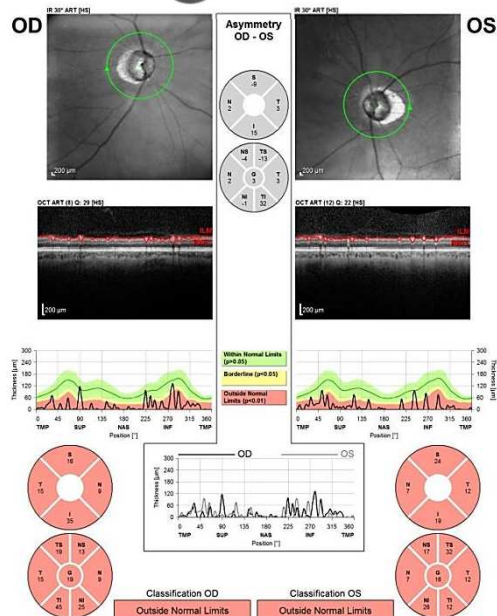
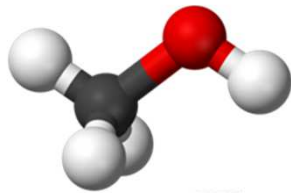


# 1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA Univerzity Karlovy

## Program doktorského studia: Preventivní medicína

# PROSPEKTIVNÍ STUDIE DLOUHODOBÝCH ZRAKOVÝCH NÁSLEDKŮ AKUTNÍCH INTOXIKACÍ METHANOLEM

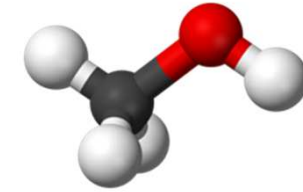


MUDr. Olga Nurieva

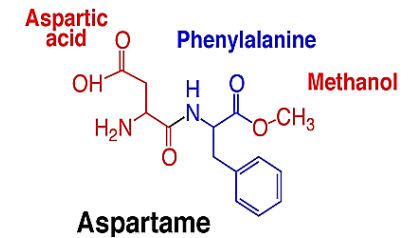
Školitel: doc. MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D.

Praha, 2018

# Úvod. Aktuálnost studie



- Světová průmyslová výroba methanolu: 110 000 000 tun za rok
- Použití: biopaliva, rozpouštědla, chemická syntéza, spotřebitelská chemie
- Běžné zdroje expozice methanolu:
  - rostlinná strava (pektin)
  - umělá sladidla v nealkoholických nápojích
  - alkoholické nápoje
  - pracovní prostředí
- Přípustný expoziční limit (PEL) 250 mg/m<sup>3</sup> po dobu 8 hodin (*Nařízení vlády č. 361/2007 Sb.*)



BRIEF COMMUNICATION  
Emergency Et Critical Care Medicine

<https://doi.org/10.3344/kjems.2017.32.2.371> • J Korean Med Sci 2017; 32: 371-376

JKMS

## Neurological Complications Resulting from Non-Oral Occupational Methanol Poisoning

Ji-Hyun Choi,<sup>1</sup> Seung Keun Lee,<sup>2</sup>  
Young-Eun Gil,<sup>3</sup> Jia Ryu,<sup>4</sup>  
Kyunghae Jung-Choi,<sup>5</sup> Hyunjoo Kim,<sup>6</sup>  
Jun Young Choi,<sup>7</sup> Sun Ah Park,<sup>8</sup>  
Hyang Woon Lee,<sup>9</sup> and Ji Young Yun<sup>1</sup>

Methanol poisoning results in neurological complications including visual disturbances, bilateral putaminal hemorrhagic necrosis, parkinsonism, cerebral edema, coma, or seizures. Almost all reported cases of methanol poisoning are caused by oral ingestion of methanol. However, recently there was an outbreak of methanol poisoning via non-oral exposure that resulted in severe neurological complications to a few workers at industrial

Ryu et al. *Annals of Occupational and Environmental Medicine* (2016) 28:65  
DOI: 10.1186/s40557-016-0133-9

Annals of Occupational and  
Environmental Medicine

### CASE REPORT

Open Access

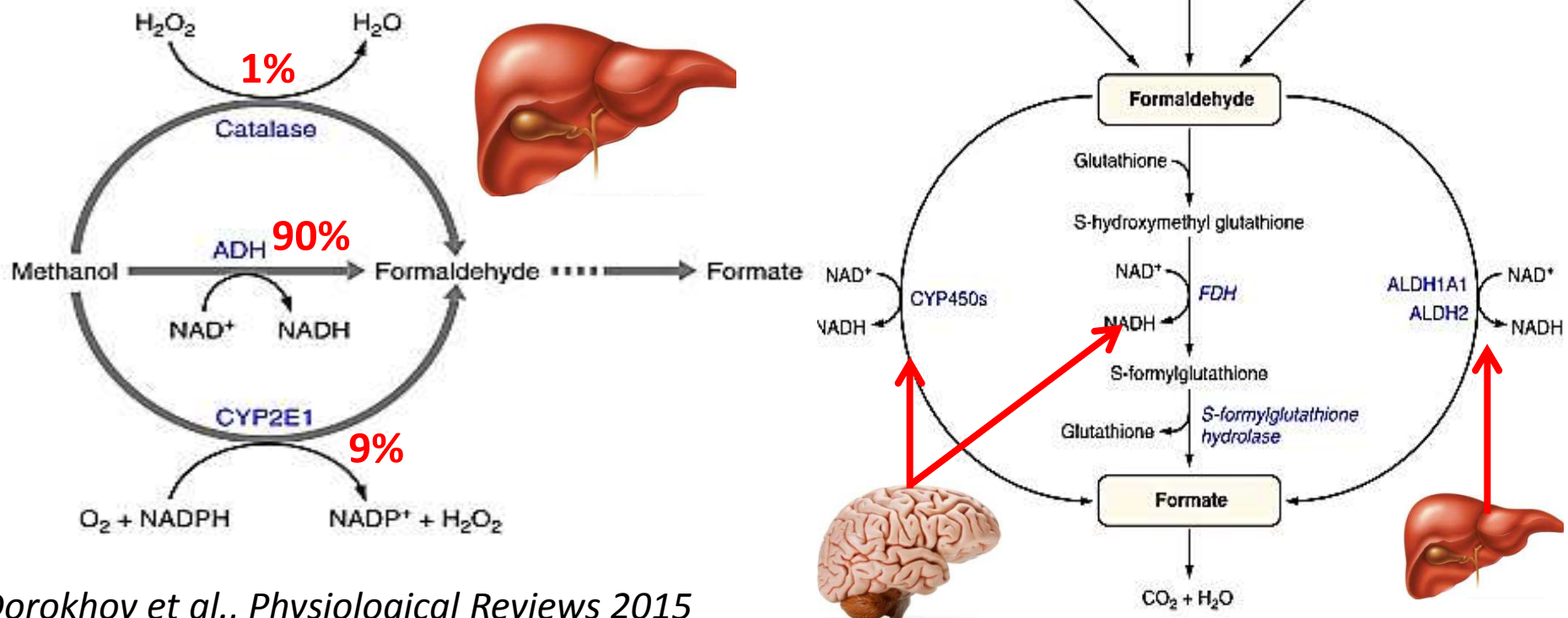
Two cases of methyl alcohol intoxication by sub-chronic inhalation and dermal exposure during aluminum CNC cutting in a small-sized subcontracted factory

Jia Ryu<sup>1</sup>, Key Hwan Lim<sup>2</sup>, Dong-Ryeol Ryu<sup>3</sup>, Hyang Woon Lee<sup>4</sup>, Ji Young Yun<sup>4</sup>, Seoung-Wook Kim<sup>5</sup>, Ji-Hoon Kim<sup>5</sup>, Kyunghae Jung-choi<sup>1</sup> and Hyunjoo Kim<sup>6</sup>



# Methanol v lidském organismu

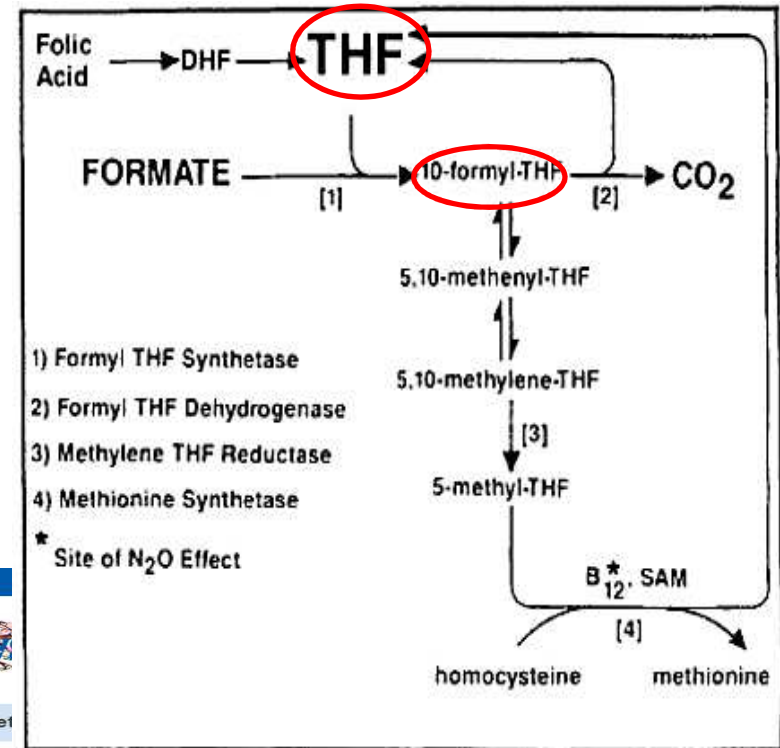
- Exogenní zdroje (potraviny, nápoje): ~ 1-2 g denně
- Pracovní prostředí: ~ 2-3 g denně
- **Endogenní zdroje (střevní mikroflóra, demethylace proteinů, nukleových kyselin): 1,5-1,7 mg/kg/hod (~ 2-3 g denně)**
- **Normální koncentrace v krevním séru: 5-10 mg/l**
- **Metabolismus:**



\*Dorokhov et al., Physiological Reviews 2015

# Mechanismus akutní toxicity methanolu

- Nízká zásoba tetrahydrofolátu (THF) v organismu primátů
- Nízká aktivita enzymu 10-formyl-THF dehydrogenázy
- Dávka 210 mg/kg methanolu (~15 g) saturuje mechanismus oxidace kyseliny mravenčí: **důsledky**



GAZETA.PL WIADOMOŚCI

Polska Polityka Świat Nauka Quiz Koza Cytaty Deser Wideo news Zdjęcia

## Podrobiona wódka sprzedawana w sklepach na kieliszki. Na Ukrainie zmarły już 23 osoby

Jagor, PAP 27.09.2016 21:51



- Do 23 wzrosła liczba ofiar podrabianego alkoholu na Ukrainie
- Zatrucia odnotowano w obwodzie charkowskim, a teraz i w donieckim
- Podrobioną wódkę sprzedawano w sklepach na kieliszki za ok. 70 gr za 100 g

### Najczęściej czytane

1. 10 w skali Beauforta! Sztorm niszczy sopockie moło, najwyższy
2. Nadesłano 35 tys. zdjęć. "National Geographic Polska" wybrał te
3. Plantacja marihuany znaleziona na działce męża Hanny Gronkiewicz-
4. Plac Zamkowy za mały na główną manifestację. Z minuty na minutę
5. Nagranie z zamieszek po proteście w Poznaniu. Lecą race,

REKLAMA



Wednesday, 17 February 2016

Việt Nam News  
THE NATIONAL ENGLISH LANGUAGE DAILY

Home Politics&Laws Social

Home Social Issues Health  
Updated: February, 12 2016 11:08:00

## Nearly 2,000 people hospitalised for alcohol poisoning

Ä



A doctor treats a patient hospitalised for alcohol poisoning. Photo: suckhoedoisong.vn

HA NOI (VNS) - Nearly 2,000 people suffered alcohol poisoning during the first

news24 | OLX | Property24 | Careers24 | Spree |

news24

Breaking News. First

LAST UPDATED: 2016-02-17, 11:02

News Opinions Business Sport Tech Motoring Travel Lifestyle

## 26 Indonesians die after drinking bootleg alcohol

2016-02-08 11:51

Jakarta - More than two dozen Indonesians have died after drinking bootleg alcohol in central Java, police said on Monday.

Investigators said a majority of the victims died after purchasing home-made liquor from a couple in Sleman, a town north of Yogyakarta city, local police said.

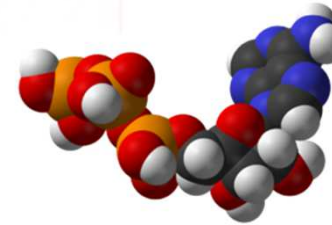
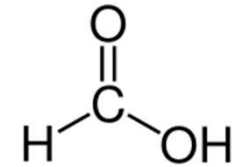
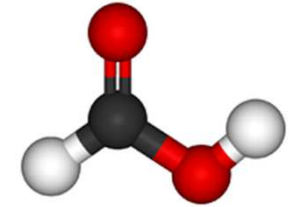
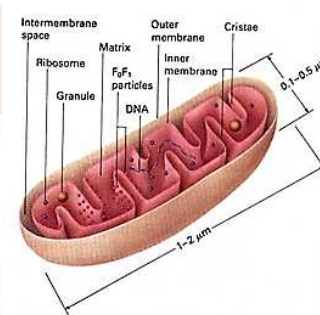
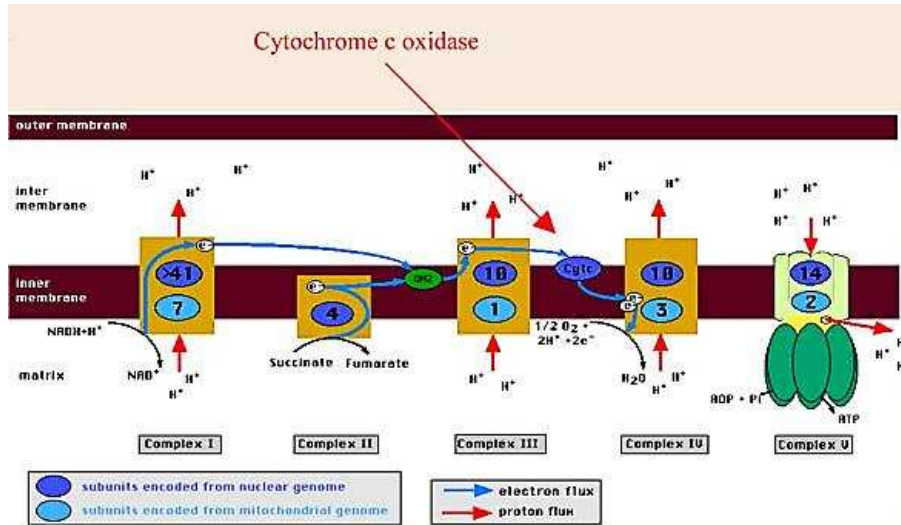
"Most of the victims were students," Sleman police chief Yulianto, who like many Indonesians goes by one name, told AFP.

The first death occurred last Wednesday, with



# Toxicita kyseliny mravenčí

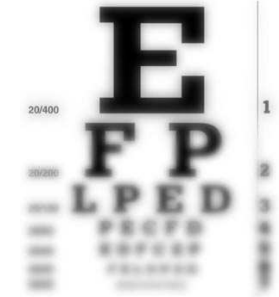
- Inhibice mitochondriální cytochrom c oxidázy



- **Blokáda syntézy adenosin trifosfátu, ATP ( $K_i \sim 6 \text{ mM}$ ,  $280 \text{ mg/L}$ )**
- **Histotoxická hypoxie gangliových buněk oční sítnice, axonů zřetivého nervu, neuronů bazálních ganglií mozku**
- **Letalita při hromadných otravách 30-40 %**
- **Dlouhodobé následky otravy: poškození zraku, poškození mozku**
- **Prevence následků? Prognóza charakteru? Dynamika změn?**

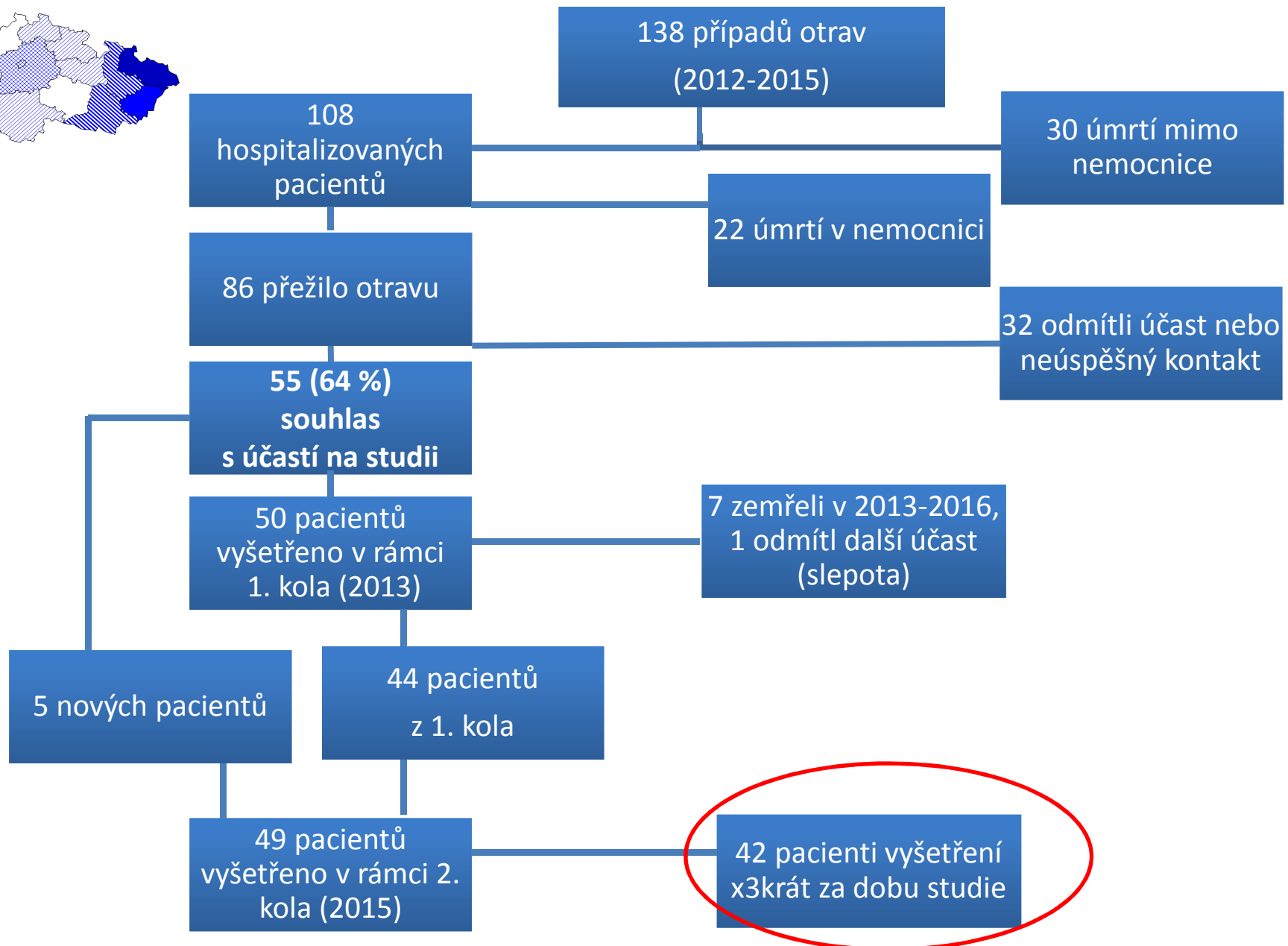
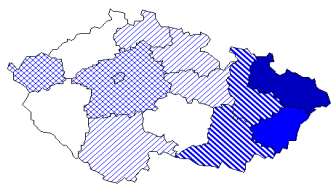
## **Cíl studie:**

**posoudit prevalenci, závažnost, charakter a dynamiku vývoje dlouhodobých zrakových následků akutní intoxikace metanolem v letech následujících po otravě**

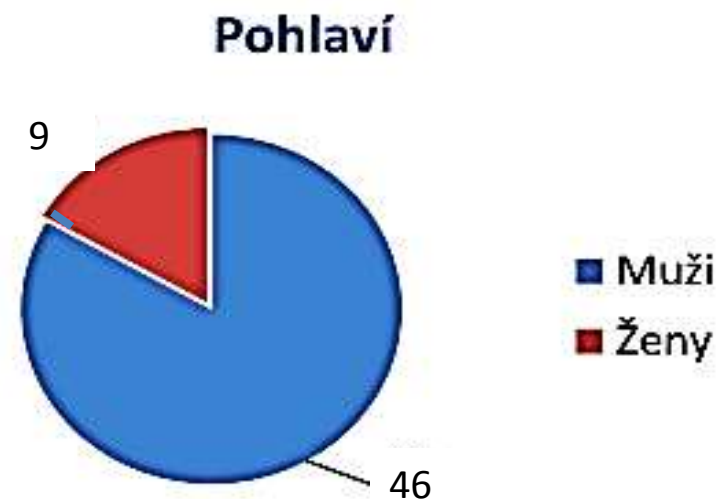


- zjistit výskyt, závažnost a charakter vývoje postižení zraku při dimisi a s časovým odstupem v následujících letech
- zjistit jestli abnormální morfologický nález oční sítnice v průběhu let následujících po otravě progreduje, regreduje, nebo zůstává beze změn
- určit dynamiku postižení funkcí zrakového nervu, jestli je toto postižení reverzibilní a jaké faktory mají na to vliv
- stanovit faktory významné pro prognózu a včasnou prevenci dlouhodobých zrakových následků akutní otravy methanolem

# Prospektivní studie dlouhodobých zrakových následků akutních otrav methanolem 2013 – 2017: soubor pacientů



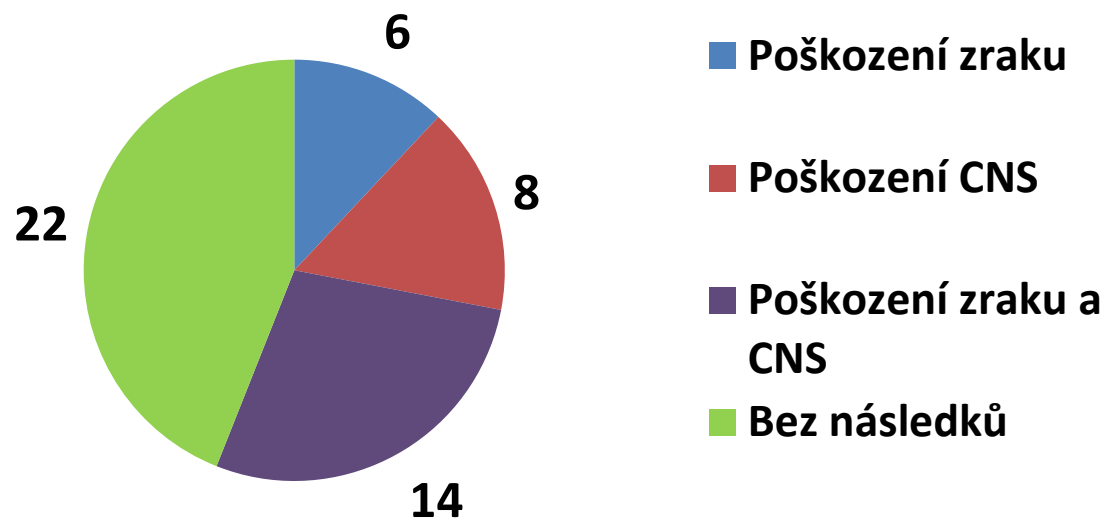
# Charakteristika souboru pacientů



**Věk:  $46.7 \pm 3.6$  let**

**Následky otravy (2013)**

**Kontrolní soubor:  
41 pacient ve věku  
 $44.0 \pm 4.2$  let**





# Protokol klinického vyšetření



**Doba vyšetření:**  $4.9 \pm 0.6$  měsíců,  $25.0 \pm 0.6$  měsíců, a  $49.9 \pm 0.5$  měsíců po propuštění z nemocnice (x3krát za 4 roky)

- kompletní oční vyšetření (ostrost zraku, barvocit, perimetr, kontrastní citlivost, nitrooční tlak, vyšetření očního fundu)
- optická koherenční tomografie (OCT) s měřením tloušťky vrstvy nervových vláken oční sítnice (RNFL)
- zrkové evokované potenciály (VEP)
- magnetické rezonanční vyšetření mozku (MRI)
- neurologické a neuropsychologické vyšetření
- adiktologické vyšetření
- genetické vyšetření (polymorfismus genů apolipoproteinu E (ApoE), aldehyd dehydrogenázy, systému mikrosomální oxidace etanolu)
- biochemické vyšetření (elektrolyty, glukóza, glykovaný hemoglobin, albumin, pre-albumin, urea, kreatinin, bilirubin, jaterní enzymy, cholesterol, triglyceridy, thyreotropní hormon, vitaminy B<sub>1</sub> a B<sub>12</sub>, karbohydrát deficientní transferin)
- krevní obraz a hematokrit, etyl glukuronid v moči
- anamnestický dotazník, dotazník kvality života SF-36

# Výsledky studie (1): Prevalence a charakter zrakových následků otrav methanolem po propuštění z nemocnice

**Tabulka 1.** Výsledky prvního očního vyšetření pacientů přeživších otravu methanolem  $4.9 \pm 0.6$  měsíců po propuštění z nemocnice.

Skupina	RNFL abnormální	VEP abnormální	Defekty zorného pole	Poruchy barvocitu	Kontrastní citlivost abnormální	Nález na očním fundu	Snížená ostrost zraku	Nález na MRI mozku
Skupina I (n=30)	1 (3%)	4 (13%)	8 (27%)	3 (10%)	11 (37%)	2 (7%)	3 (10%)	8 (27%)
Skupina II (n=20)	18 (90%)	16 (80%)	14 (70%)	14 (70%)	17 (85%)	12 (60%)	13 (65%)	14 (70%)
Celkem (n=50)	19 (38%)	20 (40%)	22 (44%)	17 (34%)	28 (56%)	14 (28%)	16 (32%)	22 (44%)
$P_{I=II}$	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

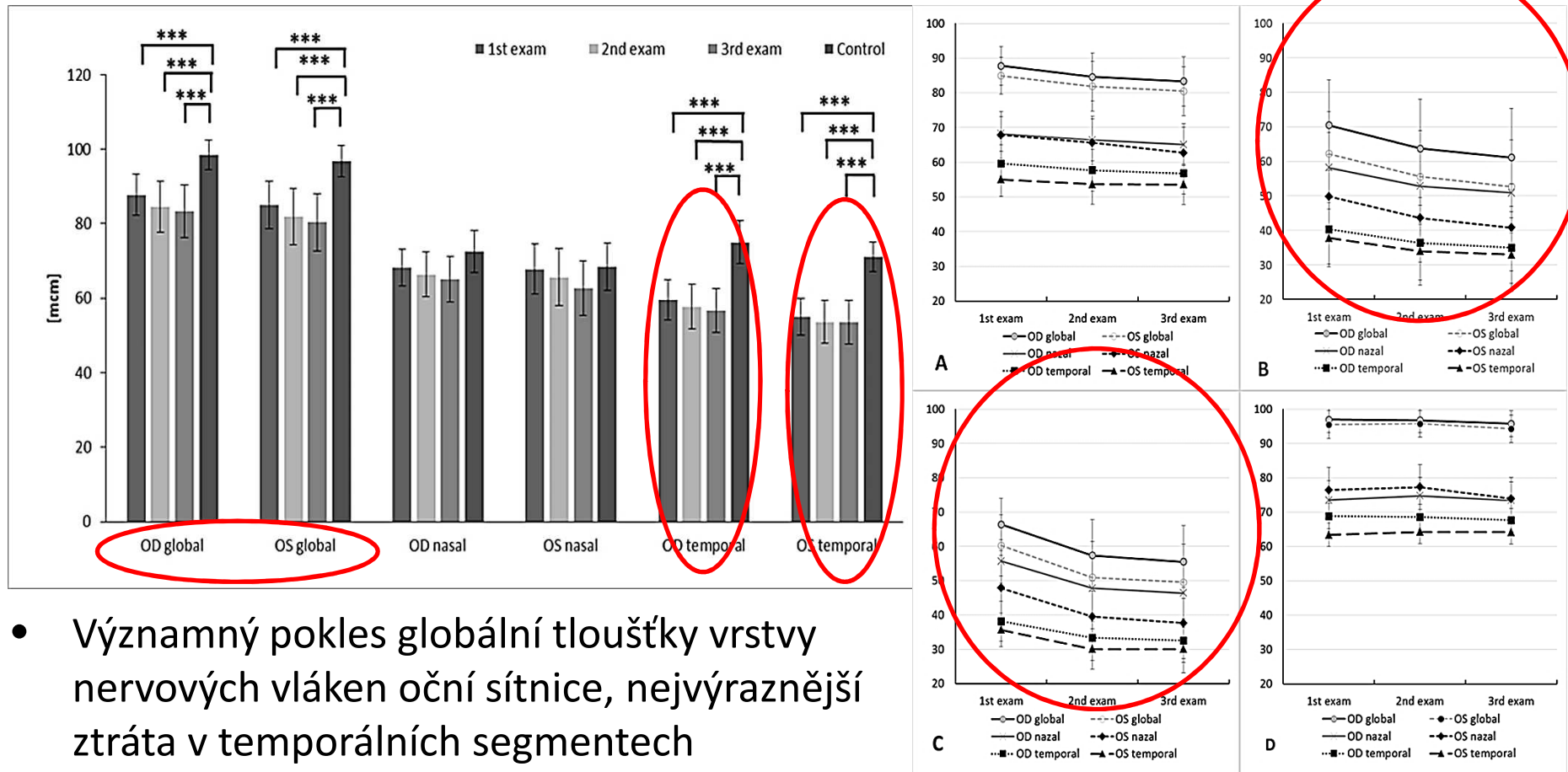
*Poznámky: Skupina I – bez zrakových následků otravy; Skupina II – se zrakovými následky otravy;*

*RNFL – tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice; VEP – zrakový evokovaný potenciál; MRI – magnetické rezonanční vyšetření mozku.*

*$P_{I=II}$  – výsledek  $\chi^2$  testu rozdílu mezi Skupinou I a Skupinou II.*

*Zakharov S, Nurieva O, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. Clinical Toxicology, 2015, 53(9), 884-92. IF (2015) 2,886*

## Výsledky studie (2): Progredující chronická degenerace nervových vláken oční sítnice (RNFL)

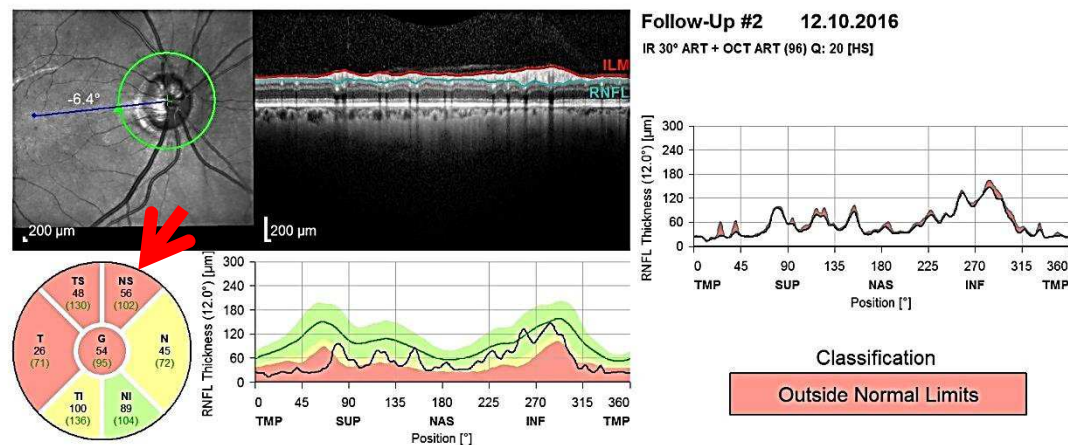
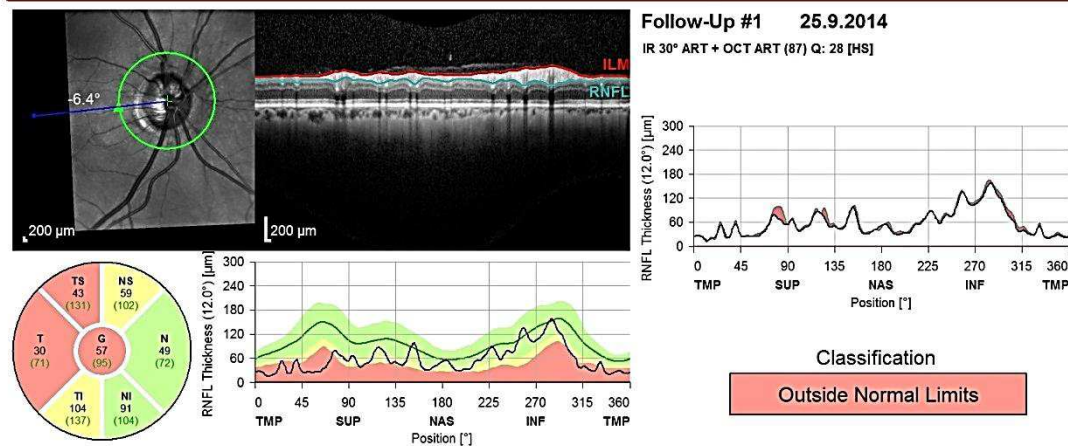
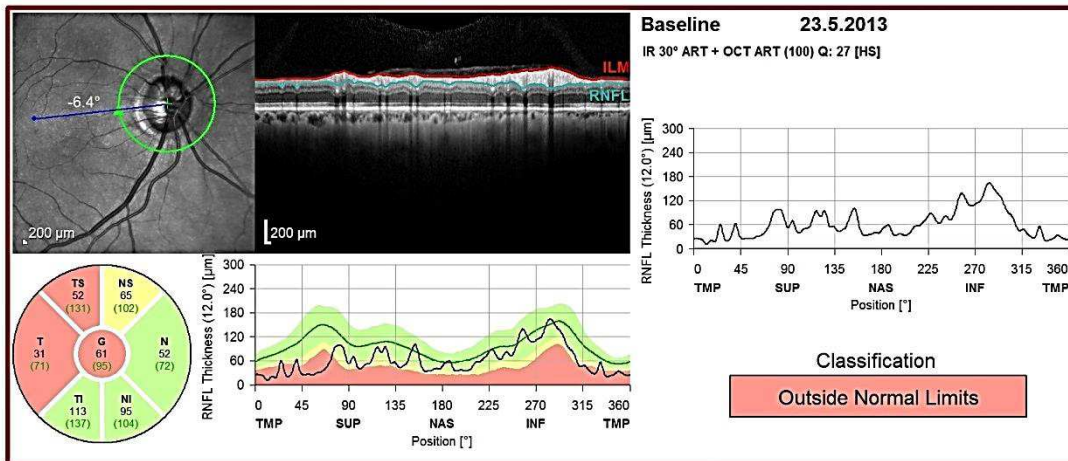


- Významný pokles globální tloušťky vrstvy nervových vláken oční sítnice, nejvýraznější ztráta v temporálních segmentech
- Rychlost poklesu v době sledování byla nejvyšší u pacientů se závažnou metabolickou acidózou (B) a s abnormálním RNFL nálezem při 1. vyšetření (C)

Nurieva O, et al. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *Am J Ophth.* 2018;191,100-115. IF (2017) 5.052

## Dynamika individuálních změn tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice

- 1. vyšetření: abnormální temporální segmenty, tři segmenty v normě, jeden hraniční
- 2. vyšetření: pokles tloušťky ve všech segmentech, pouze 2 segmenty v normě
- 3. vyšetření: další pokles tloušťky ve všech segmentech, pouze jeden segment v normě
- Nejvýraznější ztráta v temporálních segmentech sítnice
- Globální ztráta RNFL ze 61 do 54 mcm za 3,5 roky



**RNFL Change Report with FoDi™, Recent Follow-Ups**  
 SPECTRALIS® Tracking Laser Tomography



**OS**

M

Sex:

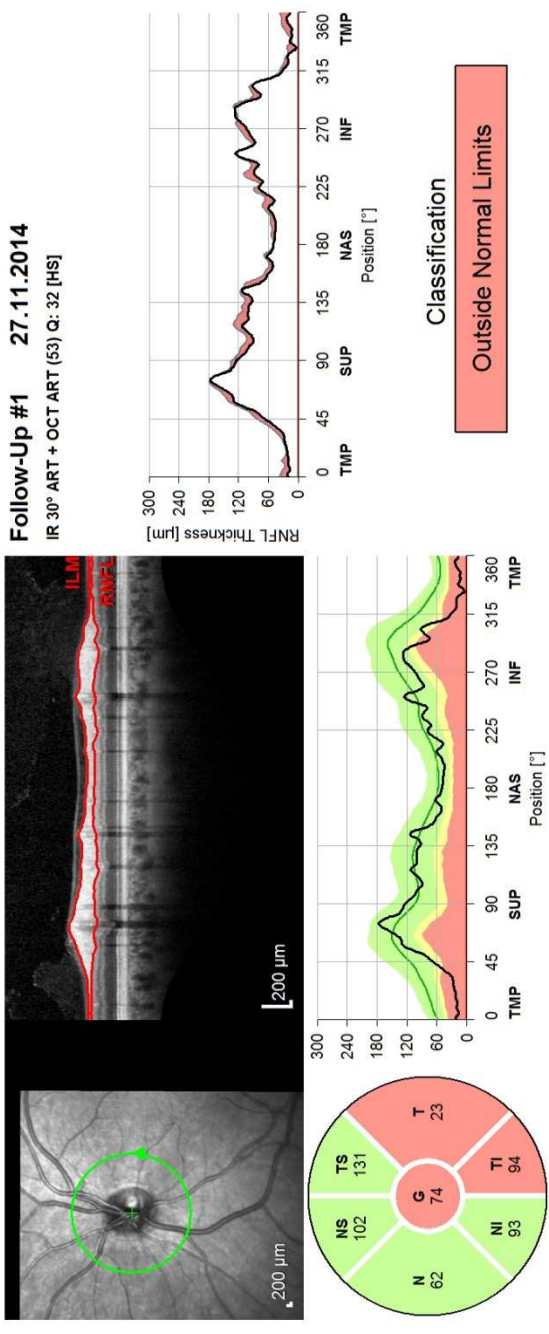
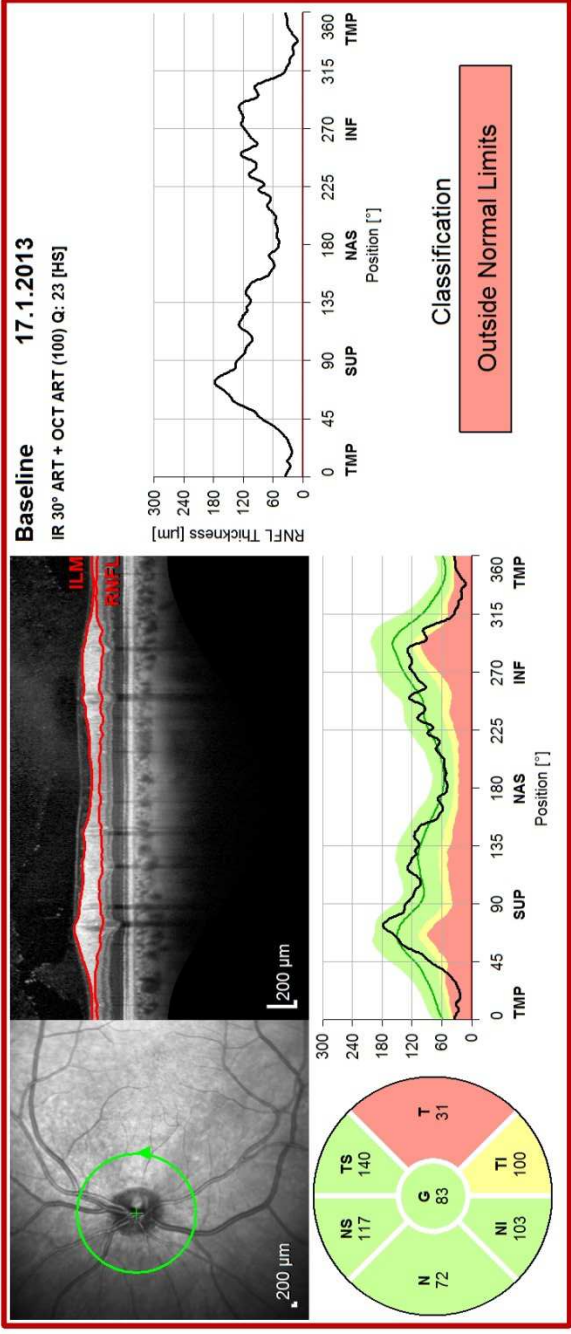
DOB: 10.1.1966

Comment: ---

Patient:

Patient ID:

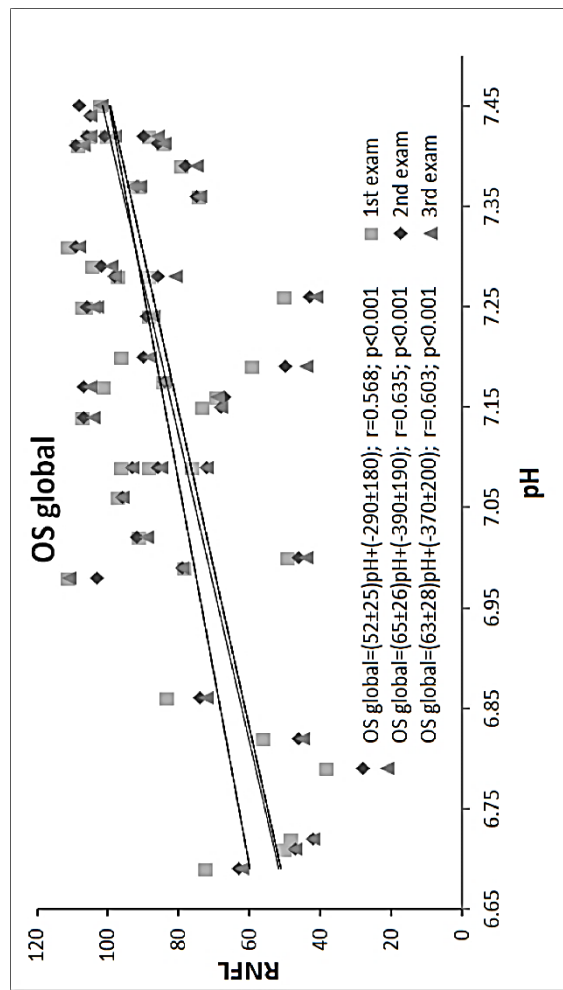
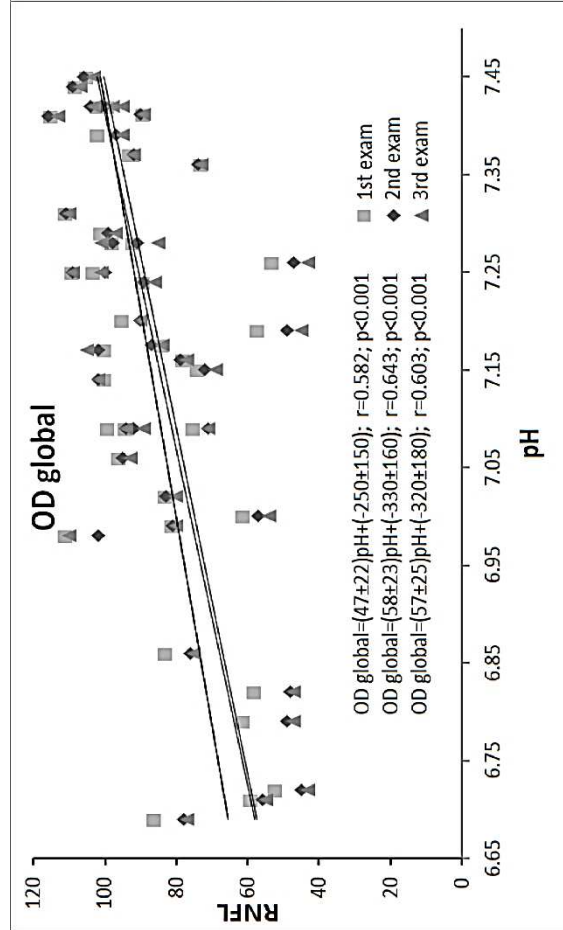
Diagnosis: ---



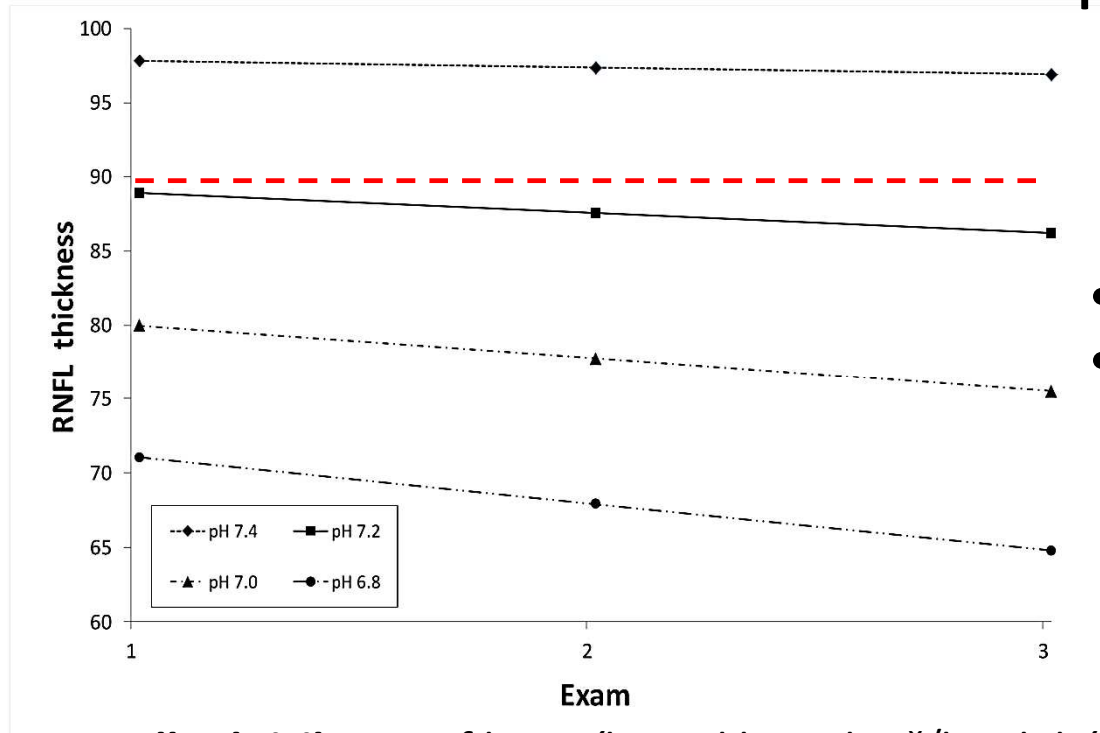
Demografické, toxikologické a biochemické parametry u pacientů se signifikantním chronickým poklesem tloušťky RNFL ve sledovaném období *versus* pacienti bez signifikantního poklesu RNFL (průměr a SD).

	Věk, roky	MetOH, mg/L	EtOH, mg/L	pH	Kreatinin, $\mu\text{mol/L}$	Glukóza, mmol/L	Laktát, mmol/L	Mravenčan, mg/L	Vitamin B1, $\mu\text{g/L}$	Vitamin B12, $\mu\text{g/L}$	GGT, $\mu\text{kat/L}$
Pokles RNFL (n=10)	50.0±9.2	1950±980	73±95	7.00±0.19	131±32	11.4±4.5	6.0±3.4	620±460	68±18	480±170	0.9±0.6
Bez poklesu RNFL (n=32)	44.4±5.3	1250±550	280±180	7.22±0.07	83.3±9.1	7.2±1.0	2.4±1.0	600±170	57.8±5.4	413±65	1.1±0.4
P	0.290	0.201	<b>0.047</b>	<b>0.005</b>	<b>0.010</b>	0.078	0.053	0.859	0.272	0.384	0.444

Poznámka: rozdíl  $p < 0.05$  byl považován za signifikantní (zvýrazněno tučně)



## Prognostický model poklesu tloušťky globální RNFL v době sledování v závislosti na pH arteriální krve po adjustaci

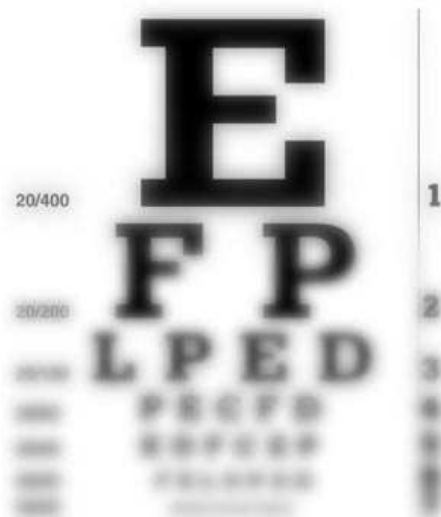


- Celkový soubor pacientů n=42
- Podíl pacientů s významným poklesem tloušťky globální RNFL (více 2  $\mu\text{m}$ ) v době sledování **n=10 (24%)**

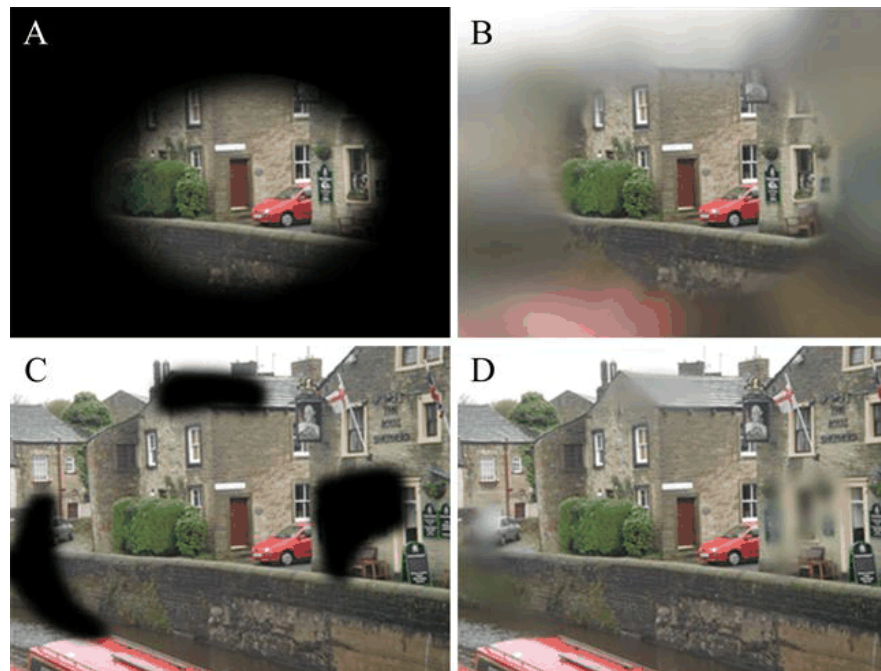
- **Odhad rizika** signifikantního poklesu tloušťky globální RNFL (více 2  $\mu\text{m}$ ) v průběhu 4 let po akutní optické neuropatii v důsledku otravy metanolem pro pH arteriální krve <7.3:  
OR 11.65 (1.91-71.12 CI 95%; p < 0.05) po adjustaci na věk a pohlaví
- **Preventivní význam terapeutických opatření:**
  - Přednemocniční podání etanolu jako antidota pro „první pomoc“, pozitivní hladina etanolu při příjmu do nemocnice: asociace s větší tloušťkou RNFL (r=0.388; p=0.010) a s menší rychlostí poklesu RNFL (r= -0.406; p=0.010)
  - Aplikace intermitentní hemodialýzy: asociace s větší tloušťkou RNFL (r=0.473; p=0.002)

Nurieva O, et al. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *Am J Ophthalmol*. 2018;191,100-115. **IF (2017) 5.052**

# Výsledky studie (3): progredující ztráta zrakových funkcí u pacientů s chronickým poklesem tloušťky vrstvy nervových vláken oční sítnice



Další ztráta ostrosti zraku:  
4/10 (40%)



Progrese zúžení perimetru a výpadků zorného pole: 6/10 (60%)



Pokles kontrastní citlivosti: 3/10 (30%)

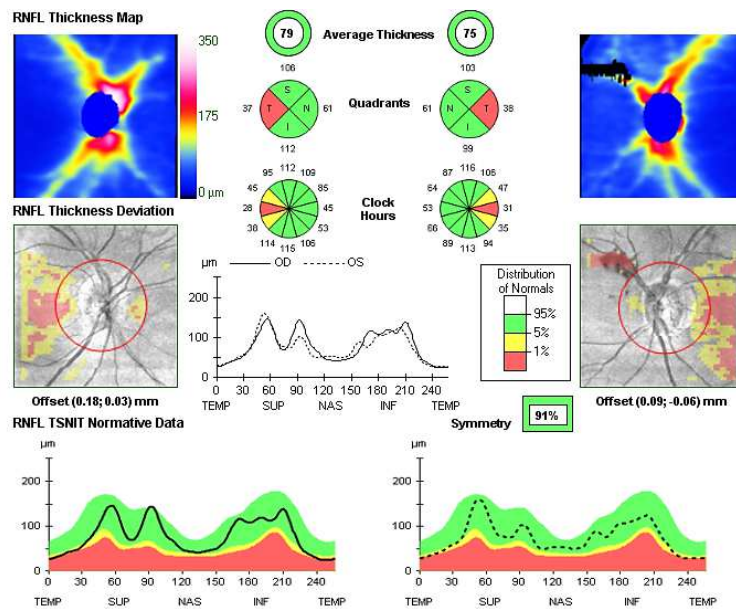


Zhoršení barvocitu: 5/10 (50%)



# Mechanismus chronické neurodegenerace axonů sítnice

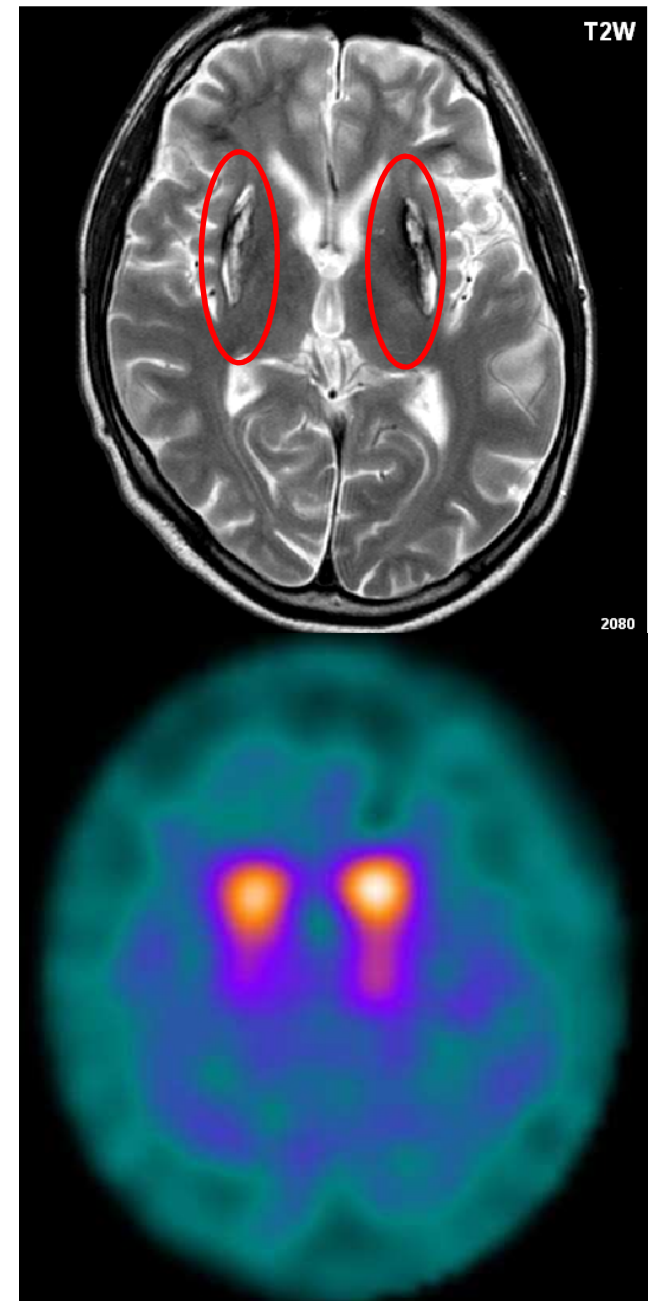
- Temporální nervová vlákna sítnice mají menší průměr a jsou vulnerabilnější (méně mitochondrií, obtížnější transport)
- Nazální vlákna mají více heterogenní složení a větší axony přežívají akutní otravu
- Typický obraz dynamiky změn RNFL pro „mitochondriální optické neuropatie“ – e.g. **Leberovou hereditární optickou neuropatii**
- Možný podíl získané mitochondriální dysfunkce v přeživších axonech



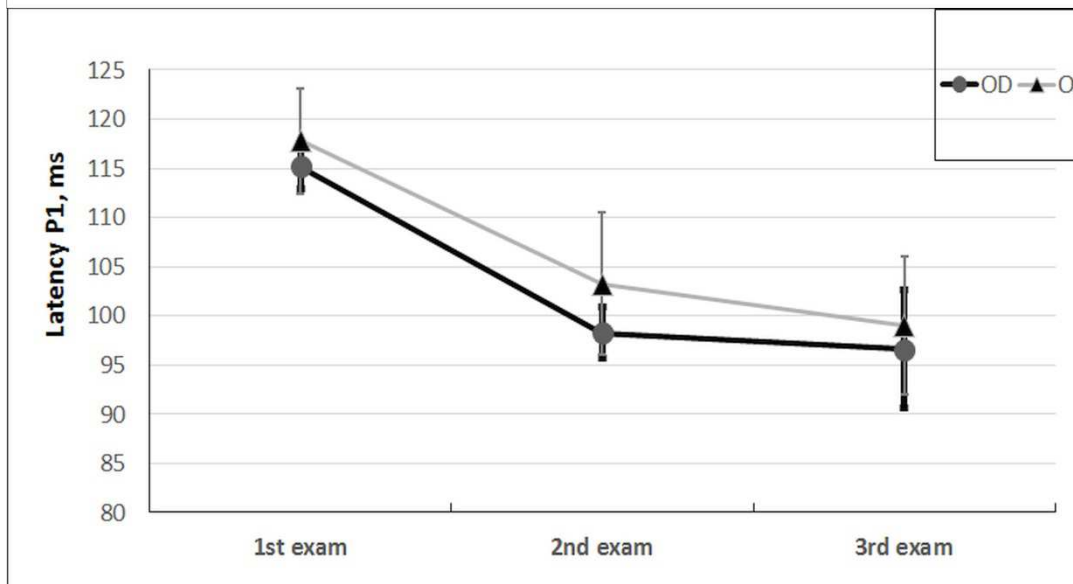
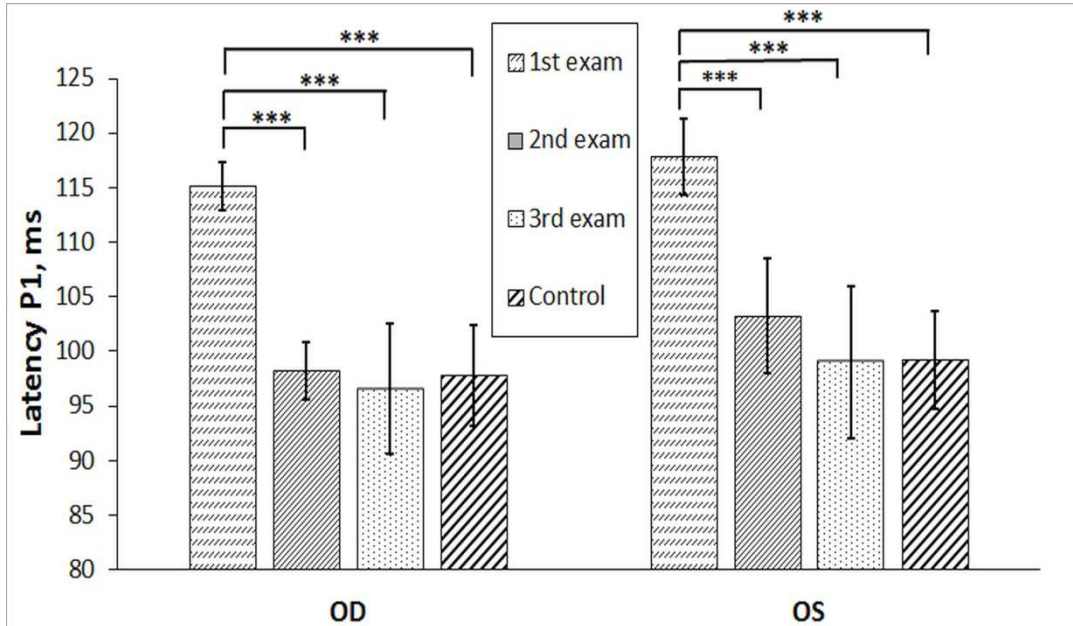
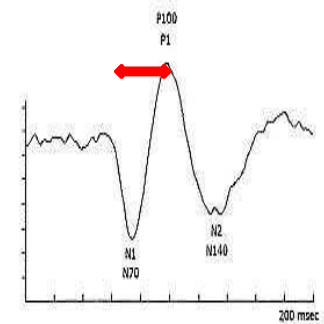
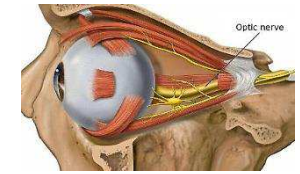
Nurieva O, et al. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *Am J Ophth.* 2018;191,100-115. IF (2017) 5.052

## Výsledky studie (4): Asociace mezi abnormální tloušťkou vrstvy nervových vláken oční sítnice a poškozením mozku

- Známky poškození mozku na MRI u 18 ze 42 (43 %) pacientů
- Pacienti s abnormální tloušťkou RNFL měli MRI známky poškození mozku v 10 z 13 (77 %) případů, pacienti s normální tloušťkou RNFL – v 8 z 29 (27 %) případů ( $p=0.003$ )
- Hemorrhagické léze v mozku byly přítomny u 7 z 13 (54 %) pacientů s abnormální tloušťkou RNFL a pouze u 5 z 29 (17 %) pacientů s normální tloušťkou RNFL ( $p=0.015$ )

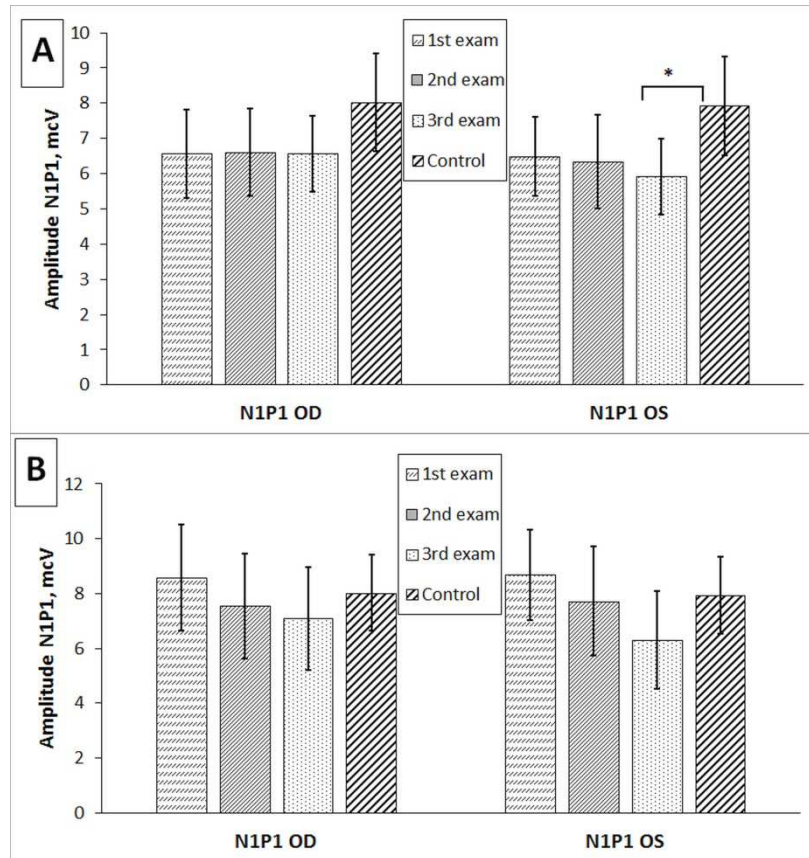


# Výsledky studie (5): obnovení konduktivity zrakového nervu v důsledku remyelinizace axonů – zkrácení latence vlny P1 VEP

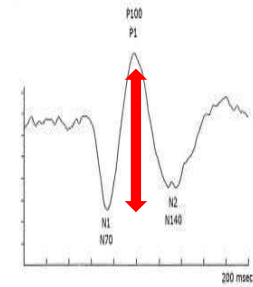


- **1. vyšetření:** abnormální latence P1: 18/42 (43 %) OD, 21/42 (50 %) OS – důsledek **demyelinizace axonů**
- Zkrácení latence o  $15.0 \pm 2.0$  ms pro 36/42 (86 %) OD a  $14.9 \pm 2.4$  ms pro 35/42 (83 %) OS – důkaz **remyelinizace axonů**
- Dynamika remyelinizace koreluje s pH arteriální krve při příjmu (ukazatel závažnosti acidemie a otravy)

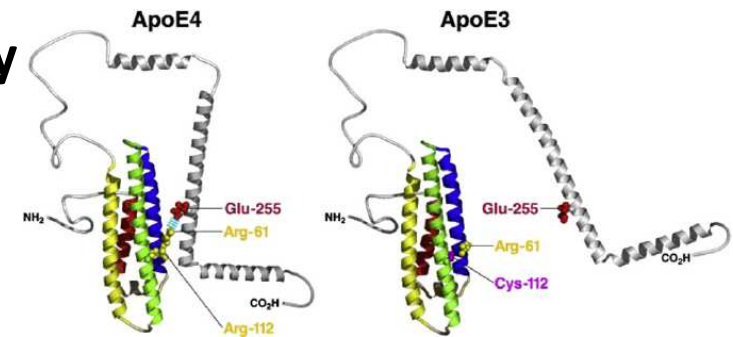
## Výsledky studie (6): dynamika změn amplitudy N1P1 evokovaného potenciálu v době sledování



- **1. vyšetření:** abnormální amplituda N1P1 u 10/42 OD a OS
- Nesignifikantní pokles v celém souboru:  $-0.06 \pm 0.56$  mcV pro OD a  $-0.83 \pm 0.64$  mcV pro OS (A)
- **Další pokles** amplitudy N1P1 o 1.0 mcV a více u 17 pacientů (B):  $-1.11 \pm 0.83$  mcV pro OD a  $-2.37 \pm 0.66$  mcV pro OS
- **Maximální rychlost poklesu:** 4.6 – 6.6 mcV za 4 roky sledování
- Pacienti s nižší amplitudou N1P1 měli těžší otravu a nižší Glasgow coma scale ( $r = 0.418$ ;  $p = 0.009$ ), vyšší koncentraci metanolu ( $r = -0.414$ ;  $p = 0.010$ )
- **Významná asociace** mezi amplitudou N1P1 a stupněm demyelinizace axonů zrakového nervu (latence vlny P1 při 1. vyšetření pro OD/OS:  $r = -0.398/-0.628$ ;  $p = 0.016/0.000$ )



## Výsledky studie (7): Chronické zrakové následky otravy methanolem a role polymorfismu genů apolipoproteinu E (ApoE)



- Apolipoprotein E hraje významnou roli v rozvoji a metabolismu oka
- Polymorfismus genů ApoE ovlivňuje riziko Alzheimerové choroby a kardiovaskulárních onemocnění, může hrát roli jako genetická determinanta charakteru postižení zrakových funkcí
- Přítomnost ApoE4 alelu může souviset jak s neuronálním, tak i s vaskulárním postižením oční sítnice
- V experimentálních studiích genotyp ApoE4 byl spojen s vaskulární patologií sítnice, sníženou koncentrací vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a signifikantním poklesem hustoty synapsů v sítnice myších embryí (*Maharshak et al., 2016*)
- Hustota synapsů ve vrstvě neuronů sítnice u myší nositelů ApoE4 byla signifikantně nižší než u nositelů ApoE3 alelu, nižší počet presynaptických glutamatergických transportérů v neuronech sítnice (*Antes et al., 2013*)

Chronické morfologické a funkční změny zrakových cest v době sledování ve skupině nositelů alelu ApoE4 v porovnání se skupinou bez alelu ApoE4 ve sledovaném souboru (n=41).

	ApoE4 nositelé (n=11)	Bez ApoE4 alelu (n=30)	P
RNFL OD globální, 1 <sup>st</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	76.0±16.0	92.4±5.0	0.053
RNFL OD globální, 2 <sup>nd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	68.0±20.0	90.6±5.7	<b>0.034</b>
RNFL OD globální, 3 <sup>rd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	65.0±20.0	89.6±6.0	<b>0.026</b>
RNFL OS globální, 1 <sup>st</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	72.0±17.0	89.3±6.1	0.065
RNFL OS globální, 2 <sup>nd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	64.0±20.0	88.4±6.8	<b>0.030</b>
RNFL OS globální, 3 <sup>rd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	62.0±20.0	86.8±7.2	<b>0.029</b>
RNFL OD temporální, 1 <sup>st</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	46.0±11.0	64.2±5.5	<b>0.003</b>
RNFL OD temporální, 2 <sup>nd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	42.0±12.0	63.3±6.1	<b>0.001</b>
RNFL OD temporální, 3 <sup>rd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	40.0±12.0	62.5±5.9	<b>0.001</b>
RNFL OS temporální, 1 <sup>st</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	43.6±8.6	58.9±5.4	<b>0.006</b>
RNFL OS temporální, 2 <sup>nd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	40.0±11.0	58.5±6.2	<b>0.003</b>
RNFL OS temporální, 3 <sup>rd</sup> vyšetření, $\mu\text{m}$	39.0±10.0	58.8±6.3	<b>0.00</b>
Latence P1 OD, 1 <sup>st</sup> vyšetření, ms	120.1±3.7	114.0±2.4	<b>0.009</b>
Latence P1 OS, 1 <sup>st</sup> vyšetření, ms	103.8±5.6	97.1±2.9	0.053
Latence P1 OD, 2 <sup>nd</sup> vyšetření, ms	89.0±30.0	98.7±3.2	0.502
Latence P1 OS, 2 <sup>nd</sup> vyšetření, ms	124.6±9.8	115.7±3.5	<b>0.033</b>
Latence P1 OD, 3 <sup>rd</sup> vyšetření, ms	109.4±9.5	101.8±6.3	0.164
Latence P1 OS, 3 <sup>rd</sup> vyšetření, ms	94.0±32.0	100.5±4.8	0.661

Poznámky: RNFL – tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice; OD – oculus dexter; OS – oculus sinister; vyšetření – klinické vyšetření 4.9±0.6 měsíců, 25.0±0.6 měsíců, and 49.9±0.5 měsíců po propouštění z nemocnice. Rozdíl  $p < 0.05$  byl považován za signifikantní.

- Pacienti s alelem ApoE4 měli menší tloušťku globální a temporální vrstvy nervových vláken sítnice a prodlouženou latenci vlny P1 při 1. měření (před remyelinizací)
- Z 5 pacientů se slepotou 4 byli nositelé ApoE4 alelu
- OR pro abnormální VEP nález u nositelů ApoE4 alelu: 8.92 (3.00 – 36.50); 95% CI,  $p < 0.001$

# Výsledky studie (8): Prevence zrakových následků akutních intoxikací metanolem

## První pomoc

Dospělí: v případě podezření na otravu metanolem co nejdříve podat 150-200 ml (2 ml/kg tělesné hmoty) 40% destilátu, například vodky nebo koňaku, popřípadě zředěného (300-400 ml 20% etanolu), pokud je pacient při vědomí.

- 42 pacientů dostalo přednemocniční ethanol (první pomoc)
- 58 pacientů nedostalo ethanol
- 90% (38/42) přeživších otravu **bez následků** dostalo ethanol před přijetím do nemocnice
- 87% (26/30) přeživších otravu s **následky** mělo při příjmu ethanol v séru pod limitem detekce

TIS

TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO

Klinika pracovního lékařství VFN a 1. LF UK, Na Bojišti 1, 120 00 Praha,  
tel. 224 91 92 93, 224 915 402  
e-mail: [tis@vfn.cz](mailto:tis@vfn.cz)

<http://www.tis-cz.cz>

ODBORNÉ DOPORUČENÍ PRO INTOXIKACI  
-METANOL (METHANOL, METYLALKOHOL, DŘEVNÝ LÍH, CH<sub>3</sub>OH)

TOXICOLOGY/ORIGINAL RESEARCH

## Use of Out-of-Hospital Ethanol Administration to Improve Outcome in Mass Methanol Outbreaks

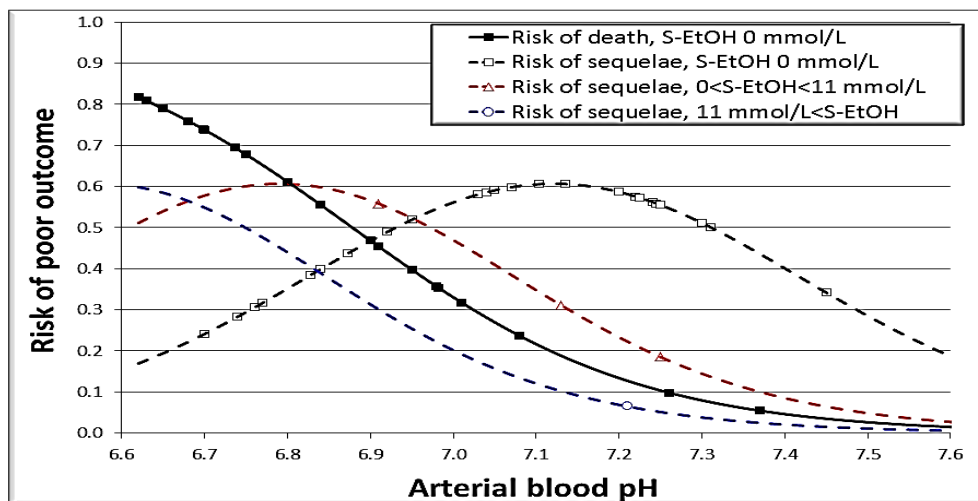
Sergey Zakharov, MD, PhD\*; Daniela Pelclova, PhD; Pavel Urban, PhD; Tomas Navratil, PhD; Olga Nurieva, MD; Katerina Kotikova, MD; Pavel Diblík, MD; Ivana Kurcova, MD; Jaromir Belacek, RNDr, PhD; Martin Komarc, MA; Michael Eddleston, MD, PhD; Knut Erik Hovda, MD, PhD

**Table 5.** Positive serum ethanol concentration on admission to the hospital versus outcomes of acute methanol poisoning in 100 patients.

Characteristic	Group 1: Survived Without Sequelae (n=49)	Group 2: Survived With Sequelae (n=30)	Group 3: Died (n=21)
Positive serum ethanol on admission (n=42)	38 (90.5)	4 (9.5)	0
Negative serum ethanol on admission (n=58)	11 (19.0)	26 (44.8)	21 (36.2)

\*S. Zakharov, O. Nurieva et al. *Ann Emerg Med* 2016

## Výsledky studie (8): Koncentrace ethanolu v séru při příjmu je prognostickým faktorem pro přežití bez zrakových následků

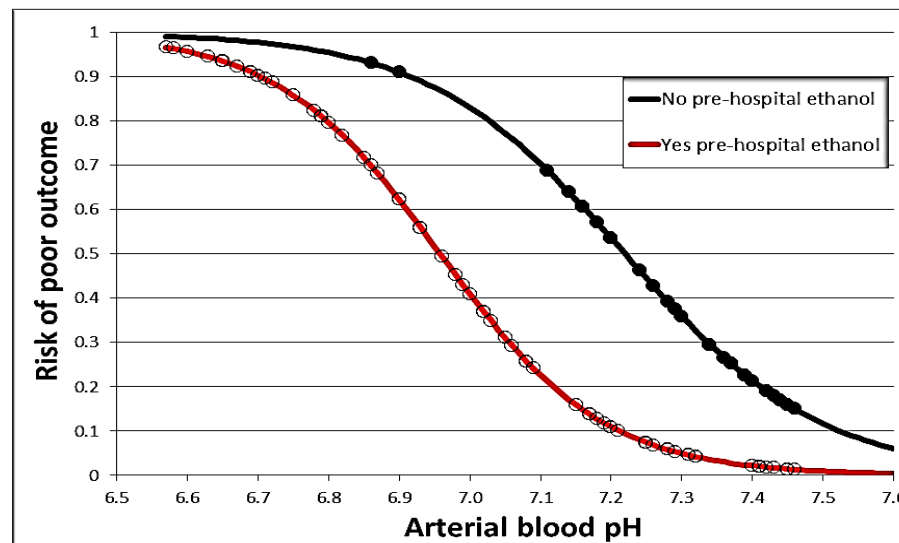


**Table 4.** The results of the multivariate analysis on the factors associated with mortality.

Independent variable	Threshold	Odds Ratio	95% confidence interval (CI)	p value
pH	$\leq 7.0$	0.04	0.01–0.16	$p < 0.001$
S-EthOH (mmol/L)	$< 0.9$	0.08	0.02–0.37	$p < 0.001$
S-Formate (mmol/L)	$> 12$	0.05	0.3–6.9	n.s.
Coma "no" vs. "yes"	–	29.4	10.2–84.6	$p < 0.001$

S-EthOH, serum ethanol on admission; S-Formate, serum formate on admission. To convert from mmol/L to mg/dL use the following conversion factors: ethanol – 4.608; formate – 4.603.

- Význam hladiny ethanolu v séru při příjmu pro přežití bez poruchy zraku a CNS: OR 8,10; CI 95% 2,85-23,02;  $p < 0,001$
- Význam první pomoci v přednemocniční péči pro přežití bez poruchy zraku a CNS: OR 8,73; CI 95% 3,57-21,34;  $p < 0,001$



S. Zakharov, O. Nurieva et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol* 2014; S. Zakharov, O. Nurieva et al. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatshefte für Chemie* 2017



## ZÁVĚRY STUDIE (I)

### **1. Prevalence a charakter zrakových následků akutní otravy metanolem:**

1.1. Prevalence zrakových následků v souboru pacientů přeživších otravu **dosahuje 40 %** a může být podhodnocena v případě absence komplexního oftalmologického vyšetření.

1.2. Abnormální tloušťka vrstvy nervových vláken sítnice byla zjištěna u 38 % pacientů ze sledovaného souboru při prvním vyšetření.

1.3. Prodloužení latence P1 evokovaného potenciálu způsobené demyelinizací axonů zrakového nervu bylo zaznamenáno prakticky na polovině vyšetřených očí, abnormální nízká/neměřitelná amplituda evokovaného potenciálu byla zaznamenána přibližně u jedné čtvrtiny pacientů přeživších otravu.

1.4. Abnormální nálezy na sítnici a dysfunkce zrakového nervu byly doprovázeny poklesem ostrotы zraku u 32 % pacientů, poruchou barvocitu u 34 % pacientů, výpadky zorného pole a zúžením perimetru u 44 % pacientů a snížením kontrastní citlivosti u 56 % pacientů.

## ZÁVĚRY STUDIE (II)

### *2. Dynamika chronických změn oční sítnice v průběhu čtyř let sledování:*

2.1. Akutní poškození neuronů sítnice bylo následováno chronickou neurodegenerací přibližně **u 25 % pacientů** ze souboru. Tento proces byl doprovázen progredující ztrátou zrakových funkcí. Většina pacientů s abnormální tloušťkou RNFL měla také známky poškození mozku na MRI.

2.2. Rychlost poklesu tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice u pacientů přeživších těžkou otravu byla signifikantně vyšší než rychlost fyziologického poklesu spojeného se stárnutím. Vstupní pH arteriální krve pacientů, ukazatel závažnosti metabolické acidózy, má prognostický význam pro dynamiku ztráty axonů zrakového nervu v letech následujících po otravě.

2.3. Přednemocniční aplikace etanolu jako antidota a vyšší rychlost eliminace a korekce acidemie za intermitentní hemodialýzy souvisely s větší tloušťkou vrstvy nervových vláken sítnice.

## ZÁVĚRY STUDIE (III)

### ***3. Determinanty chronických změn zrakových funkcí po akutní optické neuropatii:***

3.1. Demyelinizace axonů zrakového nervu má reverzibilní charakter u více než 80 % pacientů, přičemž nejvyšší rychlost remyelinizace byla zaznamenána v průběhu prvních dvou let po otravě.

3.2. Amplituda evokovaného potenciálu, abnormální přibližně u každého čtvrtého pacienta ze sledovaného souboru při propuštění z nemocnice, demonstrovala tendenci k dalšímu poklesu. U poloviny pacientů s vybavitelným evokovaným potenciálem byl zaznamenán pokles amplitudy VEP o 1.0 mcV a více s maximem až 5-7 mcV v době sledování.

3.3. Pacienti nositelé ApoE4 alelu měli menší tloušťku RNFL a prodlouženou latenci P1 evokovaného potenciálu v porovnání s pacienty bez ApoE4 alelu.

3.4. Přítomnost ApoE4 alelu byla spojena s přítomností nekrotických a hemorrhagických lézí v mozku na MRI odpovídajících následkům akutní intoxikace metanolem.

## ZÁVĚRY STUDIE (IV)

### ***4. Prevence dlouhodobých zrakových následků akutních intoxikací metanolem:***

4.1. Podání etanolu v rámci přednemocniční péče všem pacientům s podezřením na akutní otravu metanolem má důležitý preventivní dopad a chrání proti poškození zraku při hromadných otravách metanolem.

4.2. Základem prevence poškození zraku u pacientů s podezřením na otravu metanolem je dosažení koncentrace etanolu v séru 1000 mg/L dříve než diagnóza bude potvrzena výsledkem toxikologické analýzy.

4.3. Toto opatření má preventivní dopad zejména v případech kdy cesta do nemocnice disponující dialyzačním zařízením a toxikologickou laboratoří může trvat delší dobu nebo jiné faktory mohou vést ke zpoždění diagnózy a zahájení léčby.

4.4. Rychlejší korekce acidemie a eliminace kyseliny mravenčí a metanolu z krevního séra za intermitentní hemodialýzy v porovnání s kontinuálními modalitami může mít pozitivní vliv na výsledek léčby a přežití pacientů bez dlouhodobého poškození zraku.

## ZÁVĚRY STUDIE (V)

### ***5. Praktická doporučení na základě prospektivní studie zrakových následků akutních otrav metanolem:***

5.1. Všichni pacienti, kteří přežili akutní intoxikaci metanolem, mají absolvovat kompletní oftalmologické vyšetření při propuštění z nemocnice k posouzení charakteru zrakových následků otravy.

5.2. Po 2 měsících od propuštění pacienti mají absolvovat druhé oftalmologické vyšetření zahrnující optickou koherenční tomografii (OCT) s měřením tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL) a vyšetření VEP. Toto vyšetření umožní včas odhalit zrakové následky otravy zejména u pacientů bez subjektivních potíží.

5.3. Abnormální výsledky měření VEP nebo OCT svědčí o vysoké pravděpodobnosti následků ze strany mozku, zejména o přítomnosti nekrotických ložisek v bazálních gangliích. Tito pacienti mají absolvovat MRI mozku a neurologické vyšetření.

5.4. Vysoká prevalence zrakových následků a negativní dynamika chronických změn oční sítnice a zrakového nervu svědčí o nezbytnosti dispenzarizace a pravidelných kontrolních vyšetření zaměřených na včasné odhalení těchto změn u pacientů přeživších otravu.

## Poděkování kolegům za spolupráci

- **Adiktologická klinika** 1 LF UK a VFN (prof. M. Miovský, PhD., a kol.)
- **IKEM**, Laboratoř molekulární genetiky (RNDr. JA Hubáček, DrSc., a kol.)
- **KARIM** 1 LF UK a VFN (doc. M. Stříteský, CSc., a kol.)
- **Klinika pracovního lékařství** 1 LF UK a VFN (prof. D. Pelclová, CSc, a kol.)
- **Neurologická klinika** 1 LF UK a VFN (prof. E. Růžička, DrSc., a kol.)
- **Oční klinika** 1 LF UK a VFN (doc. J Heissigerová, PhD, prim. P. Diblík a kol.)
- **Radiodiagnostická klinika** 1 LF UK a VFN (prof. M. Vaněčková, PhD., prof. Z. Seidl, CSc., a kol.)
- **Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky** (prof. T. Zima, DrSc., a kol.)
- **Ústav fyzikální chemie** J. Heyrovského AV ČR (doc. T. Navrátil, PhD, a kol.)
- **Ústav nukleární medicíny** 1 LF UK a VFN (doc. K. Kupka, CSc., prim. J. Kubinyi, PhD., a kol.)
- **Ústav soudního lékařství a toxikologie** 1 LF UK a VFN (doc. A. Pilin, CSc., doc. R. Čabala, Dr., dr. I. Kurcová, a kol.)
- **Ústav biofyziky a informatiky** 1 LF UK (RNDr. J. Běláček, CSc., Mgr. M. Komarc, Ph.D.)
- **VŠCHT**, Fakulta chemické technologie (doc. P. Kačer, PhD, a kol.)

## Vybrané publikace autorky studie

1. **Nurieva O**, Zakharov S, et al. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *American Journal of Ophthalmology*, 2018; 191: 100-115. **IF (2017): 5.052**
2. **Nurieva O**, Zakharov S, et al. Clinical and genetic determinants of chronic visual pathway changes after methanol - induced optic neuropathy: four-year follow-up study. *Clinical Toxicology*, 2018, doi: **IF (2017): 4.381**
3. **Nurieva O**, Zakharov S et al. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 2016, 147 (1): 239-249. ISSN 0026-9247. **IF (2016): 1,282**
4. **Nurieva O**, Kotikova K. Severe methanol poisoning with supralethal serum formate concentration. *Medical Principles and Practice*, 2015; 24(6): 581-583. **IF (2015): 1,159**
5. Zakharov S, **Nurieva O**, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clinical Toxicology*, 2014, 52(10), 1013-24. ISSN 1556-3650. **IF (2014): 3,673**
6. Zakharov S, **Nurieva O**, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clinical Toxicology*, 2015, 53(9), 884-892. ISSN 1556-3650. **IF (2015): 2,886**
7. Zakharov S, **Nurieva O**, et al. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: A two-year prospective study in 54 patients. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 2016, 147 (1): 251-261. ISSN 0026-9247. **IF (2016): 1,282**
8. Zakharov S, **Nurieva O**, et al. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Annals of Emergency Medicine*, 2016, 68(1), 52-61. ISSN 0196-0644. **IF (2016): 5,008**



**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA Univerzity Karlovy**  
**Program doktorského studia: Preventivní medicína**

**Děkuji za pozornost**