

Význam fomepizolu

při intoxikaci alkoholy

Uvedené sloučeniny jsou v těle metabolizovány a následně vyloučeny močí. Především jde o oxidaci prostřednictvím alkoholdehydrogenázy (ADH): metanol → formaldehyd; etylenglykol → glykoaldehyd; propylenglykol → laktaldehyd; isopropanol → aceton; etanol → acetaldehyd. Působením formaldehyddehydrogenázy vzniká kyselina mravenčí, která sice může být zmetabolizována zcela na vodu a oxid uhličitý (proces závislý na koncentraci tetrahydrofolátu v hepatocytech), ovšem tento proces se velice rychle saturuje, vlivem čehož následně významně narůstá hladina této kyseliny v krvi. Glykoaldehyd je přeměněn aldehyddehydrogenázou (ALDH) na kyselinu glykolovou a dále na glyoxylovou a oxalovou (obdobně je metabolizován i diethylenglykol). Laktaldehyd je metabolizován na kyselinu mléčnou pomocí ALDH, případně na metylglyoxal – vznikající laktát se stává substrátem pro glukoneogenezi, případně je metabolizován na pyruvát. Aceton je z organismu vylučován obvykle v nezměněné podobě a acetaldehyd je metabolizován opět prostřednictvím ALDH na kyselinu octovou, respektive acetyl-koenzym A vstupující do Krebsova cyklu kyseliny citrónové.

EPIDEMIOLOGIE A PATOFYZIOLOGIE

Metanol je běžnou chemikálií při průmyslové výrobě, setkáme se s ním však i v kapalině do ostříkovačů, nemrznoucích kapalinách či v některých druzích pohonných hmot; bohužel je jím někdy ředěn i etanol. Je bezbarvý s téměř nepatrným zápachem. Např. ve Spojených státech je ročně zaznamenáno mezi 1000 až 2000 otrav právě touto látkou, tj. cca 1 % veškerých zaznamenaných intoxikací, a také v České republice je tato problematika velmi aktuální. Množství způsobující otravu se pohybuje v rozmezí od 15 do 500 ml 40% roztoku. Toxicita se však zvyšuje při nízké koncentraci tetrahydrofolátu v játrech, který představuje klíčový faktor metabolizace vznikajícího mravenčanu. Mortalita při opožděné nebo vůbec nezapočaté léčbě je poměrně vysoká – 8 až 36 %, ovšem může vzrůst až na 50-80 %, je-li iniciální hodnota pH krve nižší než 7,1. Patofyziologickým podkladem intoxikace je rozvoj metabolické acidózy provázený problémy vidění v důsledku oxidačního poškození sítnice – defekt optického disku je popisován i při zachovalé fyziologické hodnotě pH.

S etylenglykolem se nejčastěji setkáváme v chladičích kapalinách. Je bezbarvý a bez zápachu, ovšem sladké chuti. Případů zaznamenaných intoxikací je ještě poněkud více, hovoří se až o 2 % veškerých případů. Mortalita se pohybuje v rozmezí od 1 do 22 %, přičemž nejvýraznější je u osob s těžkou metabolickou acidózou a s delší prodlevou mezi požitím a zahájením léč-

by (déle než 10 hodin). Ačkoliv letální dávka je často udávána v rozmezí 1,4 až 1,5 ml/kg tělesné hmotnosti, případy úmrtí byly zaznamenány i při požití dávek nižších. Existuje tudíž zřejmá interindividuální variabilita, podobně jako tomu je v rozdílné senzitivitě vůči etanolu. Patofyziologickým podkladem intoxikace je opět navozená metabolická acidóza a toxické působení vznikajících metabolitů vedoucích k omezení buněčné respirace. Při neposkytnuté léčbě hrozí akutní selhání ledvin, dysfunkce myokardu či neurologické poruchy. Depozita šťavelanu vápenatého vedou k hypokalcémii se všemi obecně známými konsekvencemi.

LÉČBA

Základní léčebné opatření při otravě metanolem či etylenglykolem spočívá ve výplachu žaludku – nejpozději za 30-60 minut od požití z důvodu rychlé absorpce obou látek. Velmi významnou roli sehrává hemodialýza. Farmakologická léčba je založena na podání čistého etanolu nebo fomepizolu. Etanol se vyznačuje 10 až 20x vyšší afinitou k ADH (omezí se tedy vznik toxických metabolitů) než ostatní alkoholy. Jelikož je dialyzovatelný, je třeba zvyšovat jeho dávku u dialyzovaných osob. Fomepizol (4-methylpyrazol) má afinitu k ADH ještě vyšší – uvádí se, že odpovídá přibližně 500 až 1000násobku ve srovnání s etanolem. Kompletní inhibice ADH je tudíž dosaženo při výrazně nižších koncentracích. Třebaže je účinný i při perorálním podání, k terapeutickému užití je schválen pouze jako roztok určený pro intravenózní aplikaci. Na rozdíl od etanolu nevyvolává zhoršení mentálních funkcí a rovněž nebyl dosud zaznamenán ani jediný případ hypoglykémie. Z nežádoucích účinků je uváděna bolest hlavy, závratě či nevolnost. Na straně druhé je etanol významně levnější – cena fomepizolu na 48 hodin se pohybuje okolo 5 tisíc USD. Osoby léčené antidotem by měly současně užívat leukovorin.

Z hlediska farmakokinetiky fomepizolu uvedme jeho rychlou a kompletní absorpci v případě perorálního podání s hodnotou distribučního objemu v rozmezí od 0,6 do 1,2 l/kg. Metabolizován je játry na primární metabolit 4-karboxypyrazol (cca 80-85 % z podané dávky); dalšími metabolity jsou 4-hydroxymethylpyrazol a N-glukuronidové konjugáty 4-karboxypyrazolu a 4-hydroxymethylpyrazolu. Při podání zdravým dobrovolníkům je v nezměněné podobě vyloučeno ledvinami pouze 1-3,5 %; močí se ve velkém vylučuje i uvedený primární metabolit. Hodnota biologického poločasu souvisí s velikostí podané dávky a nebyla přesně stanovena.



MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.,
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF
UK, Praha

Literatura u autora



Potenciálně fatální intoxikací alkoholy rozumíme nejčastěji otravu metanolem, etylenglykolem, diethylenglykolem, popřípadě propylenglykolem; opomenout ovšem jistě nelze ani intoxikaci samotným etanolem. Negativní vliv těchto látek na lidský organismus spočívá především v navození hyperosmolality a acidózy provázené poruchou buněčných funkcí; u isopropanolu jde o samotné zvýšení osmolality.