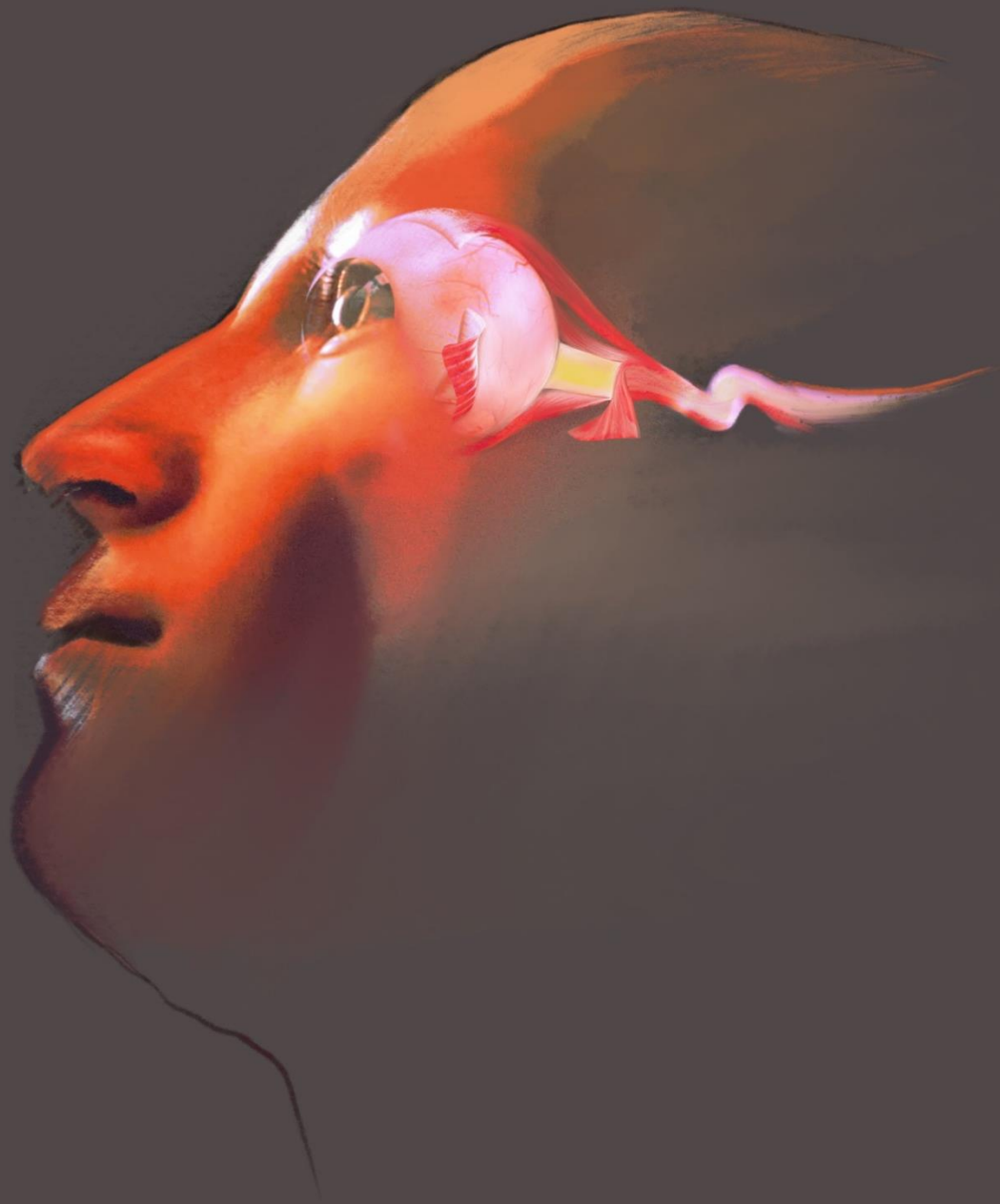


راهنمای طبابت بالینی

مسمومیت با متانول در چشم - مراقبت عصب پنیایی در دوره حاد

پاییز ۱۴۰۲



تنظیم و تدوین:

دکتر کاوه ابری اقدام، گروه چشم‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر مسعود اقصایی فرد، گروه چشم‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمد پاکروان، گروه چشم‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشگاه علوم پزشکی آراکانزاس
دکتر محمد سلیمانی، گروه چشم‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران و دانشگاه ایلینویز شیکاگو
دکتر صهبا فکری، گروه چشم‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مجریان و پژوهشگران

دکتر نجمه بهمن‌زیاری، مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی اجتماعی دماری
دکتر محمدعلی کفاشیان، مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی اجتماعی دماری
دکتر علیرضا لاشینی، رئیس واحد مدیریت دانش بالینی چشم‌پزشکی، مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی ترجمانی
دکتر سید فرزاد محمدی، معاون فنی واحد مدیریت دانش بالینی چشم‌پزشکی، مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی ترجمانی
بیمارستان فارابی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

با همکاری:

دکتر فرزاد رحمانی متخصص طب اورژانس / دانشیار و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

| | |
|--------|---|
| ۱..... | راهنمای بالینی مسمومیت با متانول در چشم - مراقبت عصب بینایی در دوره حاد..... |
| ۱..... | مبانی مراقبت |
| ۱..... | اقدامات چشم پزشکی |
| ۲..... | کنتراندیکاسیون‌ها و تداخلات دارویی مداخلات احیای عصب بینایی (درمان‌های اریتروپویتین و متیل پردنیزولون)..... |
| ۲..... | تجویز اریتروپویتین و متیل پردنیزولون |
| ۳..... | توصیه‌های دارویی حمایتی |
| ۳..... | پیگیری |
| ۴..... | توصیه برای بخش‌های بستری و منزل |
| ۵..... | مراجع |
| ۷..... | خلاصه اجرایی |

مسمومیت با متانول در چشم - مراقبت عصب بینایی در دوره حاد

مبانی مراقبت

یادآوری مهم: در نظر داشته باشید که مراقبت فرد مسموم شده، در دامنه کاری پزشکی مسمومیت، مراقبت ویژه و متخصص طب اورژانس یا داخلی است. چشم پزشکی، نقش مشاور را برعهده دارد و نتایج درمانی را از نظر چشم پزشکی پایش و مداخلات مراقبت و احیای عصب بینایی را توصیه و تجویز می کند.

پس از بستری بیمار مراجعه کننده با مسمومیت متانول، اقدامات اولیه درمانی حمایتی، اصلاح وضعیت اسید و باز خونی و الکترولیت ها، همدیالیز، تجویز اتانول و درمان های کلیدی دیگر (مانند تزریق متیل پیرازول) به منظور پایدار نمودن وضعیت بیمار و سم زدایی انجام می شود. در این خصوص، «شیوه نامه برخورد پزشکی با مسمومیت حاد متانول» ستاد پدافند غیر عامل وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی قابل استفاده است (۱).

اقدامات چشم پزشکی

راهنمای حاضر برای احیای عصب بینایی تدوین شده است و با تشخیص هر میزان افت حدت بینایی متناسب به مسمومیت متانول توصیه می شود. در تعهد پزشکی مسئول است که در ۴۸ ساعت اول مواجهه با فرد مسموم، مشاوره اورژانس چشم پزشکی درخواست نماید. ویزیت چشم پزشکی (بررسی و ثبت حدت بینایی و معاینه عصب بینایی) در زمان بستری نیز برای هر ۴۸ ساعت توصیه می شود.

▪ معاینات اولیه چشم پزشکی شامل موارد ذیل است:

- نقص نسبی آوران مردمک (مراجع ۳، ۷، ۱۲) {3-A}
- حدت بینایی در صورت هوشیاری و همکاری بیمار (حتی به روش شمارش انگشتان) (مراجع ۳، ۱۲-۵، ۱۸-۱۶) {2a-A}
- تصویربرداری های سنتی و نوین شبکه و عصب بینایی در راستای مستند نمودن و پیگیری آتروفی شبکه و عصب بینایی (به خلاصه اجرایی مراجعه نمایید). (۳، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۷) {2b-A}
- انجام آزمایشات خون (شامل: FBS، Cr، BUN، diff، pH، CBC، سطح پتاسیم، سطح آنزیم های کبدی و سطح خونی متانول) و درخواست مشاوره سرویس داخلی برای شروع اریتروپویتین (Eprex) و متیل پردنیزولون (مراجع ۱، ۲، ۴، ۵، ۸، ۱۰، ۱۶) {2b-A}

کنتراندیکاسیون‌ها و تداخلات دارویی مداخلات احیای عصب بینایی (درمان‌های اریتروپویتین و متیل پردنیزولون)

- فاصله سنی توصیه شده راهنما، ۱۵ تا ۶۵ سال است.
- تزریق برای زنان باردار یا در حال شیردهی توصیه نمی‌شود.
- تزریق برای افراد دارای نقص ایمنی و بیماری‌های شناخته‌شده سیستمیک (همچون بیماری‌های دیابت، آرتрит روماتوئید، ایدز و نظایر آنها) توصیه نمی‌شود.
- مشمول افراد با فشارخون کنترل نشده نمی‌شود.
- مشمول افراد با سابقه ترومبوآمبولی، تشنج و نارسایی مزمن کبد نمی‌شود.
- تداخلات دارویی ذیل نیز مورد توجه قرار گیرند:
 - اریتروپویتین با داروهای لنالیدومید، پومالیدومید، تالیدومید، ناندرولون و سیکلوسپورین
 - متیل پردنیزولون با برخی از داروهای درمان تشنج (مانند فنوباریتال، فنی‌توئین)، داروهای ترومبولیتیک مانند کلپیدوگرل، رقیق‌کننده‌های خون مانند وارفارین، مسکن‌های ضد التهابی غیراستروئیدی (مانند ایبوپروفن، سلکوکسیب، آسپرین، سالیسیلات)، ضد قارچ‌های آزولی (مانند ایتراکونازول، کتوکونازول)، آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی (مانند کلاریترومایسین، اریترومایسین)، مهارکننده‌های پروتئاز HIV (مانند ریتوناویر)، ریفامایسین‌ها (مانند ریفامپین)، آلدسلوکین، میفپرستون، دابیگاتران، سیکلوسپورین، مخمر سنت جان و تلاپرویر
 - بایستی در نظر داشت که دو درمان اصلی در دوز بالایی انجام می‌شوند و تداخل دارویی بسیار گسترده‌تری برای آنها ذکر شده است (از جمله با داروهای بیولوژیک (آنتی‌بادی‌های درمانی)). از این رو، پایش سطح سرمی داروها و دریافت مشاوره‌های تخصصی از سوی فارماکولوژیست نیز توصیه می‌شود.

تجویز اریتروپویتین و متیل پردنیزولون

- ایجاد شرایط پایه برای دریافت دارو: در صورت $Hb > 17$ ، بیمار با ۱۰۰۰ سی‌سی سرم نرمال سالین هیدراته و Hb مجدد چک می‌شود؛ در صورت استمرار Hb بالاتر از ۱۷، فصد خون به میزان ۳۵۰ میلی‌لیتر صورت می‌پذیرد (۴-۱A).
- با فرض سطح Hb کمتر از ۱۶ و pH نرمال خون: آمپول اریتروپویتین ۱۰ هزار واحد، هر ۱۲ ساعت طی ۳ روز متوالی به صورت انفوزیون وریدی داخل سرم نرمال سالین در مدت زمان ۲-۱ ساعت تزریق می‌شود (مراجع ۲، ۴-۶، ۱۲-۱۴، ۸ {2a-A}).
 - کنترل فشار خون، ضربان قلب و تنفس، قبل، حین و پس از دریافت دارو: در صورت بروز اختلال در علائم حیاتی بیمار، تزریق دارو در لحظه قطع شده و به پزشک اطلاع داده می‌شود. افراد بالای ۴۰ سال، پیش از دریافت اریتروپویتین نیازمند مشاوره و مجوز قلبی-عروقی هستند.

- آمپول متیل پردنیزولون ۲۵۰ میلی گرم هر ۶ ساعت (و یا ۵۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) به مدت ۳ روز به صورت انفوزیون وریدی داخل سرم نرمال سالین طی مدت زمان ۱ ساعت تزریق می شود. در ادامه قرص پردنیزولون ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه به مدت ۱۱ روز (مجموعاً دو هفته) ادامه یافته (مراجع ۵-۳، ۷، ۹-۱۸) {2b-A}، سپس در طول ۱/۵ ماه بعد به تدریج قطع (مصرف هفتگی یک یا دو مرتبه) می شود {4-A}.
- بررسی سطح قند و پتاسیم خون به صورت روزانه {4-A}
- کنترل فشار خون، ضربان قلب و تنفس، قبل، حین و پس از دریافت دارو: در صورت وجود هر گونه تغییر در علائم حیاتی بیمار، تزریق دارو فوراً قطع شده و به پزشک اطلاع داده می شود.

توصیه های درمانی با دوز بالاتر (کمتر توصیه شده)

- تزریق اریتروپویتین تا ۲۰ هزار واحد و برای ۵ روز (مراجع ۵، ۶، ۸) {2a-A}
- انفوزیون ذکر شده متیل پردنیزولون تا ۵ روز (مراجع ۱۰، ۱۴) {2b-A}
- تکرار پالس ۳ روزه اریتروپویتین و متیل پردنیزولون به فاصله هر ۳ هفته ۳ مرتبه؛ سپس هر یک ماه، تکرار پالس ۱ روزه تا ۶ ماه {4-A}
- در صورت اتخاذ رویکرد پالس، آزمایشات خون ذکر شده (از جمله Hb) تکرار می شود.

توصیه های دارویی حمایتی

- تجویز داروهای ذیل از روز نخست درمان و ادامه تا پس از ترخیص بایستی مدنظر باشد:
 - آمپول $MgSO_4$ ۲ گرم با انفوزیون آهسته وریدی، ۲ بار در روز تا ۵ روز (در ۵۰۰ سی سی نرمال سالین طی ۲-۴ ساعت یا داخل میکروست جداگانه انفوزیون) {4-A}
 - ویتامین B12 ۱۰۰ میلی گرم، روزانه به مدت ۱ ماه (مراجع ۱۲-۱۰، ۱۴، ۱۸) {2b-A} یا آمپول نوروبیون، هفتگی به مدت ۵ هفته به صورت تزریق عمیق عضلانی (مراجع ۵) {3-A}
 - اسید فولیک، ۱۰ میلی گرم روزانه به مدت ۱ ماه (مراجع ۵، ۱۲-۱۰، ۱۴) {2b-A}؛ برخی با استمرار درمان های با دوز بالاتر، اسید فولیک را نیز تا ۶ ماه تجویز می کنند.
- دیگر درمان های مطرح شده:
 - کپسول Red CoQ10 ۳۰۰ میلی گرم، روزانه به مدت ۱ تا ۳ ماه {4-A}
 - قرص ممانتین ۱۰ میلی گرم روزانه به مدت ۶ ماه {4-A}

پیگیری

- ویزیت ماهیانه بیمار در صورت استمرار درمان پالس یا درمان های حمایتی توصیه می شود.

توصیه برای بخش‌های بستری و منزل

- نوشیدن فراوان مایعات و پرهیز از مصرف آبمیوه‌های صنعتی و مواد غذایی حاوی میزان بالای مواد قندی
- راه رفتن بیمار (به کمک همراه) در بخش و منزل و پرهیز از استراحت طولانی مدت
- رژیم غذایی پرفیبر حاوی میوه و سبزیجات
- پرهیز از مصرف دخانیات از جمله سیگار و قلیان
- پرهیز از مصرف مشروبات الکلی

1. Guideline for Medical Approach to Methanol Toxicity. Ministry of Health and Medical Education. 2018. Available from: <https://baharestan.iums.ac.ir/files/baharestan/files/shivee.pdf>
2. Liberski S, Kaluzny BJ, Kocięcki J. Methanol-Induced Optic Neuropathy: A Still-Present Problem. *Arch Toxicol*. 2022;96(2):431-451. doi: 10.1007/s00204-021-03202-0. {3-A}
3. Akhtar N, Khan N, Haque F. Role of High Dose Intravenous Methylprednisolone and Visual Evoked Potential (VEP) in The Management of Methyl Alcohol Poisoning: A Case Series Report. *IP Int J Ocul Oncol Oculoplasty*. 2021;7(3):323-327. <https://doi.org/10.18231/j.ijooo.2021.068> {3-A}
4. Karimi S, Arabi A, Shahraki T. Alcohol and the Eye. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;29;16(2):260-270. doi: 10.18502/jovr.v16i2.9089 {3-A}
5. Nekouefard S, Majidi M. Subcutaneous Erythropoietin Reverses Optic Neuropathy Induced by Methanol Poisoning: Three Case Reports. *Iranian Journal of Toxicology*. 2020; 14(3):187-192. <http://dx.doi.org/10.32598/ijt.14.3.537.2> {3-A}
6. Pakdel F. Erythropoietin in Methanol Associated Optic Neuropathy: A Phase-2 Clinical Trial. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019 ARVO Annual Meeting, Vancouver, Canada, April 28 -May 2, 2019 [Conference abstract] {2a-A}
7. Ma Z, Jiang H, Wang J. Clinical Analysis of Severe Visual Loss Caused by Inhalational Methanol Poisoning in A Chronic Process with Acute Onset: A Retrospective Clinical Analysis. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):124. doi: 10.1186/s12886-019-1127-9. {3-A}
8. Pakdel F, Sanjari MS, Naderi A, Pirmarzashti N, Haghghi A, Kashkouli MB. Erythropoietin in Treatment of Methanol Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(2):167-171. doi: 10.1097/WNO.0000000000000614. {3-A}
9. Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Shojaei M, Rahimian S. Evaluation of The Effect of Erythropoietin + Corticosteroid Versus Corticosteroid Alone in Methanol-Induced Optic Nerve Neuropathy. *Cutan Ocul Toxicol*. 2018;37(2):186-190. doi: 10.1080/15569527.2017.1373121. {3-A}
10. Pakravan M, Esfandiari H, Sanjari N, Ghahari E, Hassanpour K. Additive Effect of Erythropoietin on Conventional Treatment of Methanol Induced Toxic Optic Neuropathy. *Bina Journal of Ophthalmology*; 2017; 22(3):225-218. URL: <http://binajournal.org/article-1-878-en.html> {2b-A}
11. Aghdam KA, Sanjari MS, Falavarjani KG. Erythropoietin in Ophthalmology: A Literature Review. *Journal of Current Ophthalmology*. 2016; 1;28(1):5-11. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2016.01.008> {3-A}
12. Pakravan M, Esfandiari H, Sanjari N, Ghahari E. Erythropoietin as an Adjunctive Treatment for Methanol-Induced Toxic Optic Neuropathy. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2016; 42:6, 633-639, doi: 10.1080/00952990.2016.1198800. {3-A}
13. Kartika A, Setiohadji B. Methanol Toxic Optic Neuropathy: Clinical Characteristics and Visual Acuity Outcome after High-Dose Methylprednisolone. *Neuro-Ophthalmology Japan*. 2016; 33(4): 421-427. <https://doi.org/10.11476/shinkeiganka.33.421> {3-A}
14. Pakravan M, Sanjari N. Erythropoietin Treatment for Methanol Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(4):325-8. doi: 10.1097/WNO.0b013e318262a7c2. {3-A}

15. Sanaei-Zadeh H. Methanol-Induced Blindness Treated by Erythropoietin; A Ray of Hope in The Darkest of Clouds. *Military Medical Science Letters*. 2012;81(4):188-189. doi: 10.31482/mmsl.2012.026. {3-A}
16. Sharma R, Marasini S, Sharma AK, Shrestha JK, Nepal BP. Methanol Poisoning: Ocular and Neurological Manifestations. *Optometry and vision science*. 2012; 1;89(2):178-82. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31823ee128. {3-A}
17. Abrishami M, Khalifeh M, Shoayb M, Abrishami M. Therapeutic Effects of High-Dose Intravenous Prednisolone in Methanol-Induced Toxic Optic Neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011;27(3):261-3. doi: 10.1089/jop.2010.0145. {3-A}
18. Shukla M, Shikoh I, Saleem A. Intravenous Methylprednisolone Could Salvage Vision in Methyl Alcohol Poisoning. *Indian J Ophthalmol*. 2006;54(1):68-9. doi: 10.4103/0301-4738.21628. {3-A}

خلاصه اجرایی

طی سال‌های اخیر، گزارشات مسمومیت با متانول در کشور افزایش یافته است. هرچند طبق آمار سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۹، مصرف سرانه الکل در ایران در پایین‌ترین سطح و کمتر از ۲/۵ لیتر در سال (مصرف ۱/۰۱ لیتر الکل خالص برای هر فرد در سن ۱۵ سالگی و بالاتر) است اما به سبب ممنوعیت تولید، توزیع و مصرف آن، شاهد پدیده قاچاق مشروبات الکلی و مصرف مشروبات دست‌ساز هستیم. این مسئله، احتمال مسمومیت افراد با مصرف مشروبات الکلی آلوده به متانول را افزایش داده است که از جمله اثرات جبران و بازگشت‌ناپذیر آن، نابینایی، کم‌بینایی شدید و به دنبال آن ویران شدن زندگی فرد و خانواده وی و تحمیل هزینه سنگین به نظام سلامت است. از این رو، انجام اقدامات مؤثر و مناسب در این خصوص، در همه سطوح مداخله و پیشگیری حائز اهمیت است.

راهنمای حاضر، صرفاً در بعد مراقبت کوتاه مدت مسمومیت عصب بینایی با متانول تدوین شده و مکمل «شیوه‌نامه برخورد پزشکی با مسمومیت حاد متانول» ستاد پدافند غیر عامل وزارت بهداشت است. در اردیبهشت و مرداد ماه ۱۴۰۱، طغیان مسمومیت با متانول در بندرعباس و سپس در اهواز و اردبیل بروز یافت. راهنمای مقدماتی درمان مسمومیت عصب بینایی برای معاونت‌های درمان دانشگاه‌های علوم پزشکی درگیر با مسئله در آن زمان، شامل دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان و در ادامه دانشگاه‌های جندی شاپور اهواز و اردبیل ارسال شد. همزمان، مکاتباتی با ادارات مرتبط در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، انجمن چشم‌پزشکی و گروه‌های چشم‌پزشکی دانشگاه‌های علوم پزشکی ایران، تهران و شهید بهشتی جهت تشکیل کارگروه مرتبط و معرفی نماینده برای بررسی پیش‌نویس صورت گرفت. پس از معرفی نمایندگان، نظرات خبرگان گروه‌های چشم‌پزشکی یادشده و دستورالعمل‌های مورد استفاده در هر یک از دانشگاه‌ها ارزیابی و همراه با مروری بر مطالعات موجود در زمینه درمان عصب بینایی در اثر مسمومیت با متانول در قالب یک راهنمای بالینی تنظیم شد. استناد به مراجع در ساختار ذهنی رسمی پزشکی مبتنی بر شواهد صورت پذیرفته است (جدول ۱). در نهایت، راهنمای بالینی تهیه شده به‌منظور تأیید نهایی برای خبرگان ارسال و مورد اجماع قرار گرفت.

جدول ۱. طبقه‌بندی ارتباط و قدرت شواهد مورد استناد در راهنما

| Evidence Strength Levels | |
|---|----|
| Evidence from a multicenter randomized trial | 1a |
| Evidence from a meta-analysis of randomized trials | 1b |
| Evidence from at least one randomized trial | 1c |
| Evidence from one well-designed controlled study without randomization | 2a |
| Evidence from at least one other type of well-designed quasi-experimental study | 2b |
| Evidence from well-designed non-experimental studies such as comparative studies, correlation, and case reports | 3 |
| Evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities | 4 |
| Evidence Relevance Categories | |
| Same patient population and clinical scenario | A |
| Same clinical scenario but different patient population | B |
| Same patient population but different clinical scenario | C |
| Different patient population and clinical scenario | D |

پیشنهادات

- نظر به کاستی شواهد از نظر ارتباط و قدرت و عدم انجام و انتشار حتی یک مورد کارآزمایی بالینی تصادفی منتشر شده با مرور هم‌تایان (که از دلایل احتمالی آن عدم وقوع چنین پیشامدهایی در سطح جهان است)، مقتضی است راهنمای بالینی جاری و مداخلات توصیه شده آن، ترجیحاً در قالب کارآزمایی‌های بالینی تصادفی ثبت شوند تا در آینده شواهد بهتری در اختیار قرار دهند؛ هرچند امیدوار به کاهش وقوع چنین رویدادهایی هستیم اما هر طغیان دیگر، قابل تعریف شدن به عنوان کارآزمایی بالینی مطابق این راهنما خواهد بود. استفاده از بیومارکرهای دیجیتال نوین شبکه و عصب بینایی، مبتنی بر OCT¹ (در اشکال مختلف آن شامل: OCTA²، RNFL-OCT³ و EDI-OCT⁴) در این قسم کارآزمایی‌های بالینی ضروری است.
- توصیه می‌شود در تیم خبرگان بازنگری‌های آینده، نمایندگانی از انجمن‌های علمی چشم‌پزشکی، نورولوژی، داروسازی و سم‌شناسی و مسمومیت‌ها حضور داشته باشند.
- توصیه می‌شود، تأمین (تولید و یا واردات) داروهای کلیدی مرتبط مانند متیل پیرازول از سوی مراجع مسئول صورت پذیرد.

¹ Optical Coherence Tomography

² Optical Coherence Tomography Angiography

³ Retinal Nerve Fiber Layer

⁴ Enhanced-Depth Imaging