

بنام خدا

خلاصه کاربردی

موضوع: راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول

Clinical Guideline for Treatment of Methanol Poisoning

کاربران هدف: پزشکان شاغل در بخش‌های اورژانس و پزشکان بخش‌های مسمومین؛ اعم از پزشکان عمومی، متخصصین طب اورژانس، متخصصین داخلی، روانپزشکان، سم‌شناسان و نیز مدیران و برنامه‌ریزان بخش سلامت و سایر درمان‌گران اختلالات مصرف مواد

مقدمه:

شایع‌ترین علت مسمومیت با متانول در کشور مصرف مشروبات الکلی آلوده به متانول است. این مسئله در مورد مشروبات الکلی به ظاهر استاندارد که تحت عنوان ویسکی، ودکا، آبجو، شراب و... در بازارهای غیرقانونی به فروش می‌رسند نیز گزارش شده است. هم‌چنین آن‌چه در کشورمان به عنوان الکل صنعتی استفاده می‌شود ممکن است دارای مقادیر قابل توجهی متانول باشد. در مواردی مشاهده گردیده که شیشه‌های فروخته شده تحت عنوان الکل طبی هم حاوی مقادیر قابل توجهی متانول بوده‌اند. **همه‌گیری** مسمومیت با متانول ناشی از مصرف اتانول آلوده به متانول در نقاط مختلف جهان گزارش شده است. **در کشور ما نیز** در سال‌های اخیر مواردی از همه‌گیری مسمومیت با متانول گزارش شده است. البته با توجه به اینکه به عنوان حلال در محلول‌های چاپ و تکثیر، چسب‌ها، رنگ، جلادهنده‌ها و ثابت‌کننده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و بسیاری از این محصولات در منازل یافت می‌شود، هم‌چنین وسیعاً بعنوان یک عامل ضدیخ در محلول‌های شیشه‌شوی اتومبیل، بعنوان افزودنی گازولین و بعنوان سوخت چراغ الکلی به کار می‌رود، مسمومیت‌های اتفاقی مخصوصاً در کودکان هم رخ می‌دهد. لذا آشنایی با اصول تشخیص و درمان آن اهمیت اساسی دارد. این راهنما بر اساس مرور جامع شواهد در زمینه مداخلات موثر در درمان مسمومیت با متانول و با تکیه بر «راهنمای بالینی درمان مسمومیت با متانول» منتشر شده توسط انجمن سم‌شناسی بالینی آمریکا به عنوان راهنمای قابل قبول گروه سم‌شناسان تدوین گردیده است.

تشخیص:

با توجه به این که در بیش‌تر اورژانس‌های کشور دسترسی به امکانات آزمایشگاهی برای تعیین سطح سرمی متانول و اتانول وجود ندارد، در صورت مراجعه مورد مشکوک به مسمومیت با متانول اولویت اول ارزیابی علائم بالینی، **ABG**، اندازه‌گیری الکترولیت‌های خون و تحت نظر گرفتن بیمار است.

در صورت تشخیص مسمومیت با متانول بیماریابی برای یافتن سریع سایر قربانیان از طریق خودشان و شناسایی منبع آلودگی بسیار مهم است.

تظاهرات بالینی

- علائم مسمومیت خالص با متانول معمولاً در عرض نیم تا چهار ساعت ایجاد می‌شود که بصورت تهوع، استفراغ، درد شکمی، سردرد، گیجی، خواب آلودگی و تضعیف دستگاه اعصاب مرکزی است. معمولاً بیماران در این مرحله به پزشک مراجعه نمی‌کنند.

- پس از آن یک دوره نهفته ۱ وجود دارد که بسته به دوز متانول بلعیده شده تقریباً ۲۴-۶ ساعت، بطول می‌انجامد و متعاقب آن اسیدوز متابولیک جبران‌نشده ایجاد شده که باعث اختلال بیشتر کارکرد بینایی می‌شود که می‌تواند در دامنه‌ای از تاری دید و تغییرات میدان بینایی، فتوفوبی، اشکال در تطابق نور، دوینی تا کوری کامل و به طور ناشایع نیستاگموس متغیر باشد.
- وجود تاری بینایی با وضعیت هوشیاری دست‌نخورده قویاً مطرح‌کننده تشخیص مسمومیت با متانول است.
- مصرف همزمان اتانول به طور معمول شروع علائم را بیش از ۲۴ ساعت و گاه تا ۷۲ ساعت به تاخیر می‌اندازد، تابلویی که به کرات در کشور ما به علت آلودگی همزمان الکل دیده می‌شود.
- وجود اسیدوز شدید متابولیک با شکاف آنیونی و اُسمولار افزایش یافته قویاً پیشنهادکننده‌ی مسمومیت با متانول یا ایتلن گلیکول است. شدت علائم بالینی و مرگ با شدت تضعیف اعصاب مرکزی و اسیدوز متابولیک همراهی بالایی دارد و ارتباط کمی با غلظت سرمی متانول نشان می‌دهد.

تشخیص افتراقی مهم

- آنچه مهم است تشخیص سریع و صحیح است. از آنجایی که انجام آزمایش اورژانس تعیین سطوح سرمی الکل در اکثر نقاط کشور امکان‌پذیر نیست وجود وجوه افتراق بالینی مسمومیت متانول از اتانول از اهمیت خاصی برخوردار است:
- زمان مراجعه و حال عمومی بیمار: جذب اتانول (الکل موجود در مشروبات الکلی) بسیار سریع صورت گرفته و اوج علائم آن در ۲-۱ ساعت اول به شکل مستی، برافروختگی، پرحرفی، علائم گوارشی و... است. در صورت بلع مقادیر زیاد ممکن است با کاهش سطح هوشیاری و ایست تنفسی همراه باشد. آن چه اهمیت دارد این است که با گذشت زمان وضعیت بیمار رو به بهبود می‌رود. این وضعیت در الکل‌های سمی و خصوصاً متانول دیده نمی‌شود. بیمار معمولاً دیر (و به طور شایع بعد از ۲۴ ساعت) مراجعه کرده و وضعیت بالینی بیمار هر ساعت بدتر می‌شود.
- علائم مستی و وازودیلاتاسیون: افراد دچار مسمومیت با الکل‌های سمی علائم مستی بارزی را از خود نشان نداده و بعلت شوک همراه انتهاهای سرد و گاه لرز دارند.
- تظاهرات چشمی: بیماران دچار مسمومیت با اتانول معمولاً مردمک‌های میوتیک دارند و شکایتی از مشکلات بینایی نمی‌کنند، در صورتی که در مسمومیت با متانول مردمک‌ها میدریاتیک بوده و پاسخ به نور کند یا بدون پاسخ است.
- بوی الکل: معمولاً در زمان مراجعه از دهان بیماران مسمومیت با اتانول بوی الکل استشمام می‌گردد. این وضعیت در مواجهه با بیماران دچار مسمومیت با الکل‌های سمی کم‌تر وجود دارد.
- تشنج و علائم دستگاه اعصاب مرکزی: یافته‌های عصبی خصوصاً تشنج از علائم شدت مسمومیت در الکل‌های سمی است.
- وجود تاکی‌پنه و اسیدمی: اسیدمی از یافته‌های آزمایشگاهی خوب در افتراق الکل‌های سمی و غیر سمی است. پاسخ بدن به اسیدمی به شکل تاکی‌پنه و هیپرنتیلیاسیون است که در بالین تظاهر می‌کند. گرچه مسمومیت با اتانول نیز می‌تواند اسیدوز خفیفی ایجاد کند، ولی معمولاً این اسیدوز خفیف خود به خود و با اقدامات حمایتی معمول و با دفع و تجزیه اتانول رفع می‌گردد.
- اندازه‌گیری سطوح سرمی الکل‌ها: شاید اهمیت آن در ساعت‌های اولیه مسمومیت بیشتر باشد اما عملاً با گذشت زمان از مسمومیت اهمیت خود را از دست داده و حتی می‌تواند همراه‌کننده باشد. از آنجایی که متابولیت الکل‌های سمی عمدتاً مسئول عوارض آن هستند ممکن است در زمانی که بیمار به پزشک مراجعه کرده عملاً سطح متانول در خون به میزان زیادی افت کرده و تمامی آن به متابولیت‌های سمی تبدیل شده باشد، لذا در عین حالی که بیمار دچار عوارض مسمومیت با الکل سمی است بررسی‌های آزمایشگاهی نمی‌تواند وجود متانول در سرم را نشان دهد. از طرفی نمونه‌گیری غیر صحیح که در آن از اتانول به عنوان ضدعفونی‌کننده پوست استفاده گردد می‌تواند منجر به بروز پاسخ‌های مثبت کاذب شود.

- قند خون و الکترولیت‌ها: معمولاً در مسمومیت با اتانول هیپوگلیسمی و در مسمومیت با متانول هیپرگلیسمی وجود دارد. هم چنین بعلت اسیدوز هیپرکالمی در مسمومیت با متانول دیده می‌شود در صورتی که از تظاهرات مسمومیت با اتانول ممکن است هیپوکالمی بعلت استفراغ زیاد باشد. یافته‌های اشاره شده ثابت نبوده و بایستی در کنار سایر علائم بدن‌ها توجه نمود.

بررسی‌های آزمایشگاهی

- آزمایش‌های لازم برای تمام بیمارانی که مقادیر سمی از متانول را بلعیده‌اند عبارت است از: شمارش سلولی خون، الکترولیت‌ها، کامل ادرار، ABG، کلسیم سرم، لپاز، آمیلاز، کراتین کیناز، اُسمولالیتی و غلظت سرمی اتانول و متانول. در بیمارانی که تغییر سطح هوشیاری، تشنج یا ناهنجاری‌های عصبی موضعی دارند CT یا MRI مغز می‌تواند اندیکاسیون داشته باشد.

درمان:

تثبیت وضعیت بیمار، مراقبت حمایتی و اصلاح عوارض تهدیدکننده حیات برای راه هوایی، تنفس و گردش خون در اولویت است. شایع‌ترین عوارض جدی مسمومیت با متانول عبارتند از اسیدوز متابولیک، ضایعات چشمی و اغماء. بنابراین مدیریت اولیه درمان باید متمرکز بر پیشگیری از ایجاد این عوارض یا اصلاح آن‌ها باشد. در بیماران با کارکرد کلیوی طبیعی باید مایعات وریدی به حد کافی برای نگهداری برون‌ده ادراری مناسب تجویز شود و بیمار به دقت از نظر شناسایی زودرس نارسایی کلیوی احتمالی مورد ارزیابی قرار گیرد. تشنج گرچه نادر است اما در صورت وقوع باید با دوزهای استاندارد دیازپام یا لورازپام درمان شود. برخی بیماران مسمومیت متانول اختلال وابستگی به الکل دارند، باید برای این بیماران ۱۰۰ میلی‌گرم تیامین داخل وریدی همراه با مولتی‌ویتامین تکمیلی تجویز شود.

شستشوی معده متانول سریعاً جذب می‌شود و حتی اگر تکنیک شستشوی معده موثر باشد فرصت اندکی برای پیشگیری از جذب وجود دارد. استفاده از اِپِکاک ۲ - شربت القاکننده استفراغ - به علت افزایش خطر آسپیراسیون ممنوع است و عموماً در بهبود برآیندهای درمانی غیرموثر است. به علت عدم جذب متانول توسط دُغال فعال استفاده از آن توصیه نمی‌شود.

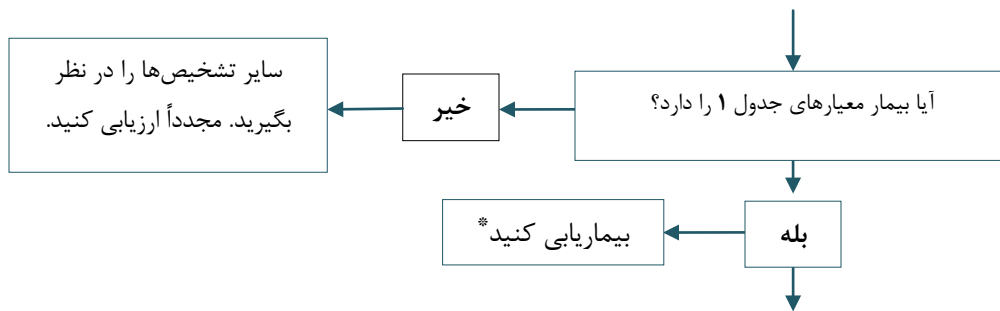
جدول ۱: اندیکاسیون‌های درمان مسمومیت متانول با اتانول یا فومپیزول

معیار
تاریخچه مستند بلع مقادیر سمی متانول و شکاف اُسمولی بیش از $10 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$
یا غلظت مستندشده متانول $< 20 \text{ mg/dL}$
یا تاریخچه یا شک قوی بالینی به مسمومیت متانول و حداقل دو مورد از سه مورد زیر:
الف - $\text{pH} < 7.3$ شریانی
ب - $< 20 \text{ meq/L}$ بی‌کربنات سرم مراجعه کرده باشد.
ج - شکاف اُسمولی بیش از $10 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$

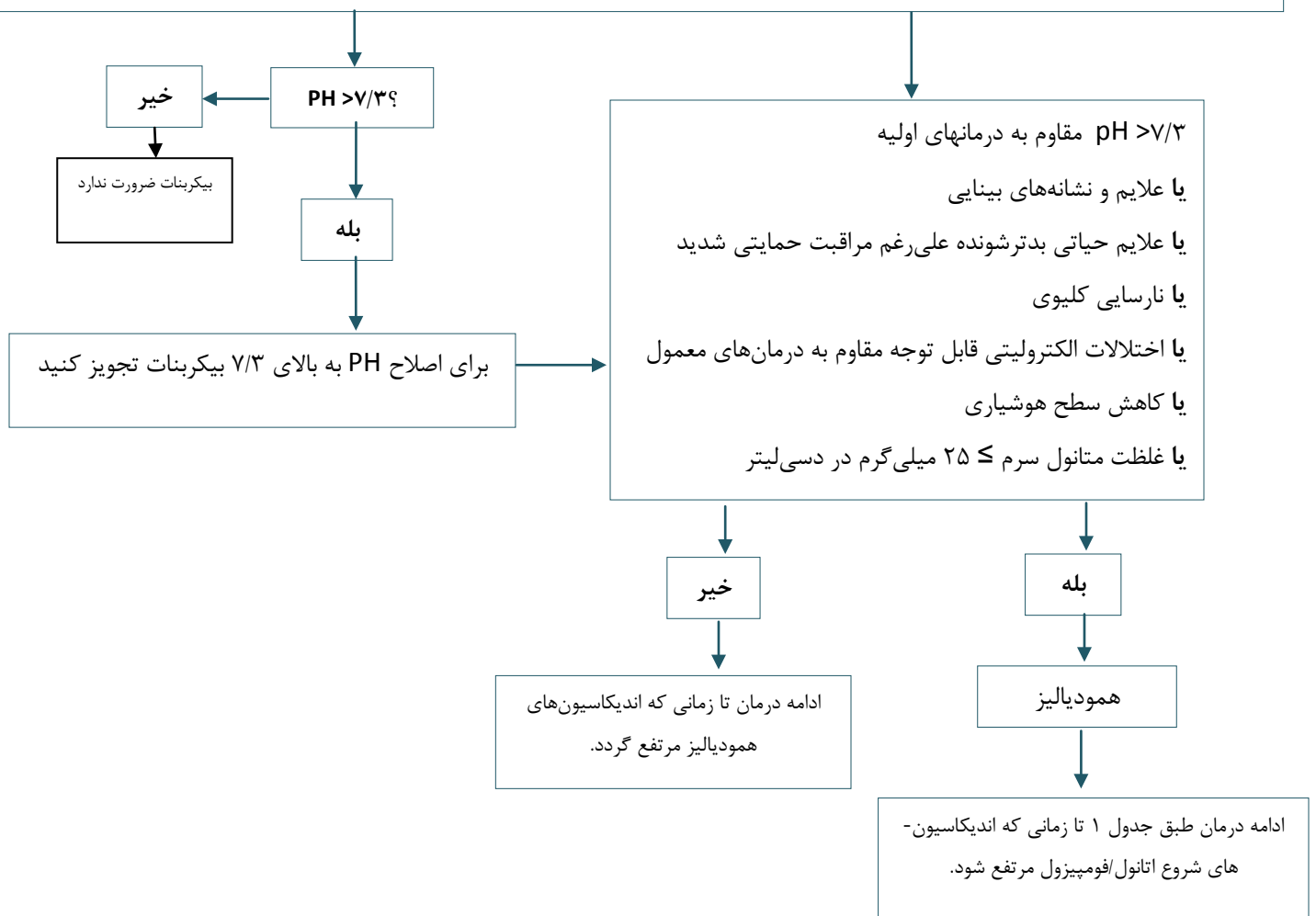
در موارد همه‌گیری توصیه گروه تدوین‌کننده راهنمای بالینی این است که با هر میزان ظن بالینی به مسمومیت با متانول درمان آغاز شود.

شکل ۱- الگوریتم مدیریت درمان مسمومیت با متانول

مسمومیت مشکوک یا تاییدشده متانول*



تجویز اتانول به میزان ۱ ml/kg از الکل ۹۶ درجه که ۵ برابر رقیق شده باشد بعنوان دوز بارگذاری، دوز نگهدارنده ۰/۱۶ ml/kg/h خوراکی یا از طریق NGT یا فومپیزول به میزان ۱۵ mg/kg دوز بارگذاری، دوز نگهدارنده ۱۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت وریدی برای ۴ دوز و سپس ۱۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت و تجویز فولینیک اسید یا فولیک اسید به میزان ۱ mg/kg تا حداکثر ۵۰ mg هر ۴-۶ ساعت وریدی در محلول ۰/۵ دکستروز در عرض ۳۰-۶۰ دقیقه اگر سطح سرمی متانول صفر یا شکاف اسمولی از ۱۰ mOsm/kgH₂O کم‌تر باشد، از درمان با اتانول یا فومپیزول خودداری کنید.



* قابل توجه پزشکان خانواده یا پزشکان در عرصه های غیر بیمارستانی: در موارد شدید مسمومیت در بزرگسالان که در طی آن ممکن است مراقبت طبی چندین ساعت به تاخیر بیافتد، استفاده از تقریباً ۴ اونس دوز خوراکی محلول الکلی ۸۰ درجه قبل یا حین انتقال بیمار به بیمارستان یک گزینه مناسب می تواند باشد. (یا در حدود ۲ میلی لیتر به ازای وزن بدن)

اندیکاسیون های استفاده از اتانول و فومپیزول

اتانول یا فومپیزول باید هر چه زودتر پس از بلع متانول تجویز شوند تا بتوانند از تولید فرمات پیشگیری نمایند. اندیکاسیون های پیشنهاد شده برای استفاده از فومپیزول و اتانول در جدول ۱ آورده شده است. شواهد درباره میزانی از سطح سرمی متانول که باید در آن اتانول برای پیشگیری از عوارض چشمی به کار رود ناکافی است. توصیه های انجام شده بر اساس داده های محدود بالینی و اتفاق نظر جمعی است.

هیچ داده بالینی برای تایید ارجحیت فومپیزول بر اتانول در درمان مسمومیت متانول در اطفال و بزرگسالان وجود ندارد. عیب اولیه استفاده از فومپیزول قیمت بالا و تجربه بالینی محدود در استفاده از آن است، گرچه تجویز فومپیزول در مسمومیت متانول به دلایل متعدد می تواند بر اتانول ارجح باشد. تجویز فومپیزول آسان تر و طول اثر آن بیشتر است. تنظیم دوز اتانول پیچیده است و عوارض تجویز و فرمولاسیون در آن بیشتر است. فومپیزول اثر تضعیف کنندگی بر روی CNS ندارد و بنابراین با ارزیابی بیمارانی که سایر داروهای سرکوب کننده دستگاه اعصاب مرکزی استفاده کرده اند تداخل نمی کند. از دیدگاه پرستاری فومپیزول هر ۱۲ ساعت یک بار قابل تجویز است در حالی که اتانول نیاز به انفوزیون مداوم یا دوز خوراکی یک بار هر یک ساعت دارد. بنابراین تجویز فومپیزول نیاز به مراقبت حمایتی کمتری دارد. تجویز فومپیزول همچنین نیاز کمتری به اندازه گیری های آزمایشگاهی همزمان دارد. فومپیزول می تواند در مواردی که مصرف اتانول محدودیت دارد به کار رود. به علت خطر افزایش یافته هیپوگلیسمی متعاقب مصرف اتانول استفاده از فومپیزول در مقایسه با اتانول ارجح به نظر می رسد. بعلاوه بهتر است زنان باردار در ۳ ماهه اول بارداری اتانول مصرف نکنند. فومپیزول مراقبت بیمارانی را که سابقه سوء مصرف الکل دارند را پیچیده نمی سازد. این دارو وابستگی به الکل را تقویت نمی کند یا نوعی رضایت برای کسانی که در جایگاه های تأدیبی متانول را به عنوان ابزاری برای دریافت اتانول می بلعند، فراهم نمی نماید. فومپیزول کمتر از اتانول آسیب رسان است و این موضوع یک امتیاز بالقوه در درمان کودکان محسوب می گردد.

موارد ممنوعیت نسبی استفاده از اتانول و فومپیزول

اتانول باید در بیمارانی که داروهای تضعیف دستگاه اعصاب مرکزی مصرف کرده اند با احتیاط تجویز گردد زیرا تجویز اتانول اثرات این داروها را افزایش می دهد. در صورتی که بیمار به صورت همزمان دی سولفیرام، مترونیدازول یا کلرپروپامید دریافت کرده باشد، متعاقب تجویز اتانول ممکن است گرگرفتگی یا هیپوتانسیون ایجاد شود. باید از تجویز اتانول در بیماران کبدی و تجویز خوراکی آن در بیماران دارای تاریخچه زخم گوارشی، روده ای اجتناب گردد. تجویز فومپیزول در کسانی که سابقه افزایش حساسیت به فومپیزول یا سایر ترکیبات پروازول دارند ممنوع است.

- در بیمارانی که متانول را همراه با اتانول مصرف کرده اند، دوز بارگذاری اتانول باید کاهش داده شود.
- محلول های داخل وریدی ۱۰ درصد اتانول در حال حاضر در ایران در دسترس نیست. ولی با جایگزین کردن ۱۰۵ میلی لیتر از یک لیتر سرم دکستروز ۵٪ با اتانول ۹۵٪ می توان محلول ۱۰ درصد اتانول را تهیه نمود.
- اتانول داخل وریدی باید با پمپ انفوزیون شود و بیمار باید در بخش مراقبت های ویژه بستری شود تا امکان تحت نظر گرفتن نشانه های سرکوب CNS و سطح سرمی اتانول وجود داشته باشد.
- درمان با اتانول باید تا رسیدن غلظت سرمی متانول به کمتر از ۲۰ mg/dL، بهبود علائم بالینی و اصلاح pH شریانی ادامه یابد.

جدول ۲: دوزهای درمانی توصیه شده اتانول بر اساس مقادیر میانگین فارماکوکینتیک

حجم	حجم	مقدار مطلق اتانول	
(محلول وریدی ۰.۱۰٪)	(محلول خوراکی ۰.۴۳٪)		
۷/۶ mL/kg	۱/۸ mL/kg	۶۰۰ mg/kg	دوز بارگذاری
۰/۸۳ mL/kg/h	۰/۲ mL/kg/h	۶۶ mg/kg/h	دوز نگهدارنده استاندارد (غیر مصرف کننده اتانول)
۱/۹۶ mL/kg/h	۰/۴۶ mL/kg/h	۱۵۴ mg/kg/h	دوز نگهدارنده استاندارد (سوءمصرف کننده اتانول)
۲/۱۳ mL/kg/h	۰/۵ mL/kg/h	۱۶۹ mg/kg/h	دوز نگهدارنده حین دیالیز (غیر مصرف کننده اتانول)
۳/۲۶ mL/kg/h	۰/۷۷ mL/kg/h	۲۵۷ mg/kg/h	دوز نگهدارنده حین دیالیز (سوءمصرف کننده اتانول)

تنوع قابل توجهی در سرعت دفع اتانول در میان افراد مختلف وجود دارد. بنابراین، این توصیه‌ها باید به عنوان اصول اولیه در نظر گرفته شوند. پایش دقیق غلظت سرمی اتانول به منظور دستیابی به میزان توصیه‌شده لازم است.

همودیالیز به صورت روتین برای اصلاح اسیدوز، دفع متابولیت‌های سمی، فرمات و کوتاه نمودن سیر بستری از طریق تسریع دفع متانول به کار رفته است.

پیگیری:

- تجویز اتانول نیاز به پایش هر ۱-۲ ساعت غلظت سرمی دارد تا زمانی که سطح سرمی آن به دامنه ۱۵۰-۱۰۰ mg/dL برسد. پس از آن که غلظت‌های سرمی اتانول به سطح پایه رسید، می‌توان فواصل اندازه‌گیری سطح سرمی اتانول را به هر ۲-۴ ساعت افزایش داد.
- کودکان نیاز به پایش غلظت سطح سرمی گلوکز هم دارند.
- دیالیز ادامه می‌یابد تا غلظت سرمی متانول غیرقابل اندازه‌گیری یا غلظت زیر ۲۵ mg/dL برسد و بهبود تعادل اسید - باز حاصل شود. وقتی غلظت متانول بالا باشد، دیالیز ۱۸-۲۱ ساعت می‌تواند برای رسیدن به این اهداف لازم باشد. ناهنجاری‌های چشمی می‌تواند به صورت گذرا یا دائم وجود داشته باشد و نباید به عنوان اندیکاسیونی برای تداوم دیالیز در نظر گرفته شوند.
- توزیع مجدد متانول می‌تواند در عرض ۳۶ ساعت پس از قطع همودیالیز منجر به افزایش غلظت متانول تا ۲۰ mg/dL گردد و ممکن است تکرار همودیالیز لازم شود.

نحوه برخورد با همه‌گیری مسمومیت با متانول

بر اساس تعریف، بروز بیش از سه مورد از مسمومیت با متانول در یک منطقه در فاصله زمانی ۲۴ ساعت مطرح کننده بروز همه‌گیری است.

بیماری‌یابی فعال

از آن جا که داده‌های کیفی نشان می‌دهد در اغلب موارد مسمومیت با متانول در بزرگسالان متعاقب مصرف گروهی اتانول آلوده رخ می‌دهد، برقراری رابطه درمانی مثبت، ایجاد اعتماد، آموزش و بیماری‌یابی فعال از طریق بیمار، خانواده‌اش و همراهان توصیه می‌شود. آموزش آرایه‌شده در این مورد باید بر اهمیت حیاتی مراجعه به موقع و احتمال بدون علامت بودن علی‌رغم مسمومیت شدید در ۲۴ ساعت اول متمرکز باشد.

اطلاع‌رسانی عمومی

در موارد همه‌گیری باید اطلاع‌رسانی و آموزش عمومی سریع در نظر گرفته شود. مرور تجربه دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور در تامین پاسخ به بروز موارد همه‌گیری مسمومیت با متانول نشان می‌دهد تاخیر در اطلاع‌رسانی (بیش از ۲۴ ساعت) با افزایش قابل توجه موارد مرگ و ناتوانی همراه است. از آنجا که تشخیص به موقع بروز همه‌گیری و اطلاع‌رسانی از طریق رسانه‌های گروهی محلی با رعایت حساسیت‌ها نقش بسیار مهمی در کاهش موارد مرگ و میر و ناتوانی ناشی از آن دارد باید از کلیه پزشکان و پیراپزشکان خواسته شود که موارد مسمومیت با متانول را به ستاد هدایت دانشگاه اطلاع دهند. لازم است همچنین آموزش و هماهنگی لازم با کلیه مسئولین ستاد هدایت دانشگاه‌ها برای حساسیت نسبت به موارد گزارش شده مسمومیت با متانول بعمل آید.

