kriva određivanja koncentracije metanola u krvi

Određivanje koncentracije metanola i etanola u krvi vršeno je na osnovu kalibracione krive za opseg koncentracija od 0,025 do 0,5‰ (Slika 2).

REZULTATI I DISKUSIJA

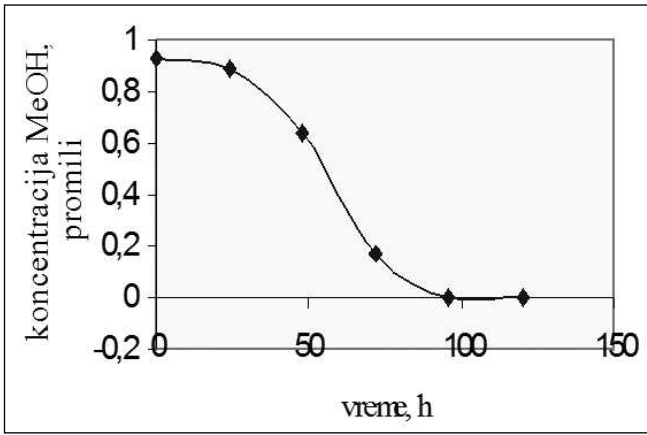
Prema podacima Centra za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije u Beogradu, akutna trovanja metanolom su veoma retka. Osim navedenog masovnog trovanja metanolom koje se desilo 1998.god. trovanja metanolom su bila sporadična i uvek u kombinaciji sa etanolom. Acidobazni status kod otrovanih bolesnika, zajedno sa gasnim analizama ispitivani su u uzorku arterijske ili kapilarne krvi(9). Na tešku acidozu ukazuje vrednost bikarbonata u krvi ispod 15 mEq/l. Vrednost metanola u krvi iznad 50mg/L je indikacija za hemodijalizu. Rezultati analize uzoraka krvi na sadržaj metanola kod tri otrovana bolesnika prikazani su u Tabeli 1.

bolesnik	koncentracija metanola (‰)	koncentracija metanola mmol/L
1	0,93	29,02
2	2,08	64,89
3	0,78	24,34

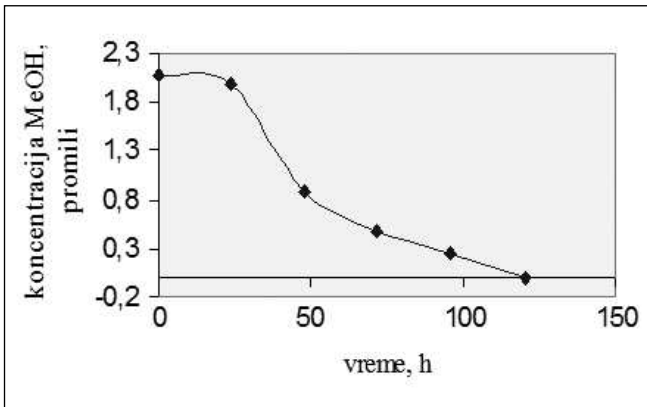
Tabela 1. Koncentracije metanola na prijemu bolesnika

Slučaj 1: Bolesnik starosti 42 godine, primljen je zbog zadesnog trovanja metil alkoholom. Na prijemu stanje svesti bilo je na nivou duboke kome, bez spontanog disanja. Zenice su bile miotične, bez reakcije na svetlost i akomodaciju. Laboratorijske analize pri prijemu pacijenta pokazale su ekstremnu metaboličku acidozu, a koncentracija metanola u krvi iznosila je 0,93‰. Započeta je korekcija metaboličke acidoze infuzijama bikarbonatnih rastvora, a prva tri dana primenjene su i bikarbonatne hemodijalize. Zbog depresije disanja primenjivana je mehanička ventilacija pluća. Kao antidot primenjivan je etanol. Promena koncentracije metanola u toku lečenja prikazana je na grafikonu 1.

Slučaj 2: Bolesnik u dobi od 42 godine, primljen je zbog akutnog zadesnog trovanja metanolom. Pacijent je na prijemu bio svestan, orijentisan, afebrilan, duboko i ubrzano je disao, sa glavoboljama, mučninom, i smetnjama u vidu.



Grafikon 1. Promena koncentracije metanola u funkciji vremena



Grafikon 2. Promena koncentracije metanola u funkciji vremena

Laboratorijske analize pokazale su metaboličku acidozu i metanol u koncentraciji od 2,08%. U toku hospitalizacije tretiran je etanolom *per os* u prosečnoj količini od 100 mL/h (40%) i bikarbonatnim rastvorima. Prva tri dana hospitalizacije pacijent je bio podvrgnut hemodijalizi. Metabolička acidoza (pH=7,105) je korigovana primenjenim merama. Ponovljenim toksikološkim analizama krvi detektovan je pad koncentracije metanola, a trećeg dana hospitalizacije analize krvi na metanol bile su negativne (Grafikon 2).

Slučaj 3: Bolesnik u dobi od 57 godina, primljen je zbog bolova u trbuhu, psihomotornog nemira i izražene acidoze. Na prijemu bolesnik je bio svestan. Laboratorijskim analizama dokazano je prisustvo metaboličke acidoze (pH=7,159) i metanola u koncentraciji od 0,78%. U terapiji su primenjeni rastvori etanola, bikarbonata i kristaloidni rastvori, kao i antibiotcima. Prvog i drugog dana hospitalizacije primenjena je hemodijaliza. Drugog dana hospitalizacije toksikološkom analizom utvrđeno je prisustvo metanola 0,12%.

Trovanja metanolom su jako retka ali ne i tako malo značajna jer ostavljaju dugotrajne posledice i predstavljaju veliki rizik po život ukoliko se ne otkriju i ne počnu lečiti na

vreme. Obično se ovakva trovanja javljaju kao posledica konzumiranja falsifikovanog alkoholnog pića kućne proizvodnje (jer je metanol mnogo jeftiniji od etanola, pa ga samim tim proizvođači mešaju sa etanolom da bi dobili veću zapreminu alkoholnog pića) i tim je veća i zarada proizvođača prodajom ovakvog alkoholnog pića. Prvi zabeležen slučaj masovnog trovanja rakijom desio se 1951. godine u jednoj vojvođanskoj stolarskoj zadruzi, kada je od konzumiranja rakije od metil-alkohola umrlo oko dvadeset radnika, a obolelo oko dve stotine radnika. Od metil-alkohola iz rakije 1996. godine umrla su četiri radnika mladeno-vačkog „Petra Drapšina“ a već početkom 1998. godine Srbiju je potresla afera „zozovača“, kada se od konzumiranja istoimene rakije otrovalo 56 ljudi, od kojih je 43 umrlo. Studije su pokazale, da bez obzira na tretman lečenja, kod pacijenata otrovanih metanolom zabeležena je visoka smrtnost ali i doživotna oštećenja^(2,4,10,11). U cilju lečenja, otrovanim bolesnicima primljenim na Urgentnu kliniku za kliničku toksikologiju i farmakologiju Centra za kontrolu trovanja davan je etanol kao antidot sa početnom dozom od 10 mL/kg/h 10% etanola intravenski, a zatim infuzija od oko 10g/h etanola da bi se održala koncentracija etanola u krvi od oko 100 mg/dL. Hemodijaliza se koristila u slučajevima teške metaboličke acidize, akutne bubrežne insuficijencije i kada je koncentracija metanola u plazmi veća od 50mg/dL.

Kod bolesnika 1 zaključeno je da se radilo o teškom zadesnom trovanju metanolom koje se ispoljilo ozbiljnim poremećajem svesti, akutnom respiratornom insuficijencijom i toksičnom encefalopatijom sa multilokularnim oštećenjem mozga, uključujući i optički živac. Primenjivana kompleksna simptomatska, suportivna, nespecifična detoksikaciona i antidotska terapija su imale efekat u smislu uspešnog lečenja akutne faze lečenja, ali su kasnije komplikacije dovele do smrtnog ishoda. Primenjenom antidotskom specifičnom i nespecifičnom terapijom, kod bolesnika 2, akutna faza je uspešno prebrođena. U toku hospitalizacije bolesnika 3, trećeg dana hospitalizacije nije utvrđeno prisustvo metanola u krvi, a postojeća metabolička acidoza je korigovana. Primenjena terapija uticala je na povoljan tok lečenja.

ZAKLJUČAK

Kod bolesnika otrovanih metanolom, na osnovu anamneze i laboratorijskih ispitivanja, registrovana je metabolička acidoza. U cilju lečenja i korekcije acidoze, pacijenti su lečeni rastvorima etanola kao antidota, bikarbonata kao i hemodijalizom. Rezultati lečenja pokazuju da primenjenom antidotskom specifičnom i nespecifičnom terapijom akutna faza je uspešno prebrođena. Analiza takođe pokazuje da je smrtnost kod pacijenata otrovanih metanolom jako visoka, i da blagovremenoj dijagnozi i lečenju treba dati posebnu pažnju.

Abstract

Acute methanol poisoning is rare but often with a severe clinical course, and can be fatal. Treatment of poisoned patients admitted to the Poison Control Center was carried out by administering ethanol as an antidote (for methanol concentration in the blood of more than 20 mg/dL) and correction of metabolic acidosis with sodium bicarbonate. Hemodialysis is performed in patients with severe metabolic acidosis, acute renal insufficiency, and when the methanol concentration in the plasma was higher than 50mg/dL. Acido-basic status and gas analysis were measured in a sample of arterial or capillary blood. The results of the methanol concentration were obtained after analysis of blood by gas chromatography with head space injection.

LITERATURA

1. Kruse JA, Methanol poisoning, *Intensive Care Med*, 1992;18(7):391-7.
2. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol*. 1986;1:309-334.
3. Hantson P, Haufroid V, Wallemacq P. Formate kinetics in methanol poisoning, *Hum Exp Toxicol*, 2005;24(2):55-9.
4. Hovda KE, Hunderi OH, Taffjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002-2004. Epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med*.2005;258:181-190.
5. Hafner HT, Wehner HD, Scheytt KD, Besserer K, The elimination kinetics of methanol and the influence of ethanol, *Int J Leg Med*, 1992; (2):111-114.
6. Hovda KE, Froyshov S, Gudmundsdottir H, Rudberg N, Jacobsen D. Fomepizole may change indication for hemodialysis in methanol poisoning: prospective study in seven cases, *Clin Nephrol*, 2005; 64(3):190-7.
7. Mycyk MB, Leikin JB. Antidote review: fomepizole for methanol poisoning, *Am J Ther*, 2003;10(1):68-70.
8. Bhakta NR, Grabe DW, S. Haqqie S, John L. Kinetics, dialysis systems, adequacy Postdialysis rebound in a case of acute methanol poisoning. *Hemodial Int*, 2005;9(1): 75
9. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*.2002;40:415-446.
10. Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia S. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26:583-586.
11. Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:175-181