**NGỘ ĐỘC METHANOL**

**I. Đại Cương**

Rượu hay cồn (alcohol) có nhiều loại: ethanol, methanol, isopropanol, ethylene glycol...), trong đó chỉ có ethanol (dân gian thường gọi đơn giản là rượu) là có thể dùng trong các đồ uống có cồn, các loại khác đều gây độc. Trong bài này từ Rượu dùng để chỉ cồn ethanol.

Methanol và ethanol đều có thể được sản xuất theo phương pháp công nghiệp hoặc sinh học (lên men). Khác với ethanol được lên men từ nguyên liệu là tinh bột (có trong các loại ngũ cốc và một số loại củ có tinh bột) và đường, methanol được lên men từ các loại vật liệu có chứa cenlulose (gỗ...).

Methanol có công thức hoá học là CH3OH và còn gọi là methyl alcohol, nó là một chất lỏng, trong suốt, không màu ở nhiệt độ phòng, sôi ở nhiệt độ 650. Trước đây, nó được điều chế bằng cách phân hủy từ gỗ nay tổng hợp bằng hydro và carbondioxid.

Methanol được sử dụng rộng rãi trong nhiều ngành công nghiệp làm dung môi hòa tan các chất vô cơ, hữu cơ hay chiết xuất các loại dầu và điều chế các chất công nghiệp khác (formaldehyt). Ngoài thị trường, methanol có trong các sản phẩm như dung dịch sản xuất sơn, dung dịch tẩy rửa (như dung dịch lau rửa máy copy, rửa cửa kính ô tô, dung môi làm sạch gỗ...), chất chống đông lạnh....Ngày nay, methanol còn được thảo luận sử dụng như một người năng lượng thay thế trong động cơ đốt cháy. Không chỉ là một sản phẩm công nghiệp lợi ích cao, methanol còn đựơc sử dụng trong các phòng xét nghiệm, trong trường học. Để tránh nhầm lẫn với rượu uống (ethanol) thường cho chất màu xanh vào methanol, nên vẫn quen gọi là cồn xanh.

Methanol bản thân ít độc nhưng những chất chuyển hóa của nó lại có độc tính rất cao. Chúng có thể gây toan chuyển hóa, mù mắt và thậm chí gây tử vong. Liều tử vong của methanol tinh chất ước lượng khoảng 1 - 2mL/kg, tuy nhiên đã có những trường hợp mù vĩnh viễn và tử vong với liều chỉ 0.1mL/kg (6 - 10 mL ở người lớn).

**II. Dược Động Và Dược Lực Học:**

Methanol là chất chỉ có 1 carbon, khi uống, methanol hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá vào máu, không gắn vào protein. Nồng độ đỉnh đạt được từ 30 - 60 phút, chuyển hoá chủ yếu ở gan (> 85%) còn số ít đào thải nguyên vẹn qua thận (12%), và hơi thở (3 - 5%). Methanol có trọng lượng phân tử thấp 32 dalton, thể tích phân phối (Vd) 0.60 - 0.77 L/kg, phân bố chủ yếu trong nước cơ thể, hầu như không tan trong mỡ. Thời gian bán hủy của methanol là 12 giờ, có thể giảm xuống còn 2.5 giờ khi lọc máu.

Methanol được chuyển hoá rất chậm, thông qua alcohol dehydgenase để tạo thành formaldehyde và sau đó nhanh chóng chuyển hóa thành axít formic. Thời gian bán hủy của formaldehyde là 1-2 phút. Axít formic được xem là chất gây độc cho thị giác trong ngộ độc methanol. Nó ức chế cytochrome oxidase trong thần kinh thị, làm xáo trộn dẫn truyền sợi trục. Nồng độ axít formic có liên quan dến mức độ toan máu và mức dộ gia tăng khoảng trống anion. Tỷ lệ tử vong và các triệu chứng thị giác có liên quan đến mức độ toan máu. Axít formic sau đó chuyển thành CO2 và nuớc. Methanol ảnh huởng chủ yếu lên hệ thần kinh trung uong với các triệu chứng say ruợu, ngủ gà, sững sờ, co giật, hôn mê. Methanol cũng ảnh huởng lên dây thần kinh thị và hạch nền.

**II. Nguyên Nhân:**

- Uống nhầm hoặc cố ý uống các dung dịch có methanol.

- Uống rượu có nồng độ methanol cao: nếu sản xuất rượu đúng qui tắc thì lượng methanol trong rượu ethanol dùng uống sẽ thấp, dưới mức cho phép (hàm lượng cho phép trong rượu uống là 0,1%). Nếu sản xuất rượu không đúng cách, hoặc pha thêm thì hàm lượng methanol sẽ rất cao. Có nhiều nguyên nhân dẫn tới việc tồn tại nhiều loại rượu có hàm lượng methanol trên thị trường, gồm:

+ Dùng nguyên liệu có lẫn bã gỗ: đúng ra rượu được chưng cất từ gạo tẻ hoặc từ đường mía (dạng mật mía) và những nguyên liệu này không được lẫn bã gỗ (cenlulose). Cơ sở chưng cất rượu thủ công có khi dùng mật mía cặn, hoặc dùng bã mía vụn (vẫn còn đường). Trong quá trình lên men và chưng cất, bã gỗ bị lẫn nhiều trong các nguyên liệu này bị phân hủy, tạo ra methanol.

+ Không loại phần chưng cất đầu: ở giai đoạn chưng cất đầu, các tạp chất methanol, aldehyt, ceton sẽ bốc ra trước (vì các chất này bốc hơi ở nhiệt độ thấp). Chúng có mùi khó chịu (do aldehyt, ceton) khác hẵn mùi thơm của rượu ethanol. Lẽ ra, chúng phải được loại bỏ. Nhưng người làm rượu thủ công tiếc, đem trộn lẫn vào phần chưng cất về sau, làm cho hàm lượng methanol chung tăng lên.

+ Pha rượu từ cồn không đạt tiêu chuẩn: có thể dùng cồn dược dụng, cồn thực phẩm pha ra rượu thuốc (rượu phong thấp, rượu ngũ gia bì, rượu tắc kè) hay nhiều loại rượu thực phẩm khác. Một lượng rượu lớn trên thị trường pha theo cách này. Một lít cồn giá khoảng 10.000đ chế ra khoảng 3 lít rượu ( 4,5 chai 650ml), bán một chai 5.000đ đã có lãi lớn (vì không tốn kém như khi lên men, chưng cất). Tuy nhiên, các nhà làm rượu theo kiểu này thường dùng loại cồn có chất lượng kém, hàm lượng methanol, aldehyt, ceton cao, nên rượu cũng có hàm lượng các chất này cao. Cho cồn methanol vào rượu: người làm rượu thủ công thường cho loại cồn khô (chứa methanol) vào khi chưng cất, pha rượu (từ cồn) hay chế rượu thuốc để làm cho khi chưng cất, rượu sẽ chóng ra hơn, dậy mùi hơn.

+ Vì sao có cồn thực phẩm chất lượng kém: các nhà máy sản xuất cồn từ đường chưa kết tinh (tức là từ mật mía). Sản xuất theo kiểu này sẽ rẻ hơn so với sản xuất từ đường kết tinh (vì không cần qua giai đoạn kết tinh) và dĩ nhiên sẽ rẻ gấp nhiều lần so với sản xuất từ gạo hay nếp. Mật mía vốn lẫn nhiều tạp chất (khi kết tinh lúc đầu đường có màu vàng). Nếu dùng mật mía xấu (phần cặn) thì càng lẫn nhiều tạp chất, trong đó có cellulose. Khi lên men chưng cất sẽ có tạp chất methanol và các chất khác. Vì vậy, ngay trong nhà máy sản xuất cồn thực phẩm cũng có loại cồn đạt tiêu chuẩn và không đạt tiêu chuẩn (thường được dùng vào mục đích công nghiệp). Tuy nhiên, có những người vẫn mua loại cồn không đạt tiêu chuẩn (thường có mùi khó chịu) này về khử mùi bằng phương pháp thủ công rồi dùng trong thực phẩm.

**III. Chẩn Đoán:**

Chẩn đoán ngộ độc methanol là khó khăn, chủ yếu dựa vào hỏi bệnh, đánh giá triệu chứng đặc hiệu trên lâm sàng, phát hiện toan chuyển hoá, đo khoảng trống thẩm thấu (OG) và anion (AG), cuối cùng là đo trực tiếp methanol bởi phương pháp sắc ký khí (gas chrowatography) nhưng biện pháp này rất ít nơi làm được, thậm chí nếu làm được thường không thể làm trong 24 giờ.

**3.1 Bệnh Sử:**

- Hỏi bệnh đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tuy nhiên triệu chứng xuất hiện thường muộn sau 12 - 24 giờ hoặc dài hơn, nếu là methanol pha trong rượu ethanol thì triệu chứng xuất hiện có thể còn muộn hơn, ví dụ, uống hỗn hợp methanol 20% và ethanol 20% triệu chứng lâm sàng xuất hiện muộn và nồng độ methanol lại giống như ngươì nghiện thèm ethanol: co bóp dạ dày ruột, nôn, buồn nôn, đau đầu, thở nhanh, mệt toàn thân, dãn đồng tử.

- Bệnh nhân (BN) có uống rượu hay tiếp xúc với các dung môi công nghiệp có chứa methanol.

**3.2 Lâm Sàng:**

- Trong giai đoạn tiềm ẩn (12 - 24 giờ) BN có thể không có triệu chứng gì.

- Thị giác: giảm thị giác, xung huyết đĩa thị, phù gai thị, giật nhãn cầu theo chiều thẳng đứng và xoay. Ở giai đoạn sau đĩa thị nhợt và giảm đáp ứng của đồng tử đối với ánh sáng là những dấu hiệu tiên lượng xấu. BN có thể bị mù hoặc mất thị lực vĩnh viễn.

- Ngưng thở gặp ở giai đoạn sớm, liên quan đến methanol chưa chuyển hóa. Thở nhanh sau đó là để bù trừ cho tình trạng toan chuyển hóa.

- Đau bụng dữ dội, chán ăn, buồn nôn và nôn ói.

- Nhiều biểu hiện thần kinh khác nhau từ cảm giác lơ lững cho đến co giật, hôn mê, nhồi máu hạch nền. Ngoài ra còn có thể gặp triệu chứng cổ cứng và dấu màng não, có thể có liên quan đến xuất huyết não.

- Nhịp tim chậm, suy cơ tim, và tụt huyết áp khi ngộ độc nặng.

**3.3 Cận Lâm Sàng:**

**3.3.1 Xét Nghiệm Tổng Quát:**

- Khí máu động mạch: nhiễm toan chuyển hóa nặng (ngay sau uống rượu BN có dấu hiệu say xỉn, nhưng sau đó có nhiễm toan chuyển hóa nặng dần), toan không phải do ceton và lactic.

- Ion đồ: giúp tính được khoảng trống anion.

- Khoảng trống áp lực thẩm thấu (ALTT) = ALTT đo được - ALTT ước tính [ALTT ước tính = 2Na + Ure (mmol/l) + Glucose (mmol/l)] . Tương tự như ngộ độc ethanol, trong ngộ độc methanol có khoảng trống thẩm thấu tăng.

- Ceton máu và niệu: giúp loại trừ các chẩn đoán khác (nhiễm ceton do đái tháo đường, do rượu, do nhịn đói lâu ngày)

- Đo nồng độ ethanol, methanol, ethylene glycol trong máu.

- Chụp CT scan và MRI não có thể phát hiện tổn thương phù và hoại tử các hạch nền, đặc trưng là vùng nhân bèo xám (Putamen). Những dấu hiệu này có thể giải thích một biến chứng của ngộ độc methanol nếu được cứu sống là hội chứng Parkinson-like extrapyramidal có biểu hiện: cứng đơ, rung giật cơ nhẹ, vận động chậm, đờ đẫn hay điên khùng mất trí nhẹ.

**3.3.2 Xét Nghiệm Methanol:**

- Đo trực tiếp methanol bởi phương pháp sắc ký khí (gas chrowatography).

- Nồng độ > 20mg/dL là ngộ độc, nếu cao > 40 mg/dL là ngộ độc rất nặng.

**3.4 Chẩn Đoán Xác Định:**

Chẩn đoán xác định dựa vào tiền căn tiếp xúc với methanol, triệu chứng lâm

sàng phù hợp, có bằng chứng nhiễm toan chuyển hóa và xét nghiệm methanol máu

dương tính.

**3.5 Chẩn Đoán Phân Biệt:**

- Ngộ độc các rượu khác

- Đái tháo đường nhiễm toan ceton

- Viêm màng não, xuyết huyết dưới nhện

- Bong võng mạc

**IV. Điều Trị:**

**4.1 Nguyên Tắc:**

- Đảm bảo A (đường thở), B (hô hấp) và C (tuần hoàn).

- Ngăn chặn sự hấp thu tiếp tục bằng rửa dạ dày và dùng than hoạt (thực tế ít sử dụng vì BN thường đến muộn).

- Ngăn chặn sự chuyển hóa methanol thành các sản phẩm gây độc.

- Chống toan hóa máu (bicarbonat, lọc máu).

- Tăng đào thải methanol và các sản phẩm chuyển hóa của nó.

**4.2 Điều Trị Đặc Hiệu:**

**4.2.1 Fomepizone:**

Là thuốc đối kháng đặc hiệu (ức chế cạnh tranh với alcohol dehydrogenase) đối với methanol và ethylene glycol tốt nhất, mặc dù chi phí điều trị cao hơn dùng ethanol đáng kể, nhưng do ít tác dụng phụ, ít tương tác với các thuốc khác, không đòi hỏi phải theo dõi quá chặt chẽ và nhất là có thể dùng được cả ở trẻ em, phụ nữ có thai, giảm nhu cầu lọc máu.

Cách dùng: fomepizole nên hòa loãng trước khi sử dụng với ít nhất 100mL dung dịch NaCl 0.9%, hay Glucose 5% và truyền trong vòng trên 30 phút để tránh gây kích thích mạch máu:

- Liều nạp 15 mg/kg tĩnh mạch

- Liều duy trì tiếp theo 10 mg/kg mỗi 12 giờ trong ít nhất hai ngày.

- Trường hợp lọc máu, khoảng cách duy trì liều fomepizole là 4 giờ.

- Fomepizole nên dùng tiếp tục cho đến khi nồng độ methanol máu nhỏ hơn 20mg/dL (nếu có tổn thương cơ quan đích thì < 10mg/dL) hoặc BN không còn triệu chứng lâm sàng và không còn nhiễm toan chuyển hóa.

**4.2.2 Ethanol:**

- Ethanol ức chế cạnh tranh alcohol dehdrogenase gấp 10 lần mạch hơn methanol, nhưng yếu hơn Fomepizol rất nhiều.

- Có thể dùng đường tĩnh mạch hoặc đường nhỏ giọt qua ống thông dạdày.

- Liều nạp: 0.6 - 0.8 g/kg (gần 1 mL/kg) ethanol nguyên chất

+ Dùng đường tĩnh mạch: hòa loãng từ thành dung dịch 10 % trong dung dịch Glucose 5%.

+ Dùng đường uống (qua ống thông dạ dày): hòa loãng thành dung dịch 20%.

- Liều duy trì: tùy thuộc đối tượng có tiền sử nghiện rượu không?, có lọc máu không?.

+ Bắt đầu đồng thời với liều nạp.

+ Liều khởi đầu: 130 mg (0.16 mL)/kg/giờ ethanol nguyên chất, tính cụ thể theo mức độ hòa loãng đã pha.

- Theo dõi nồng độ ethanol mỗi 1 - 2 giờ cho đến khi đạt được mục tiêu một cách ổn định hoặc sau khi thay đổi tốc độ truyền tĩnh mạch hay nhỏ giọt qua ống thông dạ dày. Sau đó có thể mỗi 2 - 4 giờ/lần trong quá trình duy trì liều hiệu quả.

- Mục tiêu là nồng độ ethanol huyết thanh trong khoảng 100 - 150 mg/dL. Tăng hoặc giảm tốc độ truyền hay nhỏ giọt qua ống thông dạ dày nếu cần thiết.

- Nếu mức ethanol tụt giảm dưới 100 mg/dL, cần phải nhắc lại một phần liều nạp.

Cách tính một phần liều nạp cần thiết phải nhắc lại như sau:

Ethanol (mg) = [nồng độ mong muốn (mg/dL) - nồng độ hiện tại (mg/dL)] X Vd (600mL/kg) X trọng lượng cơ thể (kg)

- Cần thiết phải tăng tốc độ truyền tĩnh mạch hoặc nhỏ giọt qua ống thông dạ dày lên gấp 2 đến 3 lần liều bình thường trong quá trình lọc máu.

- The dõi sát: ý thức, nhịp thở (mức độ ức chế thần kinh trung ương), tình trạng giảm đường huyết, giảm natri máu và các bệnh lý tiềm ẩn dễ bùng phát như viêm tụy, viêm gan, viêm loét dạ dày tá tràng, xuất huyết tiêu hóa (nếu dùng đường uống), viêm hệ thống tĩnh mạch (nếu dùng đường tĩnh mạch).

- Ethanol nên dùng tiếp tục cho đến khi nồng độ methanol máu nhỏ hơn 20mg/dL hoặc Bn không còn triệu chứng lâm sàng và không còn nhiễm toan chuyển hóa.

- Chỉ sử dụng ethanol khi không có fomepizole, vì dùng ethanol khó chỉnh liều, đòi hỏi phải theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị do có nhiều nguy cơ của tác dụng phụ.

Bảng. Liều ethanol trong điều trị ngộ độc methanol

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ethanol tuyệt đối | Dung dịch uống 43% | Dung dịch truyền TM 10% |
| Liều nạp ban đầu Liều duy trì ở người không nghiện rượu Liều duy trì ở người nghiện rượu Liều duy trì khi lọc máu/không nghiện Liều duy trì khi lọc máu/ nghiện rượu | 600 mg/kg  66 mg/kg/giờ  154 mg/kg/giờ 169 mg/kg/giờ 257 mg/kg/giờ | 1,8 ml/kg  0,2 ml/kg/giờ  0,46 ml.kg/giờ  0,5 ml/kg/giờ  0,77 ml/kg/giờ | 7,6 ml/kg  0,83 ml/kg/giờ  1,96 ml/kg/giờ  2,13 ml.kg/giờ  3,26 ml/kg/giờ |

\*Chú thích: Dung dịch 43% có 34 g ethanol/dl; Dung dịch 10% có 7,9 g ethanol/dl

**4.3 Điều Trị Khác:**

**4.3.1 Bicarbonat:** lượng bicarbonat sử dụng tùy thuộc vào lượng methanol đã chuyển hóa thành acid fomic. Liều ban đầu khoảng 1 - 2mEq/kg. Mục tiêu của việc dùng bicarbonat là để điều chỉnh pH máu để duy trì acid fomic ở dạng không phân cực, do đó làm hạn chế sự xâm nhập của nó vào hệ thần kinh trung ương.

**4.3.2 Diazepam Và Phenyltoin:** nếu có co giật. Liều ban đầu ở người lớn là 5 -10mg tĩnh mạch trong 2 - 3 phút, có thể lặp lại mỗi 10 - 15 phút nếu cần, tổng liều là 30mg. Phenytoin có thể dùng với liều 15 - 20 mg/kg tĩnh mạch với tốc độ không quá 50 mg/phút. BN phải được theo dõi tình trạng tụt huyết áp và chậm nhịp tim.

**4.3.3 Lọc Máu:**

- Lọc máu cấp cứu (lọc máu liên tục hoặc thận nhân tạo) được dùng thường quy nhằm (1) sửa chữa tình trạng nhiễm toan, ổn định nội môi và (2) lấy bỏ chất độc (bao gồm methanol hay ethylene glycol và các chất chuyển hóa) và nhằm rút ngắn thời gian nằm viện.

- Cần tiến hành lọc máu cấp cứu ngay khi nghĩ đến BN ngộ độc methanol hoặc ethylene glycol có tiêu chuẩn sau:

+ Nhiễm toan chuyển hóa nghiêm trọng (pH <7.25 - 7.30) (không cần chờ đợi đến khi có nồng độ độc chất).

+ Nồng độ methanol hay ethylene glycol tăng cao (lớn hơn 50 mg/dL), nếu pH > 7.3

+ Có bằng chứng của tổn thương cơ quan đích (VD: rối loạn thị giác, suy thận).

+ Toan chuyển hóa với khoảng trống anion tăng cao không lý giải được hoặc khoảng trống thẩm thấu huyết tương tăng cao đáng kể.

- Tốc độ dòng dialysate nên duy trì khoảng 500 mL/min, tốc độ dòng máu ra quả lọc duy trì khoảng 280 mL/min.

- Có thể trì hoãn lọc máu trong trường hợp nghĩ đến ngộ độc methanol hoặc ethylene glycol mà pH máu gần bình thường, chức năng thận bảo tồn, và đã sử dụng fomepizole.

- Cần tiếp tục lọc máu cho đến khi không còn độc chất trong máu.

**4.3.4 Acid Folic**

- Leucovorin (axít folinic) và axít folic cần thiết cho sự chuyển hóa axít formic thành CO2 và nước. Liều dùng khởi đầu của leucovorin là 1mg/kg, tối đa là 50mg, tiếp theo là axít folic 1mg/kg, tối đa 50mg.

- Leucovorin là dạng hoạt động của axít folic. Ở BN không có triệu chứng, có thể chỉ dùng một mình axít folic, bởi vì cơ thể có thời gian để chuyển hóa qua dạng hoạt động.

**V. Tiên Lượng Và Phòng Ngừa:**

- Tiên lượng xấu nếu bệnh nhân hôn mê, pH < 7.25 và mất bù hô hấp.

- Giải thích, giáo dục cho BN và gia đình về tác hại của rượu. Thận trọng với nguồn rượu mua, tránh mua nhầm rượu có chứa cồn công nghiệp (methanol).