

Антидоти при отруєнні сурогатами алкоголю

Анотація

Спирти такі як етанол, метанол, етиленгліколь та діетиленгліколь мають багато спільних рис, найважливішим з яких є той факт, що самі по собі, ці сполуки відносно нетоксичні, але метаболізуються за допомогою алкогольдегідрогенази до різних токсичних проміжних сполук. Ці сполуки легко доступні у всьому світі як у комерційних продуктах, так і в домашніх алкогольних напоях, що призводить до більшості випадків отруєння, як через ненавмисне, так і навмисне вживання. Хоча випадки отруєння токсичними метаболітами спиртів порівняно рідкісні, на жаль, їх спалахи досі трапляються і призводять до серйозних наслідків та смертності. Подібні отруєння традиційно лікуються етанолом, оскільки він конкурує за активний центр алкогольдегідрогенази та зменшує утворення токсичних метаболітів. Хоча етанол може бути ефективним при подібних отруєннях, існують суттєві практичні проблеми з його використанням, тому для надійного та ефективного лікування метаболічно токсичних алкогольних отруєнь був розроблений потужний конкурентний інгібітор алкогольдегідрогенази - фомепізол. Фомепізол має невелику кількість побічних ефектів, і його легко використовувати на практиці, він може усунути потребу в гемодіалізі у деяких, але не у всіх пацієнтів. Отже, фомепізол багато в чому замінив етанол як алкогольний антидот у багатьох країнах. Тим не менше, етанол залишається важливою альтернативою, оскільки доступ до фомепізолу може бути обмежений, вартість може здатися надмірною, або лікар може віддати перевагу етанолу через досвід.

Вступ

Серед спиртів з коротким вуглецевим ланцюгом, що закінчується однією (спирт) або двома (гліколь) гідроксильними групами, є підмножина сполук, схожих подібним токсичним способом дії. У той час як інші спирти, такі як етанол та ізопропанол, проявляють свою токсичність через спиртову частину, ця підгрупа продукує кислі метаболіти, які є токсичними та мають подібні клінічні особливості. У цьому огляді ця підмножина позначається як метаболічно токсичні спирти та включає етиленгліколь, метанол та діетиленгліколь. Деякі ефіри гліколю також метаболізуються до напівпродуктів, але отруєння ними менш серйозні з невеликою кількістю загальних симптомів, тому не обговорюються в цьому керівництві.

Присутність у всьому світі метанолу, етиленгліколю та діетиленгліколю у таких доступних комерційних продуктах, як антифриз, рідина для миття вітрового скла та пального, призводить до більшості випадків отруєнь, що часто призводить до серйозної захворюваності та смертності. Отруєння метанолом асоціюється з порушеннями зору або сліпотою, а також з ураженнями базальних гангліїв, і те, і інше може залишитись назавжди у тих пацієнтів, які вижили. Гліколі асоціюються з гострою травмою нирок, що може призвести до незворотної ниркової недостатності та важкого неврологічного ураження. Специфічних тестів на сьогодні немає, тому діагноз часто намагаються встановити за допомогою недосконалих сурогатних тестів, типу визначення осмолярної щільності та газів крові. Затримка діагностики та лікування є основними причинами негативних результатів у цих пацієнтів, які в іншому випадку мали б мати низьку смертність, оскільки рання діагностика, як правило, є ключем до успішного лікування. Сподіваємось, найближчим часом будуть доступні простіші приліжкові тести. Лікування цих отруєнь складається з використання бікарбонату для попередження метаболічного ацидозу, інгібування алкогольдегідрогенази (АДГ) або етанолом, або фомепізолом, та гемодіалізу для посилення елімінації спиртів та їх метаболітів. У цьому огляді будуть обговорені різні ролі інгібіторів АДГ як протиотрут при цих отруєннях, а також обставини, за яких вони застосовуються окремо або в поєднанні з діалізом.

Епідеміологія вживання сурогатів алкоголю

Отруєння метаболічно токсичними спиртами трапляються з багатьох причин, включаючи заміну сурогатами недоступного етанолу, спроби суїциду, ненавмисний прийом всередину, коли сурогат знаходиться в іншій тарі, або під час фальсифікації етанолу. Загалом, найбільш поширеним є вплив етиленгліколю, за яким слідує метанол, причому отруєння діетиленгліколем (гальмівною рідиною) є відносно рідкісним явищем. Адекватних даних про частоту цих отруєнь в інших країнах світу немає, хоча звіти про недавні спалахи отруєння метанолом доступні у літературі.

Метанол

Хоча отруєння метанолом може відбуватися як ізольований прийом всередину, воно також може відбуватись у вигляді спалаху. Спалахах отруєння метанолом, як правило, виникає внаслідок споживання алкогольних напоїв з метанолом, яким замінюють етанол, через його низьку вартість. Ці спалахи трапляються у всьому світі, часто мають високий рівень смертності.

Етиленгліколь

Більшість випадків отруєння етиленгліколем трапляється через вживання антифризу людьми які бажають накласти на себе руки або з метою вбивства. Спалахи отруєння етиленгліколем траплялися дуже рідко, як правило, в якості навмисного (суїцидального) вживання.

Діетиленгліколь

Ізольовані отруєння діетиленгліколем трапляються рідко, але можуть траплятися у вигляді спалахів, здебільшого через незаконну або

приховану заміну більш дорогих та менш токсичних розчинників в рідких ліках пропіленгліколю або гліцерину, діетиленгліколем. У США в 1937 р. діетиленгліколь був розчинником у сульфаніламідному еліксирі, що призвело до загибелі 105 осіб та прийняття Федерального закону про харчові продукти, ліки та косметику у 1938 р., який вимагав, щоб усі компоненти лікарського препарату були зарекомендовані як безпечні до продажу. Подальші спалахи відбувались по всьому світі, наприклад, на Гаїті в 1995 р., коли 88 із 98 дітей, що споживали ліки з ДЕГ, померли, і в Панамі в 2006 р., де, за оцінками, було зафіксовано мінімум 78 смертей із 119 хворих, які вживали сироп від кашлю з ДЕГ.

Клінічний перебіг

Отруєння метанолом та етиленгліколем мають багато клінічних та біохімічних особливостей, включаючи метаболічний ацидоз, викликаний метаболітами. Латентний період від часу вживання до початку симптомів (за умови відсутності супутнього прийому етанолу) становить, як правило, 6–12 год для етиленгліколю та 12–24 год для метанолу, після чого розвивається метаболічний ацидоз. Згодом у пацієнтів з отруєнням етиленгліколем розвиваються гострі пошкодження нирок, кома, судоми та серцево-судинна недостатність. Кристали оксалатів у сечі можна спостерігати через 6 год. Задишку, псевдопапіліт спостерігають через 12–24 год.

Отруєння діетиленгліколем часто протікають у три фази: перша фаза характеризується симптомами з боку ШКТ, поряд з метаболічним ацидозом. Через 1 - 3 дні розвивається гостра травма нирок. Відсутність специфічного лікування може призвести до смерті на цій фазі. Якщо пацієнти виживають і досягають завершальної стадії (приблизно через 5–7 днів), можуть виникнути неврологічні ураження, включаючи двосторонній параліч лицьового нерва та периферичну нейропатію, що призводить до паралічу, квадриплегії, коми та смерті.

Механізм токсичності токсичних спиртів

Жодна з трьох сполук сама по собі не є дуже токсичною, вони метаболізуються до токсичних проміжних сполук, що відбувається за рахунок окислення АДГ та альдегіддегідрогенази. Початкові кислі метаболіти призводять до метаболічного ацидозу, тоді як кінцеві метаболіти опосередковують ураження органів. Метанол метаболізується до мурашиної кислоти, яка викликає ацидоз, а також пошкодження сітківки та зорового нерва, що призводить до сліпоты, яка спостерігається при отруєнні метанолом. Етиленгліколь метаболізується до гліколевої кислоти, основного кислого метаболіту, а потім до щавлевої кислоти. Остання з'єднується з кальцієм, утворюючи нерозчинний моногідрат оксалату кальцію (СОМ), який відкладається в ниркових каналцях і спричиняє пошкодження нирок. Діетиленгліколь метаболізується до 2-гідроксиетоксиоцтової кислоти (HEAA), яка спричиняє ацидоз, а потім до дигліколевої кислоти, яка накопичується в нирках і є нефротоксичним метаболітом. Оскільки накопичення метаболітів є основним фактором, що викликає токсичність, інгібування АДГ такими конкурентними субстратами, як етанол, або конкурентними інгібіторами ферменту, таким як фомепізол, є основним антидотальним засобом для метаболічної токсичності при алкогольних отруєннях.

Критерії лікування

Традиційний поріг для ініціювання введення інгібіторів АДГ становить 20 мг/дл (3 ммоль/л етиленгліколю, 6 ммоль/л метанолу), заснований на анекдотичних повідомленнях без явного обґрунтування. Проблема в тому, що всмоктування метанолу є швидшим, ніж етиленгліколю, тому токсичність залежатиме від потенційних рівнів токсичного метаболіту в ммоль, які можуть утворюватися із спирту. Припустимо, що метаболічного ацидозу немає або є, але легкого ступеня (дефіцит основ <10 ммоль/л) і відсутні ознаки токсичного впливу на органи. В такому випадку, ми пропонуємо граничне значення 10 ммоль/л (62 мг/дл етиленгліколю, 32 мг/дл метанолу), що передбачає максимум 10 ммоль/л токсичного метаболіту. Слід спостерігати за пацієнтом з повторним аналізом кислотно-основного стану кожні 2-4 год, щоб оцінити потенційний розвиток метаболічного ацидозу. Ключовим для цієї

рекомендації є те, що у пацієнтів, як правило, відсутні клінічні симптоми з рівнями отрути <8–10 ммоль/л. Опубліковані дані для гліколів відсутні, але, швидше за все, значення подібні або навіть нижчі. Крім того, якщо пацієнти мають концентрацію в крові отрути <10 ммоль/л, але мають симптоми, їх слід лікувати антидотом згідно з іншими критеріями лікування.

Критерії анидотного лікування:

- I - Концентрація етиленгліколю або метанолу в сироватці ≥ 10 ммоль/л (62 мг / дл та 32 мг / дл відповідно) †
- II Документована / підозрювана недавня історія прийому всередину з осмотичне вікно > 25 мОсм/кг H₂O ‡
- III Документована / підозрювана історія прийому всередину плюс два або більше з наступних критеріїв:
 - A: Артеріальний рН $< 7,3$
 - B: Бікарбонат сироватки крові < 20 ммоль/л
 - C: Осмотичне вікно > 25 мОсм/кг H₂O ‡
 - D: Наявність кристалів оксалату в сечі (лише етиленгліколь) або порушення зору (лише метанол)

* Антидот слід вводити негайно, якщо отруєння сурогатами алкоголю не можна виключити як причину. Жодне значення осмотичного розриву не може виключити отруєння сурогатами алкоголю як причину.

† Тільки за відсутності значного метаболічного ацидозу (дефіцит основ < 10 ммоль/л (10 мЕкв)) або відсутності ознак токсичності для органів.

‡ OG, розрахований після віднімання вмісту етанолу.

Застосовуваність осмоляльних та аніонних розривів ставиться під сумнів, оскільки багато умов можуть збільшити ці значення. Однак Aabakken et al. визначили контрольне значення осмотичного вікна від -9 до 19 мОсм/кг H₂O у популяції відділення надзвичайних ситуацій. Додавши «рівень прийняття рішення» у 25 мОсм/кг H₂O, можливо виключити потенційні помилкові трактування. Оскільки концентрація метанолу або етиленгліколю < 20 ммоль/л (65 або 110 мг/дл) може не збільшити значення осмотичного вікна вище цього контрольного діапазону, та оскільки концентрації форміатів або гліколятів повинні зрости в кілька разів вище фонових рівнів, щоб помітно збільшити аніонну щільність, чутливість цих методів не достатня при низьких концентраціях отрути. Введення нового „значення прийняття рішень” збільшить корисність використання показників розривів шляхом збільшення специфічності, знаючи, що нормальний розрив сам по собі не може виключити отруєння у пацієнтів з метаболічним ацидозом невідомого походження.

Попри те, що було показано, що інгібування АДГ лікує токсичність діетиленгліколю у тварин, фомепізол не схвалений FDA США стосовно цього показання, а терапія етанолом широко не використовується. Незважаючи на це, критерії використання цих інгібіторів при отруєнні діетиленгліколем, ймовірно, будуть подібними.

Лікування етанолом

Споживання етанолу часто затримує клінічні прояви отруєння метанолом, тому етанол, на ряду з бікарбонатом натрію, може використовуватись для лікування отруєння метанолом. Обґрунтування цього лікування полягає в тому, що етанол має в 10 разів більшу спорідненість до АДГ порівняно з метанолом і в 20 разів більшу, ніж етиленгліколь. Етанол займає активну ділянку ферменту, тим самим зменшуючи вироблення токсичних метаболітів, як показано у багатьох повідомленнях / серії випадків отруєння метанолом або етиленгліколем. Оскільки більшість пацієнтів також отримували лікування бікарбонатом та діалізом, висновки щодо ефективності терапії етанолом обмежені.

Існує небагато звітів про використання етанолу в якості лікування при отруєнні діетиленгліколем. В одній серії з п'яти пацієнтів, які вживали діетиленгліколь, застосовували лікування етанолом та гемодіаліз, хоча і з частковим успіхом, оскільки через 26 місяців загинув один хворий, а у двоє – мали наслідки з боку нирок. Незважаючи на це, одне дослідження на тваринах показало, що лікування етанолом може блокувати ацидоз та ниркову гістопатологію, які спричиняються великою дозою діетиленгліколю (16,8 г/кг).

Хоча клінічних доказів недостатньо на користь терапевтичного ефекту лише етанолу, кілька досліджень продемонстрували, що лікування етанолом змінює кінетику токсичних спиртів. Через тривалий період напіввиведення токсичних спиртів у пацієнтів, які отримують етанол, такі дослідження призвели до рекомендації, що терапію етанолом потрібно використовувати з обережністю.

Спрощена пропозиція щодо дозування внутрішньовенного та перорального етанолу при метаболічно-токсичних отруєннях спиртами *

Внутрішньовенно ±		в/в 5% етанол		в/в 10% етанол	
Навантажувальна доза		15 ml kg		7.5 ml kg	
Швидкість інфузії (пацієнт не страждає на алкоголізм)		2–4 ml kg h		1–2 ml kg h	
Швидкість інфузії (пацієнт страждає на алкоголізм)		4–8 ml kg h		2–4 ml kg h	
Швидкість інфузії під час гемодіалізу (пацієнт не страждає на алкоголізм)		4–7 ml kg h		2–3.5 ml kg h	
Швидкість інфузії під час гемодіалізу (пацієнт страждає на алкоголізм)		6–10 ml kg h		3–5 ml kg h	
Перорально ±		5% етанол	10% етанол	20% етанол	40% етанол
Навантажувальна доза		15 ml kg	7.5 ml kg	4 ml kg	2 ml kg
Швидкість введення (пацієнт не страждає на алкоголізм)		2 ml kg h	1 ml kg h	0.5 ml kg h	0.25 ml kg h
Швидкість введення (пацієнт страждає на алкоголізм)		4 ml kg h	2 ml kg h	1 ml kg h	0.5 ml kg h

Внутрішньовенно †	в/в 5% етанол		в/в 10% етанол	
	Швидкість введення під час гемодіалізу (пацієнт не страждає на алкоголізм)	4 ml kg h	2 ml kg h	1 ml kg h
Швидкість введення під час гемодіалізу (пацієнт страждає на алкоголізм)	8 ml kg h	4 ml kg h	2 ml kg h	1 ml kg h

* Ці пропозиції адаптовані з Маккой та ін. і є лише рекомендаціями щодо початку лікування етанолом.

Через велику мінливу варіабельність метаболізму етанолу, концентрації етанолу в сироватці крові слід контролювати кожні 1-2 години, якщо це можливо. Ефективність блокування можна контролювати шляхом аналізу концентрацій метаболітів (в ідеалі) або газів артеріальної крові, якщо аналізи метаболітів та етанолу відсутні.

† Етанол може чинити сильну подразнюючу дію, і препарати для внутрішньовенного введення слід розбавляти ізотонічною 5% глюкозою (декстрозою) до максимум 10% етанолу за об'ємом і вводити через центральну вену. Якщо етанол вводять перорально, зазвичай краще переноситься 20% розведений розчин.

‡ Діаліз (HD) відноситься до періодичного (високого потоку) гемодіалізу. Під час CVVHD всмоктування етанолу буде меншим ніж вказано у таблиці, тому доза становить приблизно на 20% вище недіалізної дози.

Дуже важливо, щоб концентрація етанолу в крові вимірювалася кожні 1–2 год, щоб врахувати зміни в підтримуючій інфузії, але такі аналізи часто відсутні. Гемодіаліз виводить етанол у діапазоні 8,9–25 г/год. Досліджена оцінка полягає в тому, що підтримуюча доза етанолу буде подвоєна під час періодичного гемодіалізу. Як варіант, було запропоновано додавання етанолу до діалізату, але жодних опублікованих даних щодо цього не існує. Під час менш ефективних методів безперервного діалізу було підраховано, що вливання етанолу потрібно збільшувати лише приблизно на 20%.

Лікування фомепіолом

Фомепізол (4-метилпіразол (4МП)) є потужним конкурентним інгібітором активності АДГ зі спорідненістю, більш ніж в 1000 разів більшою за спорідненість до токсичних спиртів. Показано, що

фомепізол зменшує утворення токсичних метаболітів при смертельних отруєннях метанолом та етиленгліколем у тваринних моделях. У цих дослідженнях фомепізол нейтралізував вже сформований накопичений метаболіт і важкий метаболічний ацидоз без діалізу. Мінімальна концентрація фомепізолу в плазмі для запобігання накопиченню форміату становила 10 мкмоль/л. У собак, отруєних етиленгліколем, фомепізол та етанол знижували метаболізм етиленгліколю, але етанол спричиняв набагато більший ступінь депресії центральної нервової системи (ЦНС).

Фармакокінетика фомепізолу була добре охарактеризована у тварин та людей. Пероральний фомепізол швидко та повністю всмоктується у людини; має T_{max} 2 год і 100% біодоступність. У людей-добровольців елімінація фомепізолу після одноразової внутрішньовенної дози (5 мг/кг) показує кінетику насичення із швидкістю нульового порядку 4,2 мкмоль/л/год. Тому при терапевтичних дозах, що дають концентрацію фомепізолу в крові > 10 мкмоль/л, фомепізол матиме нелінійну («нульовий порядок») кінетику виведення. Це спостерігалось у отруєного метанолом пацієнта, який отримував фомепізол (16,9 мкмоль/кг/год), і у пацієнта, отруєного етиленгліколем (7,0 мкмоль/кг/год). Дослідження на здорових суб'єктах показали, що багаторазове введення фомепізолу автоматично індукує власний метаболізм приблизно через 50 год, що є обґрунтуванням збільшення дози фомепізолу через 48 год.

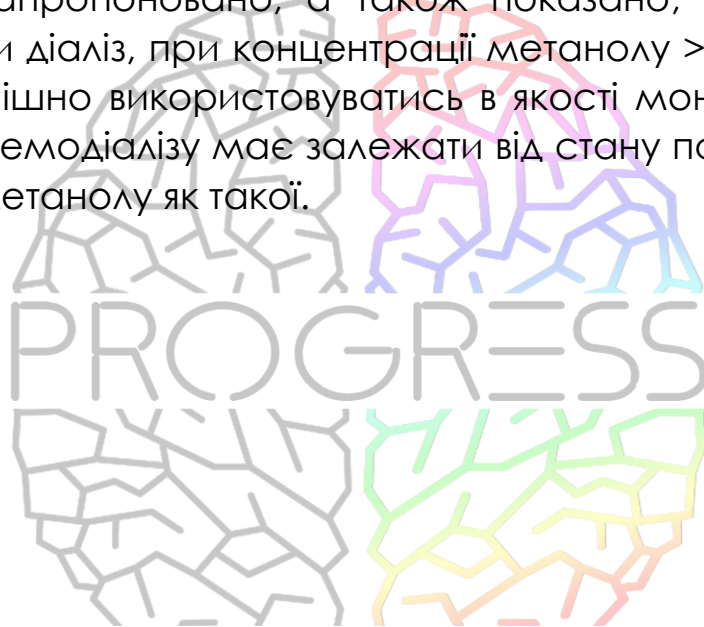
Схема дозування фомепізолу наведена нижче. Фомепізол легко елімінується шляхом гемодіалізу, як показано в дослідженнях на тваринах та отруєних пацієнтах, тому частоту та дозування слід збільшувати під час періодичного та безперервного гемодіалізу. Дозування під час безперервного діалізу може бути менш частим через очевидно меншу екстракцію фомепізолу 0,08, повідомлену в неопублікованому випадку, порівняно з 0,71–0,78 при періодичному гемодіалізі.

Спрощена рекомендація щодо дозування для лікування фомепіолом при метаболічно токсичних отруєннях алкоголем

		Навантажувальна доза	15 mg kg (Доза 1)	
Без діалізу		Підтримуюча доза	10 mg kg кожні 12 год (доза 2-4)	15 mg kg кожні 12 год (доза 5-надалі)
Під час діалізу	Періодичний ГД	Підтримуюча доза під час періодичного ГД	10 mg kg кожних 4 год	
		або		
		Підтримуюча доза під час періодичного ГД	1 mg kg h	
	CVVHD Постійний ГД (неопубліковані дані)	Підтримуюча доза під час CVVHD	10 mg kg кожні 8 год	
		або		
		Підтримуюча доза під час CVVHD		0.5 mg kg h

Застосування фомепізолу та діалізу при отруєнні метанолом

Метанол в основному елімінується шляхом метаболізму, тому період його напіврозпаду під час терапії фомепізолом збільшується (50–80 год). Гемодіаліз часто використовують для скорочення тривалості терапії та перебування в лікарні, показано періодичний гемодіаліз. Попередні рекомендації використовували значення концентрації метанолу ≥ 50 мг / дл (15,6 ммоль/л) як порогове значення для гемодіалізу у пацієнтів, які отримували фомепізол, або якщо пацієнт мав втрату зору або важкий метаболічний ацидоз. Однак було запропоновано, а також показано, що фомепізол може відкласти діаліз, при концентрації метанолу > 50 мг / дл (15,6 ммоль/л) і успішно використовуватись в якості монотерапії. Отже, використання гемодіалізу має залежати від стану пацієнта, а не від концентрації метанолу як такої.



Застосування фомепізолу та діалізу при отруєнні етиленгліколем

На відміну від метанолу, етиленгліколь суттєво метаболізується нирками (період напіввиведення близько 16 годин під час лікування фомепізолом). Таким чином, навіть при гальмуванні метаболізму, більша частина етиленгліколю може бути виведена функціональними нирками. Як і для метанолу, для етиленгліколю застосовували значення ≥ 50 мг / дл (8,1 ммоль/л), але знову ж, пацієнти з концентрацією вище цього рівня успішно отримували лише фомепізол. Були випадки з екстремальними концентраціями етиленгліколю (> 1000 мг / дл, 161 ммоль/л), коли діаліз призначався, щоб уникнути ускладнень, пов'язаних з гіперосмоляльністю.

Застосування фомепізолу при отруєнні діетиленгліколом

Фомепізол блокує ацидоз та токсичний вплив на органи (печінка та нирки), що виникає внаслідок дії діетиленгліколю у щурів. Є невелика кількість повідомлень про успішне лікування фомепізолом у людей отруєнням діетиленгліколом. Однак лікування отруєння діетиленгліколом не є затвердженим FDA показанням для фомепізолу.

Порівняння фомепізолу та етанолу

Ефективність (здатність зменшити токсичний вплив)

Обидва антидоти мають сильнішу спорідненість до АДГ, ніж токсичні спирти, але фомепізол має набагато вищу спорідненість до ферменту порівняно з етанолом (> 80 000 проти 10 разів сильніше метанолу). Фомепізол зв'язується з активним центром конкурентно, тоді як сам етанол метаболізується АДГ, таким чином, лише тимчасово конкуруючи за активний сайт. Ці характеристики сприяють ефективності фомепізолу порівняно з етанолом. На жаль, перспективні клінічні випробування фомепізолу не порівнювали його з етанолом і не змогли відрізнити роль антидотної терапії від ролі гемодіалізу. Навряд чи будуть проводитись рандомізовані контрольні дослідження через етичні проблеми, нечастоту отруєнь та спалахів та відсутність засобів для поглиблених досліджень у країнах, що розвиваються, де зазвичай виникають подібні отруєння. Порівняння виживання, перспективно чи ретроспективно, між різними спалахами є проблематичним через різну кількість повідомлень про кількість постраждалих та летальних випадків, невизначений час від прийому отрути до лікування, відсутність аналітичних даних, змінні концентрації токсичного спирту та етанолу в токсичному розчині та нерівномірність звітування про історію прийому всередину.

Два великі дослідження спробували порівняти ефекти етанолу та фомепізолу. Хоча Паазма та колеги не знайшли значно кращого загального результату при застосуванні фомепізолу, у отруєних метанолом пацієнтів, яким можна було провести гіпервентиляцію, все ж, слід визнати, що застосування фомепізолу має значно вищу ефективність порівняно з етанолом. У дослідженні Захарова та співавт. не виявлено різниці в результатах між етанолом та фомепізолом, який зробив попарне порівняння для оцінки параметрів результату. Ці пацієнти мали подібне лікування, за винятком антидоту, підтримуючи етанол як справедливий антидот за ідеальних обставин.

Ефективність (практичність використання)

Як зазначено вище, різні елементи роблять фомепізол теоретично кращим за етанол з точки зору практичного використання. Основною проблемою терапії етанолом є труднощі з підтримкою рекомендованих терапевтичних концентрацій через величезну варіабельність швидкості виведення етанолу та його швидкого виведення під час діалізу. Достатню концентрацію етанолу найкраще підтримувати при частому вимірюванні його рівня (кожні 1–2 год) та коригування дози. Однак аналізи на рівень етанолу повинні бути доступними, що не стосується багатьох регіонів, особливо країн, що розвиваються. Захаров проводив моніторинг концентрацій етанолу в сироватці протягом 90 ± 20 (SD) годин у 21 отруєного метанолом пацієнта, який отримував етанол. Концентрації були в терапевтичному діапазоні (100–150 мг / дл, 22–33 ммоль/л) 28% випадків, вище діапазону 29% випадків (пік при 350 мг / дл (76 ммоль/л)) та субтерапевтичний у 44% випадків.

Етанол проти фомепізолу

	Етанол	Фомепізол
Доступність	Достатня (особливо орально)	Обмежена в країнах, що розвиваються
Вартість	Низька	Висока
Практичне використання	Важко підтримувати терапевтичну концентрацію, особливо під час ГД	Легко використовувати під час ГД
Моніторинг концентрації рівня в сироватці	Потрібен	Не потрібен
Депресія ЦНС	Так	Ні
Потреба в гемодіалізі	Так	Може бути уникнена чи відстрочена
Потреба в госпіталізації в реанімаційне відділення	Так	Можна уникнути

Ще однією проблемою етанолу є потенційні негативні наслідки, особливо депресія ЦНС. Під час спалаху отруєння метанолом Raasma et al. виявили, що 40% пацієнтів, які були в свідомості на момент звернення в лікарню, за 1 годину після початку лікування етанолом впадали в кому. Під час ретроспективного огляду побічних явищ у випадках отруєння метанолом та етиленгліколем, симптоми

ЦНС були зареєстровані у половині випадків лікування етанолом, тоді як лише у 2% під час лікування фомепізолом. Захаров та співавт. повідомили, що у 48% пацієнтів, які отримували етанол, розвинулась важка інтоксикація, але вони не впадали в коматозний стан, швидше за все, завдяки ретельному моніторингу пацієнтів, яким давали етанол.

Хоча гіпоглікемія є потенційним ризиком у дітей, які отримують етанол, цього не спостерігалось при токсичному отруєнні алкоголем, швидше за все, тому, що етанол вливають у розчині декстрози. У ретроспективному огляді дитячих пацієнтів Roy та співавт. повідомили, що жоден пацієнт не мав жодних ознак гіпоглікемії, і лише 16% мали концентрацію глюкози в сироватці від 2,8 до 3,6 ммоль/л (50 і 65 мг / дл). Гіпоглікемія малоімовірна для фомепізолу.

У вагітних як етанол, так і фомепізол використовувались для лікування токсичного вживання алкоголю. У дослідженні вагітних щурів не повідомлялося про несприятливі наслідки для фомепізолу, і подібних досліджень щодо етанолу не існує. У вагітної жінки з важким метаболічно-токсичним отруєнням алкоголем антидот є обов'язковим, а якщо фомепізол відсутній, слід застосовувати етанол.

Хоча фомепізол, як правило, добре переноситься людьми, повідомляється про випадкові побічні ефекти, такі як нудота або запаморочення, з невизначеною причиною. Єдиним протипоказанням до фомепізолу є попередня алергічна реакція на метилпіразоли, хоча про це не повідомлялося.

Поєднання з гемодіалізом

Очевидно, що фомепізол зменшує потребу в гемодіалізі, принаймні при впливі етиленгліколю. Це пов'язано з чітко визначеною

кінетикою та простим дозуванням фомепізолу, що дозволяє відкласти або пропустити гемодіаліз у конкретних випадках, особливо якщо доступ до діалізу обмежений. Фомепізол спрощує ведення багатьох пацієнтів і потенційно зменшує використання ліжок інтенсивної терапії.

Вигідність

Фомепізол коштує дорожче етанолу в більшості країн, але точне порівняння вартості повинно включати витрати на інтенсивну терапію, потребу у догляді та необхідність моніторингу етанолу в крові. Усі ці витрати залежать від країни. Вартість терапії фомепізолом може бути більшою з отруєними метанолом пацієнтами, ніж із отруєними етиленгліколем через тривале виведення метанолу під час інгібування АДГ. У США та Норвегії (особисте спілкування) витрати на етанол для внутрішньовенного введення та фомепізол подібні.

Висновки

Вказівки передбачають, що фомепізол повинен бути основним антидотом при отруєнні метанолом або етиленгліколем, тоді як етанол можна застосовувати, коли фомепізол недоступний. Віддавання переваги фомепізолу в більшості країн базується на його ефективності та нижчому ступені несприятливих наслідків порівняно з етанолом, проте його основним недоліком є відчутна висока вартість.

Джерело: <http://bit.ly/37TaStH>

Переклад: Дарія Сімчук