

## OTRAVA METHANOLEM METHANOL INTOXICATION

Široký Miroslav

SPŠ a VOŠ Písek

### Summary

The use of methanol is a less common form of intoxication, which can lead to serious metabolic problems, blindness, permanent neurological damage and death. While methanol in itself can be harmless, it is transformed into a highly toxic formic acid by the organism after ingestion. The methanol toxicity corresponds linearly to the degree of metabolic acidosis. The increase of concentration of formic acid is primarily related to the growth of the risk for eye and nerve damage. For protection against permanent damage, acidosis can be corrected by antidote cure or, in case of more serious intoxications, by haemodialysis. With regard to the availability of antidote cure, it is important to recognize the methanol intoxication in time. Most cases of intoxication are caused by ingestion. There are also records of intoxication by inhalation or absorption through skin on the workplace. The lethal oral dosis for human is 30 to 200 ml.

*Key words: methanol – intoxication – risk – prophylaxis – cure*

### Souhrn

Požítí methanolu je méně běžná forma otravy, která může vést k vážným metabolickým potížím, slepotě, trvalému neurologickému poškození a k smrti. Zatímco methanol samotný může být neškodný, po požití je organismem transformován do vysoce toxické kyseliny mravenčí. Toxicita methanolu lineárně odpovídá stupni metabolické acidózy. Nárůst koncentrace kyseliny mravenčí je primárně spojen s nárůstem rizika pro oční a neurologické poškození. Na ochranu před trvalým poškozením je možné acidózu korigovat antidotní léčbou nebo při vážnějších otravách hemodialýzou. Vzhledem k dostupnosti antidotní léčby je důležité včasné rozpoznání otravy methanolem. Nejvíce případů otravy je požitím. Jsou také záznamy o otravě vdechnutím či absorpcí pokožkou na pracovišti. Smrtelná orální dávka pro člověka je 30 až 200 ml.

*Klíčová slova: methanol – metanol – otrava – riziko – profylaxe – léčba*

### ÚVOD

Methanol ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), metanol, methylalkohol, karbinol je nejjednodušší alifatický alkohol. Je to bezbarvá, alkoholicky páchnoucí kapalina, neomezeně mísitelná s vodou. Je těkavý, hořlavý a silně jedovatý. Methanol, nazývaný též dřevný líh, je významnou chemickou surovinou, organickým rozpouštědlem, součástí paliv pro některé spalovací motory a součástí různých průmyslových výrobků. Pracuje se s ním v chemických a biologických laboratořích a obsahují jej mnohé výrobky používané v domácnosti. Převážný UN kód je 1230 a Kemlerův kód 336 (klasifikační kód FT1 – vysoce hořlavý, toxický). Jeho příbuznost

s ethanolem ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) často vede k záměně, která může být fatální. Záměna za ethylalkohol je bohužel obvyklá, protože čichem nebo chutí nelze jednoznačně odlišit methanol od ethanolu. Methanol je mnohem toxičtější a nebezpečnější než ethanol (9). Ročně dochází na celém světě k několika tisícům otrav tímto nebezpečným jedem a mnohé z nich končí smrtí (2).

### CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI

Methanol je bezbarvá, čirá, nízkovroucí (b.v.  $64,65\text{ }^\circ\text{C}$ ), těkavá kapalina o měrné hmotnosti  $791\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$  (při  $20\text{ }^\circ\text{C}$ ) a viskozitě  $0,52\text{ mPa}\cdot\text{s}$ . Jeho vůně a chuť je podobná

ethanolu. Mísí se neomezeně s vodou, éterem, acetonem a ostatními alkoholy. Dobře rozpouští tuky a mnohé organické sloučeniny. Je vysoce hořlavý a jeho páry (hustota 1,1) se vzduchem tvoří výbušnou směs. Spodní hranice výbušnosti směsi je 5,5 % obj. a horní hranice 44 % obj. Bod vzplanutí 8 °C a teplota vznícení 464 °C.

#### **TOXIKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

Methanol je jed, zařazený podle zákona 356/2003 a vyhlášky 232/2004 do skupiny toxických látek. Je velmi nebezpečný při požití, při nadýchání a zasažení pokožky nebo očí. Protože je dobře rozpustný ve vodě i v tucích, prostupuje snadno buněčné membrány a rychle se dostává do krevního oběhu. Sám o sobě není methanol toxický, ale vytváří velmi toxické metabolity. Methanol představuje typický příklad tzv. „letální syntézy“, kdy z relativně netoxické látky vznikne látka toxická teprve po její biotransformaci (6,1). Methanol se metabolizuje jaterní alkoholdehydrogenázou na formaldehyd (CH<sub>2</sub>O) a ten pak dále aldehyddehydrogenázou na kyselinu mravenčí (HCOOH). Tyto dva metabolity, zejména kyselina mravenčí, jsou zodpovědné za toxicitu methanolu. Akumulace kyseliny mravenčí v organismu totiž způsobuje metabolickou acidózu a útlum buněčného dýchání (7). Má ale také za následek snížení hladiny kyseliny tetrahydrolistové v játrech, protože folát je kofaktorem enzymu 10-formyl-tetrahydrodehydrogenázy, která katalyzuje přeměnu kyseliny mravenčí na oxid uhličitý (12), a vznikající kyselina mravenčí nemůže být dále odbourávána (11).

#### **KLINICKÝ OBRAZ INTOXIKACE A PRVNÍ POMOC**

Protože pro člověka jsou toxické až metabolity methanolu, je pro intoxikaci tímto alkoholem charakteristická dlouhá, několikahodinová doba latence. U většiny laboratorních zvířat tomu tak ale není. Hromadění kyseliny mravenčí jako hlavního metabolitu methanolu má za následek vyvolání metabolické acidózy a vede také k poškození zrakového nervu a neurologickým poruchám. To může způsobit slepotu (15). U opic byla vyvolána slepota samotnou kyselinou mravenčí i bez přítomnos-

ti metabolické acidózy (12). Často se u intoxikace methanolem objevuje také akutní selhání ledvin (14).

V literatuře jsou popsány četné případy intoxikací lidí methanolem (např. 8, 5, 10). Rozsáhlá retrospektivní studie byla nedávno publikována ve Spojených státech (2). Přinesla podrobný materiál z let 1993 až 1998, kdy v tomto období bylo v USA každoročně intoxikováno methanolem v průměru 2254 osob. Z toho 167 případů bylo hodnoceno jako velmi vážných nebo skončilo smrtí. Jedno úmrtí připadalo na 183 otrávených. U 70 % smrtelných případů byla hladina krevního methanolu vyšší než 100 mg/100 ml a u 62 % se rozvinula metabolická acidóza. Jako příčina intoxikace byl čistý methanol pouze u 2,3 % otrávených. V naprosté většině otrav se jednalo o různé přípravky s obsahem methanolu, nejčastěji (60,8 %) o kapalinu do ostřikovačů oken automobilů.

Při nadýchání par methanolu dochází k podráždění sliznic, objevuje se kašel, dýchavičnost, bolesti hlavy a při větší expozici až bezvědomí. Postiženého je nutné vynést na čerstvý vzduch. V případě zástavy dechu zavést arteficiální dýchání.

Při styku s kůží je zasažené místo zarudlé a citlivé. Při významnější dlouhodobé expozici může dojít ke vstřebávání methanolu pokožkou se stejnými příznaky jako při požití. Postiženému je třeba ihned svléknout potřísněný oděv, pokožku opláchnout dostatečným množstvím vody, omýt mýdlem a teplou vodou a znovu důkladně opláchnout.

Při zasažení očí je oko zarudlé, podrážděné, při vyšší expozici zornice rozšířené, nereagující na světlo, sítnice edematózní. Je nutné ihned zahájit vyplachování oka velkým množstvím vlažné vody po dobu alespoň 10 minut. Při vyplachování pohybovat okem, aby se zvýšila účinnost vyplachování.

Při požití se nejprve projevují známky opilosti – euforie, ztráta koordinace pohybů, nevolnost, později zvracení, křeče, velké bolesti hlavy, rozmazané vidění či slepota, zrychlený namáhavý dech, narkotické stavy. Nástup účinků je závislý na vypité dávce. Neexistuje zřetelná závislost mezi intenzitou prvních příznaků otravy a její závažností. Pokud je postižený v bezvědomí, je nutné zkontrolovat dech

a pulz a v případě nutnosti zahájit umělé dýchání, případně nepřímou masáž srdce. V této činnosti je nutno pokračovat až do obnovení životních funkcí nebo příjezdu lékaře. Pokud je postižený při vědomí, je nutné vyvolat zvracení. Následně výplach žaludku vodou s hydrogličitanem sodným (asi 5 lžiček na 1 litr vody). Doporučuje se podání cca 30-40 ml čistého ethanolu. Je také doporučováno zakrytí (zavázání) očí z důvodu omezení kontaktu se světlem.

Množství methanolu, které stačí k poškození zdraví, je relativně malé. Slepotu může způsobit již požití 7-15 ml methanolu. Za smrtelnou dávku pro člověka je považováno 30 až 200 ml, ale vážnou otravu může vyvolat již 10 ml methanolu.

#### LÉKAŘSKÁ POMOC

Pro úspěšné zahájení terapie je důležitá časná diagnóza otravy. Pokud to není zřejmé z anamnézy, je vhodný buď přímý důkaz methanolu, nebo jeho metabolitu, kyseliny mravenčí v krvi pomocí plynové chromatografie (4). Lékařská pomoc spočívá v co nejrychlejším odstranění methanolu a jeho metabolitů z organismu (hemodialýza), v korekci acidózy (bikarbonát sodný) a v blokování účinku alkoholdehydrogenázy podáním jiného substrátu s vyšší afinitou k enzymu (ethylalkohol, 10krát větší afinita než k ostatním alkoholům nebo 4-methylpyrazol, 8 000krát větší afinita než k ethanolu). Nejlepší výsledky dává kombinace antidotní terapie s hemodialýzou (3). Intoxikovaný by měl být hospitalizován na jednotce intenzivní péče, aby mohly být monitorovány jeho životní funkce.

#### PROGNÓZA

Otrava methanolem je vždy vážná. Největší riziko představuje metabolická acidóza (8). U těžkých případů, kdy je acidóza výrazná (pH <7) a intoxikovaný je v kómatu, může být mortalita vyšší než 80 %. U lehčích otrav asi 6 % (14). Tak jako u každé otravy, čím dříve je terapie zahájena, tím je její úspěšnost větší.

#### LITERATURA

1. Anonym: Methanol toxicity. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Am. Farm. Physician. 47: 163-171, 1993.
2. Davis, L. E., Hudson, D., Benson, B. E., Jones Easom, L. A., Coleman, J. K.: Methanol poisoning exposures in the United States: 1993-1998. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 40: 499-505, 2002
3. Essama Bia, J.-J., Guérit, J.-M., Haufroid, V., Hantson, P.: Fomepizole therapy for reversal of visual impairment after methanol poisoning: a case documented by visual evoked potentials investigation. J. Am. Ophthalmol. 134: 914-916, 2002.
4. Hovda, K. E., Urdal, P., Jacobsen, D.: Increased serum formate in the diagnosis of methanol poisoning. J. Anal. Toxicol. 29: 586-588, 2005.
5. Hunderi, O. H., Hovda, K. E., Lie, B., Listerud, S., Hartmann, A., Jacobse, D.: Methanol poisoning in Norway 2002 [Article in Norwegian]. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 124: 3199-3202, 2004.
6. Kruse, J. A.: Methanol poisoning. Intensive Care Med. 18: 391-397, 1992.
7. Lanigan, S.: Final report on the safety assessment of methyl alcohol. Int. J. Toxicol. 20, Suppl 1: 57-85, 2001.
8. Liu, J. J., Daya, M. R., Carrasquillo, O., Kales, S. N.: Prognostic factors in patients with methanol poisoning. Toxicol. Clin. Toxicol. 36: 175-181, 1998.
9. Markizova, N. F., Grebenyuk A. N., Bašarin, V. A., Bonitenko E. Ju.: Spirty: Toksikologija dlja vračej. Voenno-Medicinskaja Akademie, Sankt-Peterburg, 2004. 112 s.
10. Rakus, A., Krocak, M., Ruszkowski, P.: Methanol poisoning - case report. Przegł. Lek. 62: 514-516, 2005.
11. Roldan, J., Frauca, C., Duenas, A.: Alcohol intoxication [Article in Spanish] An. Sist. Sanit. Navar. 26, Suppl 1: 129-139, 2003.
12. Tephly, T. R.: The toxicity of methanol. Life Sci. 48: 1031-1041, 1991.
13. Theffenne, H., Turc, J., Carmoi, T., Gardet, V., Renard, C.: Acute methanol poisoning: about one case. [Article in French] Ann. Biol. Clin. (Paris). 63: 556-560, 2005.
14. Verhelst, D., Moulin, P., Haufroid, V., Wittebole, X., Jadoul, M., Hantson, P.: Acute renal injury following methanol poisoning: analysis of a case series. Int. J. Toxicol. 23: 267-273, 2004.
15. Yang, C. S., Tsai, W.J., Lirng, J.F.: Ocular manifestations and MRI findings in a case of methanol poisoning. Eye 19: 806-809, 2005.

#### \* PODĚKOVÁNÍ

Základem tohoto článku byla má semestrální práce z toxikologie. Děkuji prof. RNDr. Jiřímu Patočkoví, DrSc., za pomoc při její úpravě a kritickém výběru literatury a prim. MUDr. Františku Vorlovi, CSc., za cenné připomínky.

Široký Miroslav  
siroky@sps-pi.cz