

Je intermitentní hemodialýza u otrav metanolem účinnější než CVVHD/CVVHDF?

Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int* 2014;86:199–207.

Intoxikace metanolem (metylkoholem) patří v medicíně mezi emergentní stavy, kdy je nemocnému potřeba poskytnout adekvátní pomoc ve formě eliminace metanolu a jeho metabolitů během několika málo hodin, jinak může dojít k těžkému orgánovému poškození či smrti. Metanol se v organismu metabolizuje na formaldehyd, následně na kyselinu mravenčí a její metabolity (mravenčany), přičemž obě látky jsou cytotoxické a vedou k poruše buněčného dýchání v mitochondriích. Za toxicitu metanolu je rozhodujícím způsobem zodpovědná zejména kyselina mravenčí (cca šestkrát jedovatější než metanol), méně formaldehyd, který je sice mnohem toxičtější, ale má velmi krátký biologický poločas a v organismu se nekumuluje. Hromadění kyseliny mravenčí v těle vede ke vzniku metabolické acidózy se zvýšením anionového gapu, k poškození zraku (inhibuje cytochromoxidázu v očním nervu) a bazálních ganglií. Nebezpečné jsou zejména koncentrace kyseliny mravenčí vyšší než 9–11 mmol/l. Metanol se po perorálním požití prakticky stoprocentně vstřebává a maximální koncentrace v séru dosahuje za 30–90 min (vyšší koncentrace dosahuje v cerebrospinnálním moku a oční tekutině, proto je toxický zejména pro tyto orgány). Biologický poločas pak je kolem 8–28 h (průměr 12 h). Biologický poločas formaldehydu je jen 1–2 min, zatímco maximální koncentrace kyseliny mravenčí v krvi a moči jsou dosahovány druhý až třetí den po požití. Metabolismus metanolu je 5–7krát pomalejší než u etanolu, čehož se využívá i terapeuticky (podaný etanol vytěšňuje metanol z vazby na alkoholdehydrogenázu, a tím se ho méně zmetabolizuje na formaldehyd). Malá část metanolu se vylučuje nezměněná plícemi a močí.

Hemoeliminační metody (ať již intermitentní, či kontinuální) rychle odstraňují jak metanol, tak kyselinu mravenčí a mravenčany, současně také velmi dobře korigují metabolickou acidózu. Přímé srovnávací studie obou těchto metod nebyly dosud ve světě provedeny, jelikož se používají v závislosti na řadě faktorů. Jejich použití závisí jak na zvyklostech daného pracoviště, na oběhovém stavu nemocného, možnosti podat antidotum (fomepizol, ale třeba i alkohol u vyznavačů islámu), tak samozřejmě na socioekonomické situaci nemocných a pracovišť (řada těchto otrav proběhla v rozvo-

jových zemích s omezeným přístupem k eliminačním metodám). Epidemie otrav metanolem v roce 2012 v ČR byla v moderní historii jednou z těch větších (121 intoxikovaných nemocných bylo hospitalizováno a celkem 41 z nich zemřelo) a umožnila srovnat účinnost léčby pomocí intermitentní hemodialýzy (IHD) s kontinuální veno-venózní hemodialýzou či hemodiafiltrací (CVVHD/CVVHDF) z pohledu rychlosti a účinnosti odstranění metanolu a kyseliny mravenčí/mravenčanu.

Šlo o prospektivní, observační, nekontrolovanou studii, do které bylo zařazeno celkem 24 nemocných intoxikovaných metanolem (vstupní sérová koncentrace metanolu > 6,3 mmol/l), kteří vyžadovali hemoeliminační metodu a u nichž byla dostupná potřebná vstupní laboratorní data. Nemocní byli léčeni celkem v deseti českých nemocnicích mezi zářím a prosincem 2012; 11 z nich pomocí IHD, 13 pak pomocí kontinuálních metod (8× CVVHD a 5× CVVHDF). Rozhodování o typu metody záviselo na řadě faktorů; k IHD byli indikováni zejména jedinci s vyššími koncentracemi metanolu (> 15,8 mmol/l), s těžkou metabolickou acidózou či očním poškozením. Rozhodující ale byl i hemodynamický stav nemocných (všichni nemocní na IHD měli střední arteriální tlak [MAP] > 70 mm Hg, zatímco polovina na CVVHD měla MAP ≤ 70 mm Hg) a dále stav vědomí (8/13 nemocných na CVVHD bylo v kómatu, zatímco na IHD to byli jen dva pacienti). Zásadní roli v rozhodování o léčebné modalitě také hrálo vybavení jednotlivých pracovišť (oddělení ARO menších nemocnic často neměla vybavení a zkušenosti s prováděním IHD, proto zde byly indikovány kontinuální metody). Všichni nemocní byli alkalizováni, hydratováni a dostávali dle možností antidota: 7/11 nemocných na IHD a 9/13 na CVVHD/CVVHDF dostávalo etanol, fomepizol obdrželi (samotný či následovaný etanolem) čtyři nemocní v každé skupině. Šest z 11 nemocných na IHD a 11 ze 13 na CVVHD/CVVHDF dostávalo substituci kyselinou listovou. První IHD byla u skupiny léčené touto metodou v průměru zahájena do dvou hodin od přijetí do nemocnice a medián trvání byl 8 hodin. CVVHD/CVVHDF se podařilo zahájit v průměru do 3,5 hodiny od přijetí (0,5–12 h) a medián trvání byl 44 hodin.

Vzorky venózní krve na stanovení metanolu a mravenčanu byly odebírány před zahájením dialýzy a každé 2–4 hodiny v jejím průběhu a poté po skončení výkonu. U kontinuálních metod se odebíraly vzorky průběžně, sérum se stočilo a zamrazilo a vzorky se pak dodatečně analyzovaly hromadně. Z výsledků byl stanovován poločas odstraňování metanolu a mravenčanu a velikost jejich odstraňování za časovou jednotku.

Nejmłodšímu nemocnému bylo 30 let, nejstaršímu 79. Zajímavé je, že ve skupině léčené IHD bylo pět mužů a šest žen, zatímco ve skupině léčené kontinuálními metodami byly jen dvě ženy a 11 mužů. Možným vysvětlením může být fakt, že celkový stav nemocných ve skupině s IHD byl o něco lepší (méně komatózních stavů a vyšší průměrné hodnoty MAP než u nemocných na CVVHD/CVVHDF) v důsledku požití menšího množství metanolu (proto více žen, kde předpokládáme menší spotřebu alkoholu), a tedy s mírnějším stupněm intoxikace (průměrné koncentrace metanolu vstupně 58 mmol/l [95% interval spolehlivosti 26,7–88,9] vs. 66 mmol/l [95% IS 30,5–102,4] u skupiny CVVHD/CVVHDF). Skupina léčená kontinuálními metodami měla také významnější metabolickou acidózu (průměr 6,9 ± 0,1 vs. 7,1 ± 0,1 u IHD; p = 0,04) a vyšší koncentrace laktátu (p = 0,04). U dvou nemocných bylo dokonce naměřeno vstupní pH 6,65.

Poločas eliminace metanolu byl u IHD 3,7 ± 1,4 h a u CVVHD/CVVHDF 8,1 ± 1,2 h (p < 0,001); poločas eliminace mravenčanu byl 1,6 ± 0,4 h u IHD a 3,6 ± 1,0 h

u CVVHD/CVVHDF ($p < 0,001$). Eliminační časy obou toxických látek tedy byly výrazně kratší u IHD a byly ovlivněny těmito faktory: průtokem krve během IHD (čím vyšší průtok krve krevní pumpou, tím rychlejší eliminace; $p = 0,015$), rychlostí průtoku dialyzátu a plochou dialyzátoru u CVVHD/CVVHDF (čím vyšší průtok dialyzátu a větší membrána, tím vyšší eliminace obou látek; $p < 0,05$). Signifikantní korelace nebyla nalezena mezi poločasem eliminace metanolu a mravenčanu v závislosti na vstupních koncentracích obou látek, ani na koncentraci etanolu, bikarbonátu či laktátu; významně delší poločas eliminace obou látek ale měli nemocní se vstupní těžkou metabolickou acidózou a nízkou hodnotou MAP ($p = 0,038$). Podávání kyseliny listové, etanolu či fomepizolu neovlivnilo eliminaci metanolu či mravenčanu. Celkové přežívání ani morbidita (trvalé oční či neurologické postižení) mezi skupinami se nelišily, i když zde byl trend k lepším výsledkům u nemocných léčených IHD. V mnohorozměrné regresní analýze se pak ukázalo, že zkrácení eliminačního času o 54 % pro metanol a o 56 % pro mravenčan lze dosáhnout zejména dostatečně vysokým průtokem krve krevní pumpou (250–260 ml/min) u IHD a dostatečným průtokem dialyzátu u CVVHD/CVVHDF (4 000–5 000 ml/h).

Závěrem autoři tedy konstatují, že během intoxikace metanolem je IHD lepší metodou než kontinuální eliminační metody, jelikož metanol a jeho deriváty rychleji a účinněji odstraňuje. Efektivitu kontinuálních metod lze zlepšit zvýšením rychlosti průtoku dialyzátu a částečně i použitím kapilár o větším povrchu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

První vlna masových otrav metanolem proběhla ve světě hned na začátku 20. století poté, co se koncem 90. let 19. století objevil účinný způsob jeho purifikace. O jeho toxicitě se nejprve pochybovalo, ale další masové otravy v roce 1923 již nenechaly nikoho na pochybách, že metanol je velmi toxický (Tephly, 1991). Až do začátku 21. století proběhlo několik epidemií, zejména v rozvojových zemích, ale i v Evropě, kdy se metanol začal přidávat jako levnější náhražka etanolu do alkoholických nápojů. Rizikem byly a jsou i malé, často domácí či regionální palírny, kde během destilace nedojde k dostatečnému vyčištění alkoholu od metanolu a jeho koncentrace v nich se zvyšuje. Mezi jedny z nejvýznamnějších hromadných otrav v Evropě patřily ty z Estonska z roku 2001 (190 případů s 36% mortalitou) a Norska z let 2002–2004 (59 případů s 29% mortalitou) (Hovda et al., 2005; Paasma et al., 2007). V tomto ohledu jsou údaje z české epidemie srovnatelné (121 nemocných a 32,5% mortalita). Počet nemocných v ČR se do roku 2014 ještě zvýšil a počet úmrtí dosáhl čísla 50 (poměrně velké množství pančovaného alkoholu z roku 2012 ještě bylo mezi obyvatelstvem a u malých obchodníků a spotřebovávalo se opožděně). Tato epidemie významným způsobem prověřila připravenost ČR na podobné situace a ukázala poměrně rychlou a dobrou koordinaci akcí a léčebných postupů podle doporučení Toxikologického informačního střediska. Díky ní se také v Česku poprvé použil fomepizol, který byl v rámci specifického léčebného programu schválen MZ ČR a dovezen z Norska a v rámci spolupráce s Norskem byla také zavedena rychlá detekce mravenčanu v krvi, jelikož stanovení kyseliny mravenčí nebylo k dispozici ve všech laboratořích.

Jen asi pětina intoxikovaných nemocných neměla žádné symptomy otravy. Ostatní si stěžovali na gastrointestinální obtíže (zvracení, bolesti břicha, abdominální křeče, průjem), poruchy zraku, dyspnoe, bolesti na hrudníku anebo byli v kómatu. Intoxikace metanolem může být zrádná i proto, že nízké nebo nulové

koncentrace metanolu v krvi po latenci od požití nevylučují u pacienta s příznaky otravy (metanol již může být zmetabolizován), a také proto, že většina studií (včetně té komentované) neprokázala korelaci mezi koncentrací metanolu a závažností otravy. Pro potvrzení otravy a její závažnosti je proto spolehlivější stanovení koncentrace kyseliny mravenčí (či mravenčanu) v krvi. Významným vodítkem k odhadu závažnosti otravy také může být závažnost metabolické acidózy.

Zásadní role dialýzy v eliminaci metanolu je známa již dlouho a je dána zejména tím, že jak metanol, tak mravenčany jsou malé molekuly bez vazby na bílkoviny, a jsou tudíž ideálním objektem pro odstraňování pomocí dialýzy. Literární data o kinetice odstraňování kyseliny mravenčí a mravenčanu jsou ale podstatně chudší, a proto má tato studie velký klinický význam pro případné další epidemie intoxikací. Ukázala, že poločas eliminace metanolu při použití jakékoli dialyzační metody (IHD či kontinuální) je podstatně kratší než endogenní eliminace metanolu plicemi a ledvinami během terapie antidoty (průměrně 43–52 h). Zkracuje také eliminační čas u mravenčanu v porovnání s jeho endogenním vylučováním, a to téměř o polovinu (2,3–6,1 h dle různých studií). Ukázala také dokonalejší eliminaci metanolu při IHD oproti CVVHD/CVVHDF, proto by se měli intoxikovaní indikovat spíše k IHD než ke kontinuálním metodám. Častým argumentem pro použití kontinuálních metod bývá, že nemocní jsou ve špatném hemodynamickém stavu s nízkou hodnotou MAP, a tudíž IHD nevládnou. Vzhledem k tomu, že u většiny nemocných není nutné dosáhnout velkého tekutinového obrátu a nepotřebují ultrafiltraci (naopak mohou být často dehydratováni), je u nich IHD často dobře tolerována, a naopak z důvodu rychlejší clearance metanolu a úpravy pH se jejich stav během procedury spíše zlepšuje. V jedné z mála dřívějších studií, které srovnávaly rozdíl eliminačních poločasů metanolu v závislosti na typu metody, byl rozdíl mezi IHD a kontinuálními metodami podstatně větší (pětkrát rychlejší eliminace metanolu u IHD v porovnání s CVVHD), což lze vysvětlit tím, že rychlost průtoku dialyzátu v české práci byla u CVVHD/CVVHDF více než dvojnásobná (2,5 l/h vs. 1,0 l/h ve studii Kana a spol.), a tudíž eliminace metanolu kontinuálními metodami byla v české práci účinnější (Kan, 2003).

Na základě výsledků této studie se odborníci snažili vytvořit doporučení pro léčebný postup u intoxikace metanolem. Pokud bychom chtěli odstranit 100 % metanolu, pak by nemocní museli být léčeni IHD po dobu 18 hodin či CVVHD/CVVHDF po dobu 40 hodin. Pokud ale nastane epidemie s vysokým počtem nemocných a omezenou dialyzační kapacitou, pak se za dostačující (zajišťující skoro 100% odstranění mravenčanu a 80% odstranění metanolu) považuje IHD trvající 8 hodin či CVVHD/CVVHDF trvající 18 hodin (s co největším průtokem dialyzátu), po nichž následuje pokračující terapie antidoty (etanolem či fomepizolem) po dobu 12–24 h od ukončení eliminační metody.

Největším nedostatkem studie je, že nebyla randomizovaná, ale že nemocní byli indikováni k jednotlivým procedurám na základě hemodynamického stavu a možnosti pracoviště provádět danou proceduru. Přesto ale ukazuje lepší pozici IHD v léčbě intoxikace metanolem.

Literatura

- Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, et al. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005;258:181–190.
Kan G, Jenkins I, Rangan G, et al. Continuous haemodiafiltration compared with intermittent haemodialysis in the treatment of methanol poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2665–2667.
Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:152–157.
Tephly TR. The toxicity of methanol. *Life Science* 1991;48:1031–1041.