

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HÀ THỊ BÍCH VÂN

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ
LỌC MÁU TÍCH CỰC PHỐI HỢP VỚI ETHANOL ĐƯỜNG UỐNG
TRONG ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC CẤP METHANOL**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

HÀ THỊ BÍCH VÂN

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ
LỌC MÁU TÍCH CỰC PHỐI HỢP VỚI ETHANOL ĐƯỜNG UỐNG
TRONG ĐIỀU TRỊ NGỘ ĐỘC CẤP METHANOL**

Chuyên ngành : Hồi sức cấp cứu và chống độc

Mã số : 62720122

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Hà Trần Hưng
2. PGS.TS. Vũ Thị Ngọc Thanh

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám hiệu, phòng Đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án này.

Tôi đặc biệt bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

PGS. TS. Nguyễn Đạt Anh- Nguyên trưởng bộ môn Hồi Sức Cấp Cứu và Chống độc trường Đại học Y Hà Nội.

PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn- Trưởng bộ môn Hồi sức Cấp Cứu và Chống độc trường Đại học Y Hà Nội.

PGS.TS. Hà Trần Hưng; PGS.TS. Vũ Thị Ngọc Thanh - Thầy Cô hướng dẫn.

Các thầy (cô) trong Bộ môn Hồi Sức Cấp Cứu và Chống độc.

Các bác sĩ và điều dưỡng Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai.

Là những người thầy mẫu mực, tận tình chỉ bảo cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm trong chuyên ngành. Giúp đỡ tôi trong việc chọn đề tài nghiên cứu, cách tiến hành nghiên cứu, hoàn thành luận án nghiên cứu.

Tôi xin tỏ lòng biết ơn:

Các thầy cô trong hội đồng khoa học bảo vệ luận án tốt nghiệp đã giành nhiều thời gian đọc và cho tôi những ý kiến quý báu để nâng cao chất lượng luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc Sở Y tế Phú Thọ, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ, khoa Cấp Cứu đã tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập.

Xin cảm ơn nhóm nghiên cứu đã đồng hành cùng tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn gia đình, bạn bè đã tạo mọi điều kiện, động viên, khích lệ tôi trong quá trình học tập và làm luận án.

Hà Nội, ngày 19 tháng 5 năm 2021

Hà Thị Bích Vân

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hà Thị Bích Vân, nghiên cứu sinh khóa 35, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hồi sức Cấp cứu và Chống độc, tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Hà Trần Hưng và PGS.TS. Vũ Thị Ngọc Thanh.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 19 tháng 5 năm 2021

Hà Thị Bích Vân

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ADH	: Alcohol dehydrogenase
ALTT	: Áp lực thẩm thấu
BE	: Base Excess- kiềm dư
BV	: Bệnh viện
CK	: Creatin kinase
CVVH	: Continuous venous--venous hemofiltration Siêu lọc máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục
CT	: Computed tomography - Chụp cắt lớp vi tính
FDH	: Formaldehyde dehydrogenase
GCS	: Glasgow Coma <u>Scale</u> <u>Score</u> - Bảng điểm hôn mê Glasgow
HD	: Hemodialysis - Thẩm tách máu
IHD	: Intermittent Hemodialysis Thẩm tách máu ngắt quãng quy ước hay thận nhân tạo
MRI	: -Magnetic resonance imaging - Cộng hưởng từ
HA	: Huyết áp
HATĐ	: Huyết áp tối đa
P _a O ₂	: Partial pressure of oxygen Áp lực riêng phần của O ₂ máu động mạch
PSS	: Poisoning <u>s</u> Severity <u>s</u> Score Điểm đánh giá mức độ nặng ngộ độc
SGOT	: Serum Glutamate Oxalocetic Transaminase
SGPT	: Serum Glutamate Pyruvate Transaminase
SOFA	: <u>Se</u> psis- <u>re</u> lated <u>q</u> uantial Organ Failure Assessment
TTCD	: Trung tâm chống độc

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Sơ lược về tình hình ngộ độc cấp methanol trên thế giới và Việt Nam	3
1.2. Đại cương về methanol.....	4
1.2.1. Độc động học	5
1.2.2. Liều gây độc.....	5
1.2.3. Chuyển hóa trong cơ thể và cơ chế gây độc của methanol.....	5
1.3. Đặc điểm bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.....	11
1.3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.....	11
1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân ngộ độc cấp methanol	15
1.4. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.....	18
1.5. Chẩn đoán ngộ độc cấp methanol.....	21
1.5.1. Chẩn đoán hướng tới ngộ độc methanol	21
1.5.2. Chẩn đoán phân biệt.....	22
1.5.3. Chẩn đoán xác định.....	22
1.6. Điều trị ngộ độc cấp methanol.....	23
1.6.1. Lọc máu trong điều trị ngộ độc cấp methanol	23
1.6.2. Chất giải độc đặc hiệu trong điều trị ngộ độc cấp methanol	30
1.7. Một số nghiên cứu về ngộ độc cấp methanol trên thế giới và Việt Nam...	42
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	47
2.1. Đối tượng nghiên cứu	47
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	47
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	48
2.2. Phương pháp nghiên cứu	48

2.2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	48
2.2.2. Thiết kế nghiên cứu.....	48
2.2.3. Cỡ mẫu.....	48
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu.....	49
2.2.5. Tiến hành nghiên cứu.....	50
2.2.6. Các biến số nghiên cứu.....	56
2.2.7. Phương pháp thu thập số liệu.....	60
2.2.8. Một số tiêu chuẩn và định nghĩa.....	60
2.2.9. Xử lí số liệu.....	65
2.2.10. Đạo đức trong nghiên cứu.....	66
2.2.11. Sơ đồ nghiên cứu.....	67
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	68
3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	68
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.....	75
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.....	75
3.2.2. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.....	81
3.3. Đánh giá hiệu quả phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol.....	87
3.3.1. Hiệu quả trên lâm sàng của phác đồ phối hợp lọc máu tích cực và ethanol đường uống.....	87
3.3.2. Hiệu quả trên xét nghiệm của phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol.....	89
3.3.3. Một số đặc điểm liên quan lọc máu.....	93
3.3.4. Một số đặc điểm của phác đồ ethanol đường uống.....	94

Chương 4. BÀN LUẬN	96
4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu	96
4.2. Đặc điểm điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol. 102	
4.2.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ngộ độc cấp methanol	102
4.2.2. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong..	113
4.3. Đánh giá hiệu quả phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol	118
4.3.1. Hiệu quả cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng của phác đồ...	118
4.3.2. Hiệu quả cải thiện trên cận lâm sàng của phác đồ	121
4.3.3. Một số đặc điểm liên quan đến lọc máu	125
4.3.4. Một số đặc điểm phác đồ ethanol đường uống	127
4.4. Hạn chế của đề tài.....	128
KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ	130
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN	
LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Độ thanh thải methanol, thời gian bán thải methanol và format ...	25
Bảng 1.2.	Thời gian bán thải của methanol khi dùng fomepizole và ethanol .	31
Bảng 1.3.	Chỉ định dùng ethanol và fomepizole	31
Bảng 1.4.	Tóm tắt một số so sánh ethanol và fomepizole	33
Bảng 1.5.	Liều dùng ethanol	38
Bảng 1.6.	Liều ethanol giản hóa trong điều trị ngộ độc cấp methanol	39
Bảng 1.7.	Triệu chứng ngộ độc ethanol theo nồng độ	42
Bảng 3.1.	Địa phương xảy ra ngộ độc.....	69
Bảng 3.2.	Điều trị tuyến trước.....	70
Bảng 3.3.	Hoàn cảnh xảy ra ngộ độc.....	70
Bảng 3.4.	Loại chế phẩm chứa methanol gây ngộ độc	72
Bảng 3.5.	Vụ ngộ độc	72
Bảng 3.6.	Đường vào gây ngộ độc	73
Bảng 3.7.	Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- xuất hiện triệu chứng.....	74
Bảng 3.8.	Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- vào viện	75
Bảng 3.9.	Triệu chứng khởi phát của ngộ độc cấp methanol.....	75
Bảng 3.10.	Một số đặc điểm lâm sàng của ngộ độc cấp methanol lúc nhập viện.....	76
Bảng 3.11.	Phân độ nặng khi nhập viện theo PSS	77
Bảng 3.12.	Đặc điểm toan chuyển hóa của ngộ độc cấp methanol lúc nhập viện	77
Bảng 3.13.	Đặc điểm khoảng trống áp lực thẩm thấu, khoảng trống anion, nồng độ methanol lúc nhập viện.....	78
Bảng 3.14.	Đặc điểm một số xét nghiệm sinh hóa của ngộ độc cấp methanol lúc nhập viện.....	80

Bảng 3.15.	Kết quả chụp CT/MRI sọ não.....	81
Bảng 3.16.	Tổn thương thần kinh thị giác.....	81
Bảng 3.17.	Một số yếu tố lúc nhập viện liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác.....	82
Bảng 3.18.	Một số yếu tố lúc nhập viện liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác.....	83
Bảng 3.19.	Một số đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện liên quan đến tử vong...	84
Bảng 3.20.	Một số đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện liên quan tử vong	84
Bảng 3.21.	Một số đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện liên quan tử vong ...	85
Bảng 3.22.	Một số yếu tố cận lâm sàng lúc nhập viện liên quan đến tử vong...	86
Bảng 3.23.	Đặc điểm nhóm di chứng.....	87
Bảng 3.24.	Đặc điểm nhóm di chứng mắt.....	88
Bảng 3.25.	Hiệu quả cải thiện mức độ nặng trên lâm sàng.....	88
Bảng 3.26.	Hiệu quả cải thiện một số triệu chứng trên lâm sàng	89
Bảng 3.27.	Hiệu quả cải thiện toan chuyển hóa sau lọc máu lần 1.....	89
Bảng 3.28.	Hiệu quả cải thiện toan chuyển hóa sau lọc máu lần 2.....	90
Bảng 3.29.	Hiệu quả giảm nồng độ methanol.....	90
Bảng 3.30.	Hiệu quả giảm khoảng trống anion và khoảng trống áp lực thẩm thấu	90
Bảng 3.31.	Cải thiện tình trạng tổn thương thận cấp	91
Bảng 3.32.	Hiệu quả đạt nồng độ ethanol điều trị.....	91
Bảng 3.33.	Một số đặc điểm liên quan lọc máu	93
Bảng 3.34.	Một số đặc điểm của phác đồ ethanol đường uống	94
Bảng 3.35.	Một số biến chứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ...	95
Bảng 4.1.	Tỉ lệ các triệu chứng thường gặp trong các nghiên cứu	106

DANH MỤC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Chuyển hóa methanol và vị trí tác động một số thuốc	5
Sơ đồ 1.2.	Chuyển hóa format	9
Biểu đồ 3.1.	Phân bố tuổi của các bệnh nhân nghiên cứu.....	68
Biểu đồ 3.2.	Phân bố giới của các bệnh nhân nghiên cứu.....	68
Biểu đồ 3.3.	Chẩn đoán tuyến dưới.....	70
Biểu đồ 3.4.	Tiền sử nghiện rượu.....	73
Biểu đồ 3.5.	Tiền sử bệnh mạn tính	74
Biểu đồ 3.6.	Tương quan giữa nồng độ methanol máu với khoảng trống áp lực thẩm thấu lúc nhập viện.....	79
Biểu đồ 3.7.	Tương quan giữa methanol máu với khoảng trống anion lúc nhập viện.....	80
Biểu đồ 3.8.	Kết quả chung	87
Biểu đồ 3.9.	Kết quả nồng độ ethanol theo giờ.....	92
Biểu đồ 3.10.	Tỉ lệ mẫu ethanol đạt mục tiêu theo giờ ở 38 bệnh nhân làm xét nghiệm 1h/lần.....	92
Biểu đồ 3.11.	Diễn biến nồng độ ethanol ở 38 bệnh nhân làm xét nghiệm 1h/lần	93

DANH MỤC HÌNH

- Hình 1.1. Acid formic ức chế cytochromoxidase 9
- Hình 1.2. Diễn biến khoảng trống áp lực thẩm thấu và khoảng trống anion theo thời gian 16
- Hình 1.3. Cơ chế giải độc của ethanol trong ngộ độc cấp methanol 35

ĐẶT VẤN ĐỀ

Methanol là một loại cồn công nghiệp được sử dụng ~~khá~~ rộng rãi. Methanol là thành phần của nhiều chất hữu cơ tổng hợp và là dung môi của một số lượng lớn các sản phẩm thương mại trên thị trường như dung dịch phun kính ô tô, chất tẩy rửa, nhiên liệu các lò đốt, dung môi hòa tan trong nhiều loại sơn, vecni, chất tạo bóng và dung dịch trong máy photocopy-...¹. Methanol có một số tính chất vật lý khá giống ethanol, là một chất lỏng không màu, dễ bay hơi, mùi nhẹ và vị gần giống ethanol, nhưng rất độc và không được dùng làm đồ uống.

Ngộ độc methanol trong những năm gần đây có xu hướng tăng lên ở Việt Nam, theo số liệu Trung tâm chống độc Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 có 30 bệnh nhân, năm 2016 đã có tới 60 bệnh nhân. Đặc biệt nghiêm trọng là những vụ ngộ độc hàng loạt như tại bản Tả Chải, Lai Châu năm 2017 có tới 105 bệnh nhân có triệu chứng đến khám trong đó có 8 trường hợp tử vong trước viện và 2 bệnh nhân tử vong tại bệnh viện. Tại Hà Nội cũng có vụ ngộ độc năm 2017 với 9 sinh viên mua rượu về kí túc xá uống và đều bị ngộ độc. Nguyên nhân do sự thiếu hiểu biết của người dân hoặc do uống nhầm rượu/cồn có methanol, tỷ lệ tử vong còn rất cao dao động 41,2%- 57,1%^{2,3} và những bệnh nhân sống sót thường để lại những di chứng nặng nề đặc biệt là di chứng mắt. Ngộ độc nặng và tử vong do methanol liên quan đến toan chuyển hóa nặng, tổn thương hệ thần kinh trung ương, nhiễm độc thần kinh thị giác, suy hô hấp và suy tuần hoàn. Các acid hữu cơ, chủ yếu là acid formic, và các gốc tự do được sinh ra từ quá trình chuyển hóa methanol gây rối loạn chức năng và chết tế bào.

Điều trị ngộ độc cấp methanol cần phải được tiến hành sớm, đúng phương pháp mới có thể cứu sống bệnh nhân và hạn chế biến chứng. Vấn đề then chốt trong điều trị ngộ độc cấp methanol là lọc máu và dùng thuốc giải độc đặc hiệu. Lọc máu để loại bỏ methanol, các chất chuyển hóa và điều chỉnh tình trạng toan hóa máu. Tuy nhiên cần phải tìm ra thời gian và phương

thức lọc máu hiệu quả nhất theo tình trạng bệnh nhân. Chất giải độc đặc hiệu (antidote) chủ yếu được sử dụng gồm ethanol và fomepizole, là các chất ngăn ngừa quá trình chuyển hóa methanol thành acid formic. Trên thế giới ethanol đã được nghiên cứu và sử dụng nhiều năm và cho kết quả khá tốt, tuy nhiên việc thiếu ethanol đặc biệt là ethanol đường truyền tĩnh mạch nhất là các tuyến y tế đầu tiên khiến cho việc điều trị bị chậm lại. Gần đây fomepizole được sử dụng nhiều hơn tại các nước phát triển vì tính ổn định, ít tác dụng không mong muốn và bệnh nhân thường đến rất sớm. Tuy nhiên giá thành của fomepizole còn cao do đó chưa phổ biến ở các nước đang phát triển.

Dựa vào điều kiện thực tế và sự nỗ lực tiếp cận các phương pháp điều trị mới, tại Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai đã và đang áp dụng phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2015⁴ và một số tác giả khác trên thế giới như Zakharov⁵, nhóm chuyên gia ETRIP⁶. Lọc máu tích cực là thẩm tách máu kéo dài 8 giờ khi bệnh nhân huyết động ổn định và lọc máu liên tục khi bệnh nhân nguy kịch, huyết động không ổn định và tất cả những bệnh nhân này đều được dùng chất giải độc đặc hiệu là ethanol ngăn chặn chuyển hóa methanol thành acid formic. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá về tính hiệu quả của phác đồ. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá hiệu quả của phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol”** với 2 mục tiêu:

- 1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.*
- 2. Đánh giá hiệu quả của phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong ngộ độc cấp methanol tại Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Sơ lược về tình hình ngộ độc cấp methanol trên thế giới và Việt Nam

Thế giới:

Theo thống kê của Tổ chức y tế thế giới trong những năm gần đây có nhiều vụ ngộ độc cấp methanol xảy ra ở nhiều quốc gia như Campuchia, Indonesia, Ấn Độ, Pakistan, Na Uy, Cộng hòa Séc, Estonia, Thổ Nhĩ Kỳ, Ecuador, Libya, Kenya, Nicaragus, Uganda... Các vụ dịch này có từ 20 đến hơn 800 bệnh nhân, với tỷ lệ tử vong lên tới hơn 30%. Vụ ngộ độc methanol ở Na Uy từ 2002 đến 2004 có 17 bệnh nhân tử vong sau khi uống rượu lậu chứa 20% methanol⁷. Từ 2005 đến 2012 Trung tâm chống độc Hà Lan đã tư vấn khoảng 800 trường hợp tiếp xúc với methanol chủ yếu qua đường tiêu hóa. Trong năm 2007, các trung tâm chống độc Mỹ tiếp nhận 2283 trường hợp nghi ngờ ngộ độc methanol⁸. Năm 2010 có hơn 9000 bệnh nhân ngộ độc methanol và ethylenglycol⁹. Vụ ngộ độc methanol nghiêm trọng tại Cộng hòa Séc năm 2012 có tổng số 121 bệnh nhân, 20 bệnh nhân tử vong trước khi đến bệnh viện, 20 bệnh nhân di chứng về thị lực và thần kinh trung ương, có 21 bệnh nhân tử vong tại bệnh viện¹⁰. Tại Tripoli, Libya hơn 1000 bệnh nhân bị nhiễm độc với tử vong khoảng 10% (101/1066). Tại Kenya, kết quả thống kê hai vụ dịch có khoảng 341 và 126 bệnh nhân, với tỷ lệ tử vong tương ứng là 29% và 21%¹¹.

Một nghiên cứu tại viện trường Ostfold, Na Uy trong 2 năm (2002-2004) có 59 bệnh nhân, nhập viện 51, tử vong trước viện 8, trong số 51 bệnh nhân đều được điều trị bằng bicarbonat, fomepizole và lọc máu tỉ lệ tử vong 18%, di chứng 10%⁷. Tại Iran trong vòng 1 năm (2009-2010) có 46 bệnh nhân ngộ độc methanol được điều trị bằng lọc máu ngắt quãng và bicarbonat, không sử dụng fomepizole, tỉ lệ tử vong 11%¹². Tác giả Ruhksana nghiên cứu trong 4 năm tại Karachi của Pakistan có tổng số 188 bệnh nhân, tỉ lệ tử vong rất cao 38,83%, di chứng 35,64%¹³

Ở Đài Loan tác giả Lee và cộng sự báo cáo trong 9 năm (2000-2008) có 32 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol, 59,4% điều trị bằng ethanol, 58,1% lọc máu ngắt quãng, tỉ lệ tử vong 34,4%, di chứng 46,9%¹⁴.

Việt Nam:

Nước ta do tập quán uống rượu tự pha chế, nấu rượu lậu, sử dụng rượu không rõ nguồn gốc, các chế phẩm còn sót khuẩn giả là những yếu tố tiềm ẩn liên quan đến ngộ độc methanol. Một số nghiên cứu về ngộ độc methanol tại TTCD Bệnh viện Bạch Mai cho thấy ngộ độc cấp methanol ngày càng gia tăng và tỷ lệ tử vong và di chứng cao. Tác giả Nguyễn Đàm Chính nghiên cứu trên 30 bệnh nhân từ năm 2011-2013 tỉ lệ tử vong trong nhóm nặng phải lọc máu là 41%². Tác giả Lưu Thị Liên nghiên cứu các yếu tố liên quan tử vong trên 107 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol trong 4 năm thấy tỉ lệ tử vong rất cao 41,1%, một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong là thời gian đến viện muộn > 24 giờ, hôn mê sâu (điểm Glasgow < 8), toan chuyển hóa pH < 7,0, tổn thương thận cấp, tăng đường máu và tụt HA¹⁵.

1.2. Đại cương về methanol

Methanol hay còn gọi là methyl alcohol có công thức hóa học là CH₄O hay CH₃OH được người Hy Lạp cổ tình cờ phát hiện khi thủy phân gỗ, tuy nhiên sản phẩm methanol lúc đó tồn tại dưới dạng tạp chất, lẫn với các chất khác. Methanol nguyên chất được tổng hợp lần đầu tiên bởi Robert Boyle vào năm 1661 bằng cách thủy phân gỗ Hoàng Dương. Đến nay methanol được sản xuất trong công nghiệp bằng phản ứng hóa học với cơ chất sử dụng phổ biến là carbon monoxide (CO), carbon dioxide (CO₂) và khí hydro (H₂). Methanol là một dung dịch không màu, bay hơi ở nhiệt độ phòng, trọng lượng phân tử 32dalton, điểm sôi là 64,7°C, trọng lượng riêng là 0,81¹⁶.

Trong tự nhiên tồn tại một số loại vi khuẩn sinh ra methanol thông qua phản ứng chuyển hóa kỵ khí nhưng sau đó methanol lại phản ứng với oxy chuyển hóa thành khí CO₂ và nước. Do đó lượng methanol sinh ra do phản ứng lên men của vi khuẩn tự nhiên có số lượng không đáng kể.

1.2.1. Độc động học

* Hấp thu:

Methanol hấp thu nhanh sau khi uống với thời gian hấp thu trung bình là 5 phút¹⁷ tùy thuộc sự có mặt thức ăn hay không, nồng độ đỉnh đạt được sau 30-60 phút^{18, 19}. Methanol hấp thu tương đối tốt qua da²⁰. Methanol hấp thu tốt ở đường hô hấp vì nó tan trong nước và hấp phụ một phần bởi chất nhầy đường hô hấp, ước tính hấp thu qua phổi khoảng 65-75%²¹.

* Phân bố:

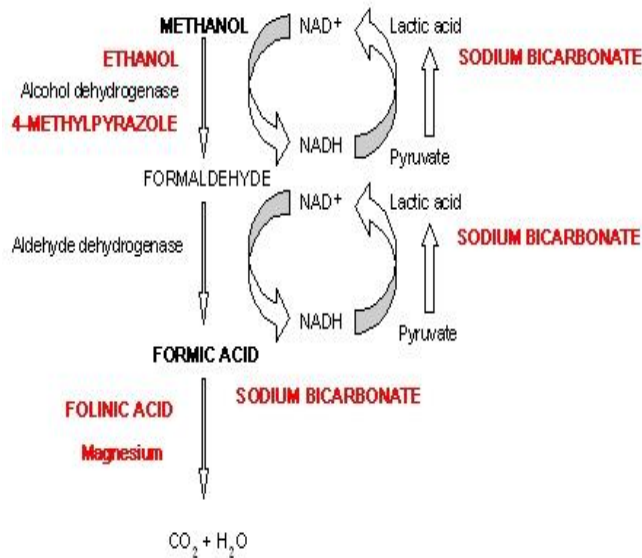
Methanol tan trong nước, thể tích phân bố khoảng 0,6-0,7 l/kg, không gắn protein huyết tương, thời gian bán thải trung bình là 14-30 giờ, nếu uống cùng ethanol thời gian này là 43-96 giờ²².

1.2.2. Liều gây độc

Hầu hết các chuyên gia đều thống nhất bắt đầu điều trị giải độc khi nồng độ methanol máu từ 20mg/dl vì đây là nồng độ bắt đầu có tổn thương thị giác và toan chuyển hóa. Uống 30-100 ml methanol nguyên chất gây tử vong, liều nhỏ hơn 4 ml gây suy giảm thị lực thậm chí gây mù^{23, 24}.

1.2.3. Chuyển hóa trong cơ thể và cơ chế gây độc của methanol

Chuyển hóa methanol



Sơ đồ 1.1. Chuyển hóa methanol và vị trí tác động một số thuốc²⁵

Methanol vào cơ thể qua đường tiêu hóa, hô hấp, qua da, hoặc trực tiếp qua đường tĩnh mạch, trải qua quá trình hấp thu nhanh sau đó tới tất cả các tạng và mô²⁶.

Quá trình chuyển hóa methanol chủ yếu xảy ra ở tế bào gan (97%), lượng nhỏ bị thải trừ ở dạng nguyên chất qua nước tiểu (1%) và khí thở ra (2,5%)²². Chuyển hóa methanol qua 2 giai đoạn²⁷.

Giai đoạn 1: chuyển hóa methanol thành formaldehyd nhờ 3 hệ thống enzym: alcohol dehydrogenase (ADH), hệ thống oxy hóa rượu ở microsom (microsome alcohol oxidizing system- MEOS) và catalase.

Giai đoạn 2: formaldehyd được hình thành là một chất độc sẽ nhanh chóng được enzym formaldehyd dehydrogenase (FDH) chuyển thành acid formic.

Phần lớn methanol chuyển hóa nhờ ADH. Khoảng 10% methanol được chuyển hóa nhờ hệ thống MEOS²⁸. Hoạt động của MEOS tăng mạnh ở những người lạm dụng rượu và ngộ độc đồng thời ethanol. Ở người lạm dụng rượu hệ thống MEOS, đặc biệt là enzym Cytochrom P450 CYP2E1 và CYP2E1 có vai trò quan trọng vì chúng được cảm ứng tăng hoạt động lên 10 lần. Khi đó lượng methanol sẽ được chuyển hóa nhiều hơn, nhanh hơn tạo thành sản phẩm độc là acid formic gây toan chuyển hóa, gắn vào màng tế bào gây tổn thương tế bào. CYP2E1 không chỉ có vai trò trong chuyển hóa methanol mà còn tham gia vào hệ thống giáng hóa nhiều chất của cơ thể cũng như chất lạ từ bên ngoài như các loại thuốc, thuốc lá..^{27, 29}. Đây chính là lí do tại sao chuyển hóa methanol ngoài phụ thuộc vào hệ thống enzym còn phụ thuộc vào gen, tình trạng dinh dưỡng, hút thuốc lá và lạm dụng rượu³⁰. Nghiên cứu tại cộng hòa Séc đã tiến hành phân tích gen của 50 trường hợp sống sót sau 3-8 tháng trong vụ ngộ độc methanol thấy rằng gen mã hóa enzym CYP2E1 có thể có vai trò trong ngộ độc cấp methanol. Những trường hợp CYP2E1 có biến thể alen ít gặp (xác định bởi phản ứng với enzym PstI, so với alen thường gặp được xác định bởi enzym RsaI) sẽ có triệu chứng lâm sàng tốt hơn, di chứng ít hơn, kết cục tốt hơn³¹.

Acid formic là độc tố chính gây toan chuyển hóa, ức chế hô hấp tế bào, tổn thương thần kinh thị giác, thần kinh trung ương. Acid formic chuyển hóa thành format và ion hydro sau đó chuyển hóa đến sản phẩm cuối cùng là CO_2 và H_2O nhờ tetrahydrofolat, 10-formyl H4 folat synthetase và 10-formyl H4 folat dehydrogenase.

Các biểu hiện của ngộ độc có thể giảm hoặc được ngăn chặn bằng cách sử dụng ethanol là chất có ái lực cao với enzyme ADH hoặc fomepizole là chất ức chế enzyme ADH để ngăn chặn chuyển hóa methanol³². Cụ thể như sau:

- Trong cơ thể người ethanol cũng được chuyển hóa tương tự methanol. Ethanol có ái lực cao với enzyme ADH (gấp 7-10 lần so với methanol), nếu cùng tồn tại với methanol thì enzyme ADH sẽ chuyển hóa ethanol trước thành acetaldehyd sau đó nhờ aldehyd dehydrogenase chuyển hóa thành acid acetic là sản phẩm không độc và chuyển hóa đến sản phẩm cuối cùng là CO_2 và H_2O , kéo dài thời gian bán thải của methanol cũng như kéo dài sự có mặt của methanol trong máu³³, chờ các biện pháp lọc máu để loại bỏ methanol.

- Fomepizole (4MP) là chất có tác dụng ức chế hoạt động của enzyme ADH do đó ngăn cản việc chuyển hóa methanol thành formaldehyd từ đó ngăn cản việc hình thành acid formic. Không hình thành sản phẩm độc là acid formic sẽ không gây ra triệu chứng ngộ độc. Tương tự ethanol, 4-MP không làm methanol mất đi trong máu mà chỉ kéo dài sự tồn tại của methanol ở dạng không độc, chờ lấy ra bằng biện pháp lọc máu³⁴.

- Acid formic chuyển hóa thành format sau đó thành CO_2 và H_2O , acid formic có tác dụng đẩy nhanh chuyển hóa format, ngăn ngừa format tích tụ trong các tạng, tuy nhiên quá trình này phụ thuộc vào sự xúc tác của vitamin B_{12} và S-adenosylmethionin³⁵.

- Bản thân acid formic gây toan máu cộng thêm với quá trình chuyển hóa methanol cần NAD^+ sinh ra NADH, sau đó NADH tham gia chuyển pyruvat thành acid lactic, như vậy càng làm tình trạng toan máu nặng hơn, dẫn đến hình thành nhiều acid formic không phân ly càng ngấm sâu vào mắt,

thần kinh trung ương gây độc²⁶. Do đó cần dùng bicarbonat và lọc máu để điều chỉnh tình trạng toan hóa máu³⁶.

Tốc độ oxy hóa methanol trong máu chậm hơn nhiều so với ethanol và phụ thuộc nồng độ, không bị ảnh hưởng bởi đường vào. Khi một lượng nhỏ methanol (< 0,1g/kg) vào cơ thể, kết quả nồng độ trong máu khoảng 2-10 mg/dl và giảm xuống theo mô hình bậc một (first order kinetics: tốc độ thải trừ phụ thuộc vào nồng độ của chất), thời gian bán thải khoảng 2-3 giờ, 96,9% methanol được chuyển hóa²⁵.

Khi một lượng lớn methanol (>1g/kg) vào cơ thể, kết quả nồng độ trong máu >300mg/dl và giảm xuống theo mô hình bậc 0 (zero-order kinetics: tốc độ thải trừ không đổi, không phụ thuộc nồng độ), thời gian bán thải tăng lên 24 giờ, thậm chí là hơn và chỉ khoảng 78% methanol được chuyển hóa. Vì ở nồng độ cao như vậy hệ thống enzym ADH, FDH, MEOS, catalase bị bão hòa không đủ để chuyển hóa methanol³⁷.

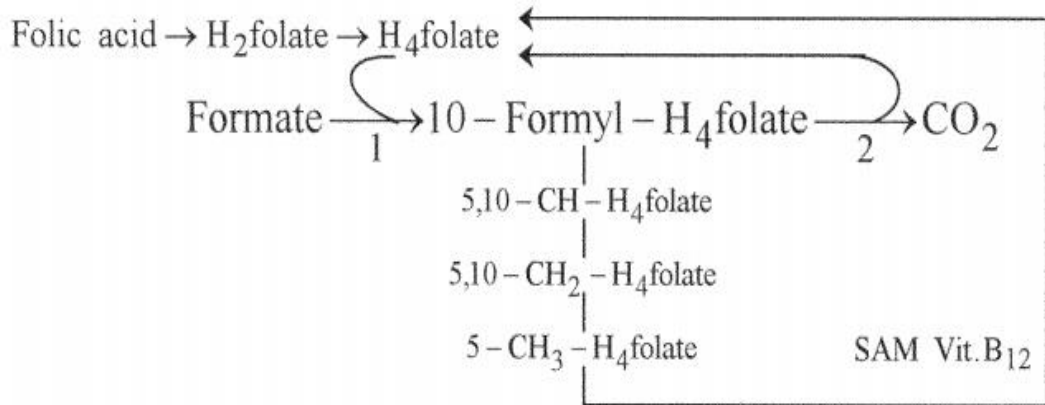
Cơ chế gây độc của methanol

Acid formic gây toan chuyển hóa

Methanol được chuyển hóa thành formaldehyd. Formadehyd tồn tại rất ngắn trong huyết tương (1-2 phút), sau đó chuyển hóa rất nhanh thành acid formic, acid formic chuyển hóa chậm nên tích tụ lại gây độc.

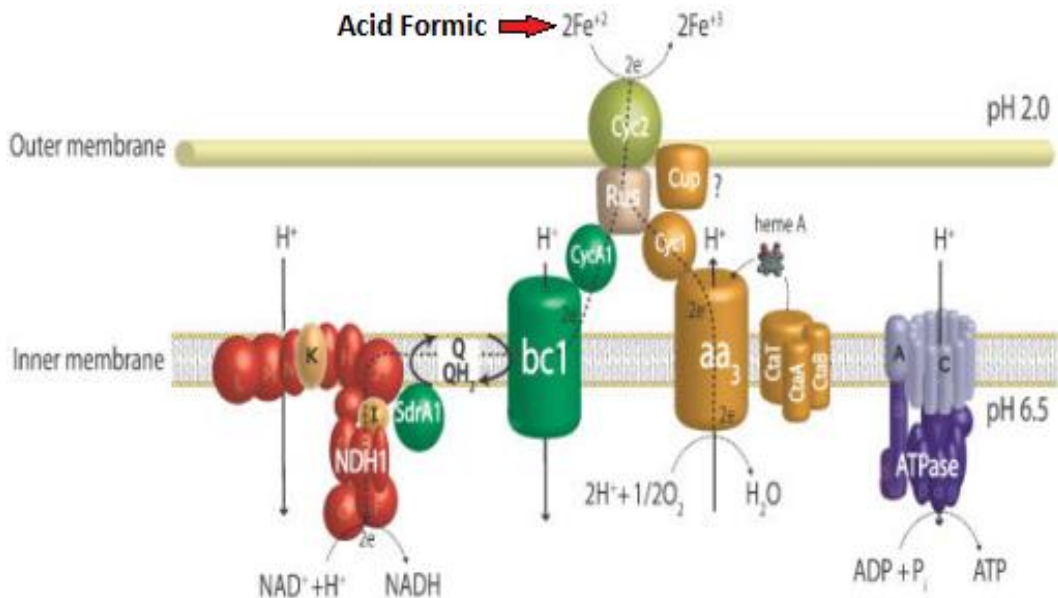
Acid formic có tính chất acid yếu, nhưng vẫn mạnh hơn acid carbonic (H_2CO_3), do vậy khi sinh ra trong cơ thể sẽ gây toan hóa máu. Ngoài ra, quá trình chuyển hóa methanol qua 2 phản ứng đầu tiên đều cần đến NAD^+ sản sinh ra NADH. Sau đó NADH lại tham gia vào phản ứng hóa học và chuyển pyruvat thành acid lactic, tạo ra sản phẩm là acid lactic gây tăng lactat máu. Sự có mặt của acid lactic càng làm nghiêm trọng thêm tình trạng toan hóa máu. Do tình trạng toan trong ngộ độc methanol là do acid formic và acid lactic nên xếp vào nhóm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion. Khoảng 50% mức độ toan hóa máu là do acid formic trực tiếp gây ra, còn lại là do acid lactic gây ra. Ngoài ra bệnh nhân ngộ độc cả ethanol thì có một lượng nhỏ ceton góp phần gây toan máu³⁶.

Có một số yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa acid formic. Ở điều kiện pH sinh lý acid formic bị phân ly thành format và ion hydrogen. Sau đó format bị chuyển hóa thành CO_2 và H_2O . Tuy nhiên quá trình chuyển hóa format thông qua rất nhiều phản ứng và phụ thuộc vào sự xúc tác vitamin B_{12} và S-adenosylmethionin (SAM) theo sơ đồ:



Sơ đồ 1.2. Chuyển hóa format³⁸

Acid formic ức chế hô hấp tế bào



Hình 1.1: Acid formic ức chế cytochromoxidase³⁹

Acid formic sau khi được tạo ra sẽ theo máu ngấm vào mô đích rồi đi vào trong tế bào. Acid formic kết hợp với vị trí thứ 6 của phân tử sắt trong nhân Heme của phân tử cytochrome oxydase đặc biệt là phân tử cytochrom

aa3, một enzym có chức năng oxy hóa khử trong chuỗi vận chuyển điện tử và ức chế hoạt động của enzym này vì thế ngăn ngừa phản ứng oxy hóa khử làm gián đoạn quá trình hô hấp tế bào nói cách khác ức chế hô hấp tế bào gây độc tế bào³⁹.

Khi pH máu càng giảm acid formic càng tồn tại nhiều ở trạng thái không phân ly càng có khả năng ngấm vào mô và các tạng đích như võng mạc, qua hàng rào máu não và vào ty thể. Mặt trong của màng ty thể chỉ cho phép dạng không phân ly di chuyển vào do đó trong tình trạng toan hóa máu sự ức chế hô hấp tế bào diễn ra thuận lợi, càng toan máu sự ức chế diễn ra càng mạnh dẫn đến tổn thương tế bào càng nhiều²⁶.

Acid formic gây độc cho mắt

Nghiên cứu ban đầu cho rằng thủ phạm gây tổn thương thị giác là formaldehyd. Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây đã chỉ ra vai trò của acid formic do formaldehyd chỉ tồn tại trong huyết tương với thời gian ngắn 1-2 phút^{39,40,41,42}. Độc tính trên mắt không phải do toan chuyển hóa mà do độc tính trực tiếp của acid formic lên tế bào thần kinh võng mạc và đĩa thị giác⁴³. Tuy nhiên toan chuyển hóa có thể làm tăng độc tính do làm tăng khuếch tán của acid formic vào trong tế bào vì vậy toan chuyển hóa là yếu tố thuận lợi và làm tổn thương kéo dài hơn. Acid formic tác động lên đích là đĩa thị giác và vị trí sau võng mạc của dây thần kinh thị giác gây ra phù dây thần kinh, phá hủy lớp myelin và tổn thương thần kinh thị giác⁴⁴.

Acid formic không phân ly gắn với cytochrom oxidase gây ức chế chức năng ty thể của dây thần kinh thị giác và võng mạc làm giảm ATP của dây thần kinh thị giác và võng mạc. Giảm ATP làm giảm hoạt động của bơm $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ trên màng tế bào thần kinh thị giác làm mất chức năng của các ty thể trong tế bào thần kinh thị giác vốn rất cần ATP (duy trì điện thế nghỉ của màng) làm tổn thương lớp áo myelin và gây ra mất thị lực⁴⁵. Khi lớp áo myelin bị tổn thương chúng bắt đầu phồng lên gây ra tổn thương đè ép sợi thần kinh⁴⁶. Điều này ngăn ngừa dẫn truyền protein trong sợi trục, ty thể và ống thần kinh từ thân tế bào thần kinh đến các sợi trục. Khi tế bào mất chức

năng chúng trở nên nhạy cảm hơn với acid formic và gây ra tổn thương làm mất dẫn truyền thần kinh và mất thị lực⁴². Tổn thương chọn lọc trên thần kinh thị giác và võng mạc có thể do tăng tiếp xúc với acid formic do dòng máu dò rỉ qua mao mạch của màng mạch mắt và từ dịch não tủy⁴⁶. Do đó tạo điều kiện để acid formic khuếch tán đến vùng cạnh đĩa thần kinh thị giác^{37,42}.

Acid formic gây độc trên thần kinh trung ương

Nghiên cứu hình ảnh cộng hưởng từ hay cắt lớp vi tính sọ não, giải phẫu tử thi bệnh nhân ngộ độc cấp methanol các tác giả thấy phù và tổn thương hoại tử các nhân nền, đặc hiệu là nhân bào sẫm, và xuất huyết chất trắng dưới vỏ^{47,48}. Nguyên nhân gây phù tế bào tại các vị trí này do acid formic ức chế hoạt động cytochrom trong ty thể của tế bào thần kinh dẫn đến ức chế hoạt động của $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ^{49,50}. Một số giả thuyết được đưa ra để giải thích cho tổn thương đặc hiệu tại nhân bào sẫm⁵¹:

- Nồng độ acid formic tại nhân bào sẫm cao do giảm khả năng dẫn lưu của tĩnh mạch ở nhân đậu từ tĩnh mạch Rosenthal.
- Tưới máu động mạch không đủ.
- Sự tiêu thụ oxy và glucose cao hơn so với những vùng chất trắng liền kề hoặc nhân nền khác.

Ảnh hưởng của thay đổi huyết động như huyết áp động mạch và thiếu máu có thể tác động đến từng vùng cụ thể^{52, 53}.

1.3. Đặc điểm bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

1.3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Biểu hiện lâm sàng trong ngộ độc cấp methanol là tổn thương đa tạng. Ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol điển hình, các triệu chứng ức chế hệ thần kinh trung ương nhẹ xuất hiện đầu tiên, trong vòng 30 phút sau uống. Sau đó thường có 2 giai đoạn: giai đoạn kín đáo (khoảng 12-24 giờ, có thể dài hơn tùy thuộc số lượng methanol uống, có uống cùng ethanol, có nôn hay không cũng như chức năng thận) và giai đoạn ngộ độc rõ với tình trạng toan chuyển hóa mất bù, rối loạn thị lực, thở Kussmaul do toan chuyển hóa, suy hô hấp, sốc.

Triệu chứng thần kinh trung ương

Trong ngộ độc cấp methanol một số triệu chứng như đau đầu, chóng mặt, lơ mơ, lẫn lộn thường xảy ra với mức độ từ nhẹ đến nặng. Methanol ít gây ra trạng thái kích thích hơn so với ethanol. Sự xuất hiện hôn mê và co giật trong những trường hợp ngộ độc nặng là do phù não⁵⁴. Những trường hợp sống nhưng có di chứng thị thần kinh có thể tiến triển các biểu hiện như Parkinson và mất trí nhớ nhẹ về sau⁵⁵. Những biểu hiện lâm sàng này thường liên quan với hình ảnh học là hoại tử nhân bào sẫm và chất trắng dưới vỏ. Những biến chứng thần kinh khác hiếm gặp là viêm tủy cắt ngang, mất nhận thức⁵⁶ và liệt kiểu giả hành tủy⁵⁷.

Triệu chứng về mắt

** Chẩn đoán bệnh lí thần kinh thị giác do ngộ độc methanol:*

Chẩn đoán tổn thương thần kinh thị giác khi có những triệu chứng điển hình sau^{58,59}:

- Bệnh sử sử dụng rượu có methanol.
- Không đau mắt, giảm hoặc mất thị lực đối xứng 2 bên.
- Soi đáy mắt có tổn thương.

** Triệu chứng tổn thương thần kinh thị giác trong ngộ độc cấp methanol:*

Trong ngộ độc cấp methanol triệu chứng sớm của tổn thương thị giác bao gồm sợ ánh sáng, nhìn mờ, rối loạn nhìn màu sắc và phản xạ ánh sáng, tổn thương thị trường và phù đĩa thị với hệ thống mạch máu võng mạc nghèo nàn. Tuy nhiên, một số trường hợp chỉ giảm thị lực thoáng qua, thị lực trở về bình thường trong vài giờ đầu ngay khi được điều trị, nếu sau 6 ngày không hồi phục thì thị lực thường diễn biến xấu.

Biểu hiện triệu chứng đầu tiên về thị lực dao động từ nhìn mờ, thay đổi thị trường cho đến mất thị lực hoàn toàn. Nhiều bệnh nhân thấy toàn bộ thị trường là sương mù màu trắng hoặc xám. Những bệnh nhân mất thị lực nặng có thể chỉ đếm được ngón tay, một số trường hợp không nhìn thấy ánh sáng. Tổn thương thị giác do acid formic gây độc cho tế bào võng mạc và đĩa thị

giác⁴³. Tổn thương tại mắt bị tình trạng toan chuyển hóa làm cho nặng hơn.

Trong pha cấp tính của ngộ độc, giảm phản xạ ánh sáng xảy ra ở tất cả bệnh nhân (có giảm thị lực và thị lực bình thường). Giảm phản xạ ánh sáng có giá trị tiên lượng. Những bệnh nhân có đồng tử giãn và cố định thường tử vong, nếu sống thường có tổn thương thị lực nặng nề. Những trường hợp mất thị lực vĩnh viễn đều có tổn thương về đáp ứng của đồng tử với ánh sáng.

Soi đáy mắt thấy các mức độ tổn thương khác nhau. Sung huyết đĩa thị khi tổn thương thị lực tiến triển, tổn thương sung huyết tồn tại từ ngày thứ nhất đến ngày thứ bảy. Từ 6 giờ đến 24 giờ sau khi sung huyết có thể thấy sự tiến triển phù mạch xuất phát từ đĩa thị đến vùng võng mạc lân cận. Phù thường lan rộng dọc theo những mao mạch chính của võng mạc và kéo dài 10 đến 60 ngày. Ứ máu tĩnh mạch võng mạc thường kết hợp với phù võng mạc. Thay đổi đáy mắt thấy ở 87% bệnh nhân có mất thị lực ban đầu và tất cả bệnh nhân có tổn thương thị lực vĩnh viễn. Phù võng mạc nhẹ hoặc trung bình có một số trường hợp hồi phục thị lực hoàn toàn, một số trường hợp mất thị lực. Phù võng mạc nặng sẽ mất thị lực vĩnh viễn. Một số trường hợp thị lực 2 mắt khác nhau mặc dù thay đổi khi soi đáy mắt giống nhau cả 2 bên. Hình dạng của ám điểm thường được giải thích cho sự khác nhau về thị lực. Ở thị trường trung tâm của mắt tốt hơn, ám điểm lan rộng ra điểm mù che cả điểm vàng của mắt. Ở mắt còn lại ám điểm bao gồm cả điểm vàng và điểm mù hoàn toàn xóa bỏ vùng thị lực quan trọng. Sau 4 đến 6 tháng thị lực ở mắt tốt hơn bắt đầu giảm và xuống mức như mắt còn lại.

Tổn thương thị trường trong ngộ độc methanol là không đặc hiệu, điểm mù là tổn thương thường gặp nhất và có thể là một hoặc nhiều điểm mù. Điểm mù trung tâm là tổn thương thường thấy nhất. Một vài bệnh nhân có ám điểm quanh trung tâm hoặc gần trung tâm mà không kết nối với điểm mù. Có thể có thị trường ngoại biên bị hạn chế ở giai đoạn sớm. Sau 2 đến 4 tháng sự thay đổi thị trường một cách kỳ lạ và khác nhau. Tổn thương các loại bó sợi và co mạch ngoại vi thường kết hợp để loại trừ tất cả hoặc hầu hết thị trường.

Các dấu hiệu về mắt khác bao gồm giảm thị trường, giãn đồng tử và phù giác mạc, điển hình thì sung huyết đĩa thị sẽ giảm trong vòng 3 ngày, nhưng phù xung quanh đĩa thị có thể dai dẳng vài tuần. Miêu tả loạt ca bệnh cho thấy phần lớn bệnh nhân hồi phục chức năng thị giác bình thường⁶⁰, nhưng di chứng thị lực vĩnh viễn xảy ra ở 25-33% trong số bệnh nhân ngộ độc methanol này. Bất thường thị giác thường không tiến triển nếu sau giai đoạn tiềm ẩn khám mắt bình thường⁶¹. Di chứng thần kinh thị giác vĩnh viễn trong ngộ độc methanol thường là giảm phản xạ của đồng tử với ánh sáng, teo dây thần kinh thị giác, hạn chế phần ngoại vi của thị trường, trung tâm điểm mù, giảm độ sắc nét, mất khả năng nhận biết màu sắc và mù. Mức độ nặng của rối loạn thị giác tương quan với mức độ nặng của toan chuyển hóa^{11, 62}.

Tác giả Zhonghua mô tả 8 bệnh nhân mất thị lực do ngộ độc cấp methanol qua đường hô hấp ở Trung Quốc. Cả 8 bệnh nhân đều biểu hiện cấp tính, các triệu chứng toàn thân biểu hiện sớm, cả 2 mắt đều bị suy giảm thị lực nghiêm trọng (thị lực 0,1 hoặc mất), các dây thần kinh thị giác đều bị tổn thương khi chụp MRI. Sau 1 năm điều trị chức năng thị giác của 8 bệnh nhân này hồi phục các mức độ khác nhau nhưng không đáng kể⁶³.

Triệu chứng hô hấp, tuần hoàn

Suy hô hấp, thở Kussmaul, thở yếu, ngừng thở khi methanol đã chuyển hóa gây toan chuyển hóa¹

Suy tuần hoàn biểu hiện ban đầu thường mạch nhanh, huyết áp tụt. Nặng hơn có thể thấy mạch chậm, huyết áp tụt không đáp ứng với thuốc vận mạch và ngừng tuần hoàn.

Triệu chứng tiêu hóa

Ngộ độc methanol gây buồn nôn, nôn và đau bụng. Có thể gặp xuất huyết tiêu hóa với biểu hiện nôn ra máu, đi ngoài phân đen.

Viêm tụy cấp là biến chứng khá thường gặp trong ngộ độc methanol. Tăng men gan thường nhẹ và thoáng qua⁶⁴. Tuy nhiên biểu hiện ở tiêu hóa không phản ánh mức độ nặng của ngộ độc.

Triệu chứng về thận:

Tiêu cơ vân cấp là biến chứng ít gặp trong ngộ độc methanol. Tuy nhiên có thể gây ra tổn thương thận cấp, là dấu hiệu nặng của ngộ độc methanol. Rối loạn chức năng thận thường nặng ở ngày thứ 8 khi nằm viện và trở về bình thường trong vòng 1 tháng⁶⁵.

1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Rối loạn thăng bằng toan kiềm:

Bệnh nhân sau uống rượu có biểu hiện toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion và khoảng trống ALTT trong khi lactat tăng vừa phải nên nghĩ đến ngộ độc methanol. Chiến lược này có ý nghĩa quan trọng vì xét nghiệm định lượng methanol cần thời gian, trong khi phải xử trí tích cực ngay. Tuy nhiên cần phân biệt với một số bệnh cảnh lâm sàng tương tự như toan ceton do đái tháo đường, toan ceton do rượu, sốc nhiễm khuẩn^{66,67}.

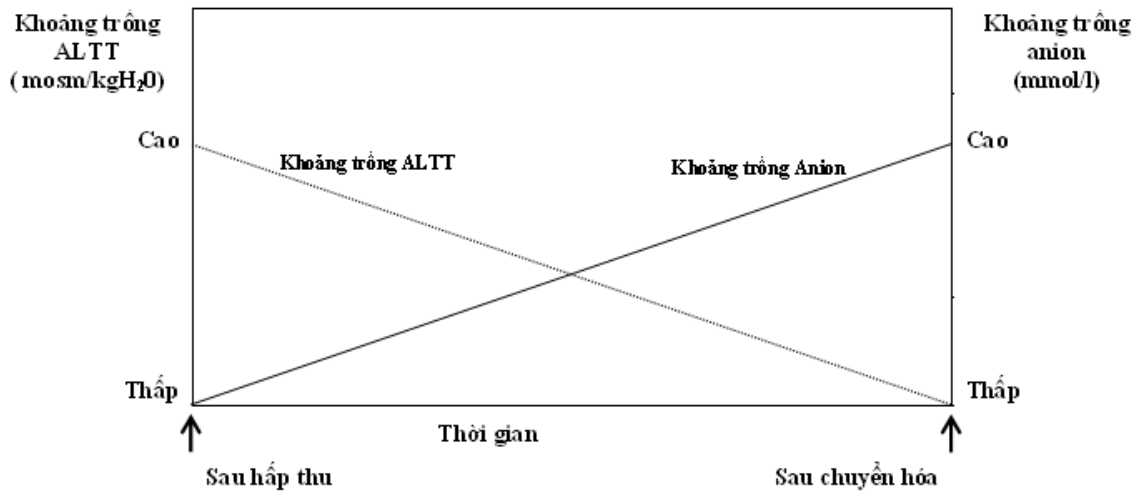
Khoảng trống anion

Khoảng trống anion là sự khác biệt về tổng các cation và tổng các anion đo được. Ở điều kiện bình thường, khoảng trống này đại diện cho các protein tích điện âm, acid béo, và các anion vô cơ (sulfat, phosphat). Bình thường khoảng trống anion là 12-16 mmol/l. Acid formic và acid lactic (ở mức độ thấp hơn) góp phần vào khoảng trống anion trong ngộ độc cấp methanol. Khi methanol được chuyển hóa thành acid formic khoảng trống anion tăng lên rõ rệt. Acid formic sau khi được hình thành ức chế chuỗi hô hấp tế bào tại các cytochrom tạo acid lactic và càng làm khoảng trống anion tăng lên. Công thức xác định khoảng trống anion:

$$\text{Khoảng trống anion (mmol/l)} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-).$$

Theo một nghiên cứu hầu hết những bệnh nhân ngộ độc methanol nặng với bicarbonat huyết tương < 18 mmol/l có nồng độ methanol trên 50 mg/dl và acid formic chiếm 42% khoảng trống anion⁶⁴.

Có thể hình dung diễn biến khoảng trống ALTT và khoảng trống anion theo sơ đồ dưới đây



Hình 1.2. Diễn biến khoảng trống áp lực thẩm thấu và khoảng trống anion theo thời gian⁶⁸

Khoảng trống áp lực thẩm thấu

Áp lực thẩm thấu máu là áp lực gây ra do nồng độ riêng phần của các chất hòa tan khác nhau trên 1 đơn vị nước trong huyết tương⁶⁹.

- Đo áp lực thẩm thấu (mosm/kgH₂O) bằng máy: đo điểm đông đá của dung dịch (mỗi 1 mosmol chất hòa tan bất kì trong 1 kg nước sẽ giảm nhiệt độ đông đá của dung dịch xuống 1,86°C).

- Độ thẩm thấu ước tính (mosm/l) = 2 [Na] (mmol/l) + [glucose] (mmol/l) + [ure] (mmol/l)⁶⁹.

Khoảng trống ALTT = ALTT đo được - độ thẩm thấu ước tính⁷⁰.

Khoảng trống ALTT để đánh giá nhanh các thành phần tạo ALTT không đo được. Ở điều kiện sinh lý, khoảng trống ALTT xấp xỉ là 10, khoảng trống này từ calci, các anion, protein, và lipid. Tăng khoảng trống ALTT khi lớn hơn 10-15⁷¹.

Hầu hết các thuốc và độc chất không được xác định gây tăng ALTT vì ngay cả khi ngộ độc thì nồng độ các chất không đủ ảnh hưởng đến ALTT đo được vì trọng lượng phân tử của chúng cao⁷². Trường hợp ngộ độc phổ biến

gây tăng khoảng trống ALTT là ngộ độc ethanol⁷³. Ngoài ra có một số ngộ độc gây tăng ALTT như methanol, ethylenglycol, isopropanol, ethyl ether⁶⁸.

Tăng ALTT tối đa khi hấp thu methanol đạt đỉnh, trước khi xuất hiện chuyển hóa. Theo quá trình chuyển hóa methanol thì khi bệnh nhân mới vào viện do lượng methanol có nhiều trong máu sẽ tăng khoảng trống ALTT, càng về sau do methanol chuyển hóa thành acid formic nên khoảng trống ALTT giảm dần (methanol giảm, acid formic không tham gia tạo khoảng trống ALTT) và khoảng trống anion tăng dần (do tăng acid formic)^{74,75}. Sự góp phần của các sản phẩm chuyển hóa methanol tới khoảng trống ALTT là rất nhỏ. Acid formic phân cực và tích điện được cân bằng bởi natri, vì thế acid formic không góp phần vào khoảng trống ALTT ở giai đoạn muộn của ngộ độc methanol⁷⁶. Do đó ở giai đoạn muộn, khoảng trống ALTT không phản ánh được mức độ nặng của ngộ độc và không có khoảng trống ALTT cũng không loại trừ được ngộ độc methanol.

Nồng độ methanol

Xét nghiệm định lượng methanol trong máu toàn phần bằng phương pháp sắc ký khí. Kết quả về nồng độ có thể giúp chẩn đoán xác định và tiên lượng mức độ nặng của ngộ độc. Tuy nhiên những trường hợp đến muộn sau vài ngày khi đã chuyển hóa hết methanol hoặc sau khi đã lọc máu ở tuyến trước thì xét nghiệm methanol thường âm tính do đó kết quả xét nghiệm muộn thường ít giá trị. Như vậy triệu chứng lâm sàng và tiên lượng tử vong liên quan mật thiết với tình trạng toan chuyển hóa, nồng độ format hơn là nồng độ methanol huyết tương⁷⁷.

Chẩn đoán hình ảnh

Tổn thương thường gặp nhất trong ngộ độc methanol là hoại tử nhân bèo sẫm 2 bên⁵⁰, nếu chụp cắt lớp vi tính trong vòng 24 giờ đầu sau khi ngộ độc methanol thường chưa xuất hiện tổn thương^{49,78}. Trong những trường hợp ngộ

độc nặng, hôn mê sâu, chụp cắt lớp sọ não tại thời điểm nhập viện có thể gặp hình ảnh giảm tỉ trọng nhân bào sẫm, nhân đuôi⁵⁰. Hoại tử nhân bào sẫm hai bên không đặc hiệu cho ngộ độc methanol. Một số trường hợp khác gây ra tổn thương nhân bào sẫm bao gồm bệnh Wilson's, các rối loạn giáng hóa thần kinh có tính gia đình, teo đĩa thị giác Leber's, bệnh Leigh's (Subacute necrotizing encephalomyelopathy), và tổn thương thiếu máu/thiếu oxy⁷⁹.

Mặc dù chụp MRI ban đầu không thấy bất thường dây thần kinh thị giác, ngay cả trường hợp bệnh nhân có biểu hiện mù trên lâm sàng, tuy nhiên sau một tháng chụp MRI có thể thấy tổn thương teo giao thoa thị giác và sợi thần kinh thị trước giao thoa thị giác⁸⁰. Tổn thương vỏ não thùy chẩm biểu hiện trên MRI có thể gợi ý rối loạn thị lực vĩnh viễn. Những hình ảnh thường gặp khác trên CT và MRI ở bệnh nhân ngộ độc methanol bao gồm phù não và tổn thương chất trắng dưới vỏ, đặc biệt là ở thùy trán, thùy chẩm và thùy đỉnh⁸¹. Các thành phần ngoại vi của chất trắng hai bán cầu đại não thường không bị ảnh hưởng⁷⁸. Phù não điển hình trong ngộ độc methanol có thể gây ra chèn ép hệ thống não thất và thoát vị thân não⁸². Tổn thương ít gặp liên quan với ngộ độc methanol bao gồm hoại tử tiểu não và xuất huyết dưới nhện. Xuất huyết não là biến chứng trong ngộ độc methanol⁵³.

1.4. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Ngộ độc cấp methanol ngày càng tăng, vấn đề chẩn đoán và điều trị vẫn còn nhiều khó khăn ngay cả đối với các chuyên gia chống độc⁸³. Hiện nay xác định các yếu tố tiên lượng tử vong trong ngộ độc methanol có vai trò quan trọng. Các nghiên cứu hiện nay hướng đến xác định các yếu tố dự báo, tiên lượng tử vong để có thái độ xử trí tích cực ngăn ngừa biến chứng, giảm tỉ lệ tử vong do methanol.

Tác giả Brahmi nghiên cứu trên 16 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tại Tunisia từ tháng 12 năm 2003 đến tháng 4 năm 2004, kết quả cho thấy một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác là thời gian từ khi tiếp xúc methanol đến khi xuất hiện triệu chứng, lượng methanol uống, nồng độ methanol, pH ($p < 0,05$)⁸⁴.

Tác giả Liu⁸⁵, Barceloux và cộng sự¹ cho rằng dấu hiệu ức chế nhịp tim là một dấu hiệu tiên lượng tử vong. Tác giả Hovda và cộng sự nghiên cứu trên 51 bệnh nhân ngộ độc methanol trong đó 9 bệnh nhân tử vong có toan chuyển hóa nặng, cả hai yếu tố nhập viện sớm sau uống methanol và phát hiện tình trạng bù hô hấp do toan chuyển hóa có liên quan đến sự sống còn trong ngộ độc cấp methanol⁷.

Tác giả Weinberg và cộng sự công bố những trường hợp ngộ độc methanol có giảm ý thức và tổn thương thị lực, điều trị tích cực nhưng không cải thiện vì phù não⁸⁶. Ở một nghiên cứu khác một số trường hợp bệnh nhân nặng có biểu hiện tiêu hóa và viêm tụy cấp kết hợp với tăng thân nhiệt là những dấu hiệu được coi là ngộ độc nặng và tiên lượng tồi^{87,88}.

Tác giả Ley và cộng sự theo dõi những trường hợp sống sót sau vụ ngộ độc năm 2001 có di chứng về thần kinh trung ương và thị giác khi xuất viện thấy rằng những di chứng này vẫn còn sau 6 năm và không thể phục hồi, các biểu hiện này bao gồm bệnh lí đa dây thần kinh, mất điều hòa, mất cảm giác và biểu hiện ngoại tháp tương tự parkinson⁸⁹.

Chỉ có một yếu tố nguy cơ dự đoán độc lập được xác định bởi mô hình phân tích đa biến là co giật⁸³. Co giật là một triệu chứng thần kinh quan trọng thể hiện ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương của methanol. Những nghiên cứu sau này về nồng độ format huyết tương và mô rất có giá trị.

Mức độ nghiêm trọng của NDC methanol một phần phản ánh bởi tăng khoảng trống anion do acid formic. Bệnh nhân uống cùng ethanol thì khoảng

trồng áp lực thẩm thấu tăng do ethanol nhưng khoảng trống anion có thể bình thường do ethanol gắn với enzym ADH và chuyển hóa trước methanol. Trong một nghiên cứu 50 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol thì triệu chứng hôn mê, co giật, pH < 7,0 hoặc nồng độ methanol > 80mmol/l là những yếu tố liên quan đến tử vong, di chứng về thị giác liên quan với toan chuyển hóa⁹⁰.

Tác giả Lee và cộng sự nghiên cứu hồi cứu trong 9 năm (2000-2008) tại bệnh viện Chang Gung, tỉ lệ tử vong 34,4%. Điểm Glasgow (OR 0,816; CI 0,682-0,976), hạ thân nhiệt (OR 168,686; CI 2,685-10,595), nồng độ creatinin huyết thanh (OR 4,799; CI 1,321-17,440) là những yếu tố liên quan đến tử vong¹⁴.

Tác giả Sanaei Zadeh và cộng sự (2011) nghiên cứu từ năm 2003 đến 2010 ở 2 bệnh viện Tehran, Iran trên 95 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol, tỉ lệ tử vong 28%, tác giả kết luận tăng đường máu là yếu tố liên quan đến tử vong (140 ± 55 mg/dl ở nhóm sống so với 219 ± 99 mg/dl ở nhóm tử vong, $p < 0,01$), điểm cắt là 140mg/dl⁹¹.

Năm 2012 tác giả Kute và cộng sự công bố 91 trường hợp ngộ độc methanol tại Ấn Độ, có 13/91 bệnh nhân phải dùng HD lần 2, kết quả cho thấy có sự khác biệt về pH trung bình giữa nhóm sống ($7,14 \pm 0,14$) và nhóm tử vong ($6,81 \pm 0,08$) với $p < 0,005$. Tác giả cho rằng toan chuyển hóa pH $\leq 6,9$, thông khí nhân tạo, hôn mê và hoặc co giật lúc nhập viện là những yếu tố liên quan đến tử vong ($p < 0,001$)⁹².

Zakharov và cộng sự nghiên cứu trên 38 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tại Na Uy năm 2012, tác giả tiến hành định lượng nồng độ format huyết thanh, lactat và cho rằng đây là những chỉ số đáng tin cậy để đánh giá mức độ nghiêm trọng của ngộ độc methanol đặc biệt với những bệnh nhân đến muộn do methanol đã chuyển hóa. Tác giả đưa ra kết luận format $\geq 11-12$ mmol/l có liên quan đến di chứng mắt, thần kinh và tử vong⁹³.

Một số nghiên cứu khác⁹¹:

Năm	Tác giả	Số bệnh nhân	Những yếu tiên lượng
1953	Bennet Jr IL	323	Lượng bicarbonat sử dụng thấp
1979	Naraqı S và cộng sự	28	Hôn mê hoặc co giật, và tình trạng nhiễm toan kéo dài
1981	Swartz RD và cộng sự	44	Hôn mê và nồng độ methanol máu tăng cao
1989	Mathieu P và cộng sự	10	> 10h mới được điều trị và nồng độ format trong máu > 0,5g/L
1998	Liu JJ và cộng sự	50	Hôn mê hoặc co giật, toan chuyển hóa, pH < 7 và nồng độ methanol máu cao
2005	Hovda KE và cộng sự	51	Suy hô hấp, hôn mê, toan chuyển hóa (pH <6,9) và tăng thông khí
2007	Paasma R và cộng sự	111	Hôn mê, toan chuyển hóa, methanol trong máu cao và tăng thông khí
2007	Hassanian-Moghaddam H và cộng sự	25	pH < 7, hôn mê và đến viện sau 24 giờ xảy ra ngộ độc

Có thể kết luận những ảnh hưởng lên mắt, thần kinh trung ương, hô hấp, tiêu hóa, tăng thân nhiệt, suy thận phải được nhận biết nhanh chóng ở những bệnh nhân ngộ độc methanol, nhóm nguy cơ cao cần phải được điều trị tích cực làm tăng hiệu quả điều trị. Hôn mê, tình trạng toan chuyển hóa, ức chế hô hấp, nhịp chậm khi nhập viện là những yếu tố tiên lượng đáng tin cậy liên quan đến tử vong.

1.5. Chẩn đoán ngộ độc cấp methanol

1.5.1. Chẩn đoán hướng tới ngộ độc methanol

Cần nghĩ đến ngộ độc cấp methanol khi tiếp cận cấp cứu bất kỳ một bệnh nhân nào có các biểu hiện lâm sàng gợi ý bất thường về ý thức và thị lực:

- Mới uống rượu, hóa chất nghi ngờ có methanol.

- Nếu đến sớm có thể chỉ biểu hiện nôn, rối loạn ý thức nhẹ, rối loạn hành vi, rối loạn thị giác nhẹ, nhìn mờ. Nếu đến muộn hơn có thể hôn mê, co giật, vật vã, thở nhanh sâu hoặc phù phổi, tụt huyết áp, thiếu niệu, vô niệu.

- Xét nghiệm khí máu có tình trạng toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion và thường không hoặc đáp ứng kém với điều trị thông thường như truyền dịch, truyền bicarbonat.

- Khoảng trống ALTT và khoảng trống anion có thể giúp tiên lượng mức độ nặng của ngộ độc. Tuy nhiên khoảng trống ALTT có một số hạn chế:

- + Không thể phân biệt đã uống ethanol hay methanol.

- + Có độ nhạy không cao trong bệnh cảnh đến cấp cứu muộn vì hầu hết methanol đã được chuyển hóa.

- + Không đủ độ nhạy để loại trừ vì có trường hợp ngộ độc nặng lại có khoảng trống ALTT không lớn hơn 10.

- + Bệnh nhân uống lượng lớn ethanol (>100mg/dl) có thể có khoảng trống ALTT tăng cao.

1.5.2. Chẩn đoán phân biệt

- Ngộ độc cấp ethanol (tăng ALTT, toan lactic, đáp ứng với điều trị thông thường).

- Tình trạng bệnh lí có nhiễm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion:

- + Nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

- + Nhiễm toan ceton do rượu.

- + Nhiễm toan lactic (ngộ độc metformin, sốc nhiễm khuẩn, viêm tụy cấp...)

1.5.3. Chẩn đoán xác định

Theo Zakharov và cộng sự⁹³ bệnh nhân được chẩn đoán ngộ độc cấp methanol khi:

- Bệnh sử có tiếp xúc methanol và nồng độ methanol > 20mg/dl và/hoặc khoảng trống ALTT $\geq 20\text{mosm/kgH}_2\text{O}$ (không có ethanol), hoặc

- Bệnh sử/lâm sàng ngộ độc methanol và có methanol trong máu với ít nhất 2 tiêu chuẩn: pH < 7,3, bicarbonat < 20mmol/l, khoảng trống anion \geq 20mmol/l

Tiêu chuẩn chẩn đoán ngộ độc cấp methanol đang được áp dụng tại TTCD Bệnh viện Bạch Mai theo tác giả Lee¹⁴:

- Bệnh sử/lâm sàng nghi ngờ ngộ độc methanol.
- Xét nghiệm có methanol trong máu.

1.6. Điều trị ngộ độc cấp methanol

1.6.1. Lọc máu trong điều trị ngộ độc cấp methanol

Điều trị bằng thuốc giải độc đặc hiệu không thể ngăn chặn hoàn toàn các sản phẩm chuyển hóa của methanol như formaldehyd, acid formic, chỉ làm chậm quá trình chuyển hóa, sau đó các chất chuyển hóa sẽ dần đào thải qua gan, thận, phổi. Vấn đề là lượng acid formic tạo ra từ chuyển hóa methanol lớn hơn nhiều so với lượng acid formic được thải trừ, kết quả là tích tụ acid formic⁹⁴. Methanol và các chất chuyển hóa là những phân tử nhỏ nên đều lấy ra được bằng lọc máu. Lọc máu còn là liệu pháp giúp điều chỉnh toan chuyển hóa nặng⁹. Đặc biệt ở những trường hợp bệnh nhân đến sớm, nồng độ methanol cao nếu chỉ dùng fomepizole hoặc ethanol thì phải dùng dài ngày, lọc máu nên được cân nhắc vì tính hiệu quả, tiết kiệm chi phí.

Hiện nay có 2 phương thức lọc máu chủ yếu trong điều trị ngộ độc cấp methanol: lọc máu liên tục và thẩm tách máu.

Lọc máu liên tục (Continuous veno-venous hemofiltration- CVVH)

Đây là tập hợp các phương thức điều trị nhằm loại bỏ ra khỏi máu một cách liên tục và chậm các chất độc (nội sinh hoặc ngoại sinh), dịch và điện giải, thường dùng ở bệnh nhân huyết động không ổn định (huyết áp bình thường, không bị suy tim nặng) có hoặc không có suy thận⁹⁵.

Lọc máu liên tục ít ảnh hưởng đến huyết động, tránh được hiện tượng tái phân bố methanol từ các tổ chức trở lại máu, dùng trong các trường hợp ngộ độc cấp methanol đến muộn, toan chuyển hóa nặng, tụt huyết áp. Tuy nhiên

lọc máu liên tục có nhược điểm là thời gian lọc methanol kéo dài hơn thẩm tách máu: giảm thời gian bán thải của methanol từ 28 giờ xuống còn 13 giờ. Lọc máu liên tục trong ngộ độc cấp methanol chưa có nghiên cứu hệ thống, mới có một vài nghiên cứu nhỏ²².

Thẩm tách máu (HD) trong ngộ độc cấp methanol

Cơ sở lý thuyết dùng HD trong điều trị ngộ độc cấp methanol

Methanol có trọng lượng phân tử nhỏ (32 dalton), không gắn protein huyết tương, thể tích phân bố thấp (0,6-0,7 l/kg), thời gian bán thải tự nhiên dài 14-32 giờ, nếu uống cùng ethanol thời gian bán thải tăng lên 43-96 giờ, 97% chuyển hóa qua gan, 2,5% qua phổi, 1% qua thận²². Thời gian bán thải của methanol khi HD từ 28 giờ giảm xuống chỉ hơn 3 giờ, do đó HD là phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ methanol và các sản phẩm chuyển hóa^{29, 57, 96}. Tuy nhiên nhược điểm của HD là gây tụt huyết áp. Dùng HD nồng độ methanol giảm nhanh nhưng có thể có hiện tượng tái phân bố methanol từ các tổ chức trở lại máu, tình trạng tăng lại nồng độ methanol máu 12-36 giờ sau khi kết thúc HD đã được báo cáo ở một số trường hợp⁹. Cần theo dõi khoảng trống ALTT, khí máu, nồng độ methanol sau lọc máu 12-36 giờ để xét chỉ định lọc máu tiếp hay không.

Bằng chứng khoa học dùng HD trong điều trị ngộ độc cấp methanol

Năm 1958 tác giả Schreiner công bố đầu tiên toàn diện về dùng HD trong điều trị ngộ độc cấp⁹⁷.

Nhóm EXTRIP (Extracorporeal treatments in poisoning), gồm 27 chuyên gia hàng đầu thế giới về lọc máu trong ngộ độc cấp, khuyến cáo sử dụng phương thức HD trong xử trí bệnh nhân ngộ độc cấp methanol⁹⁸.

Năm 2015 đồng thuận về vai trò của lọc máu ngoài cơ thể trong ngộ độc cấp methanol đã được công bố dựa trên 272 nghiên cứu công bố. Mặc dù thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng nhưng các chuyên gia đều đồng thuận HD là phương pháp được khuyến cáo để thải trừ methanol, điều chỉnh toan chuyển hóa và thẩm tách máu liên tục là lựa chọn thay thế⁶. Độ thanh

thải methanol, thời gian bán thải methanol và format khác nhau giữa các phương pháp lọc máu ngoài cơ thể (theo bảng 1.2), theo các chuyên gia thì HD có ưu thế vượt trội hơn so với lọc máu hấp phụ, lọc màng bụng cũng như lọc máu liên tục.

Bảng 1.1. Độ thanh thải methanol, thời gian bán thải methanol và format

Phương thức	Độ thanh thải methanol (ml/ph)			T/2 methanol (giờ)			T/2 format (giờ)		
	TB	Min-Max	n	TB	Min-Max	n	TB	Min- Max	n
HD	208	77-400	38	3,4	0,6-13,1	114	3,0	0,6-10,3	39
Lọc máu hấp phụ				6,87	6,87	1	1,0	1	1
Lọc màng bụng	37	5-70	2	13	2-49	13			
CVVH	36,7	17-48	3	8,6	3,5-12	4			

Nghiên cứu này cho thấy thời gian bán thải methanol và format trong thẩm tách máu ngắt quãng là 3,7 giờ và 1,6 giờ (n=11), trong lọc máu liên tục dài hơn đáng kể là 8,1 giờ và 3,6 giờ (n=13), $p < 0,01^5$.

Báo cáo đầu tiên về lọc máu trong ngộ độc cấp methanol được công bố bởi tác giả Austin, Lape và Burham năm 1961, sau đó có 35 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol điều trị bằng HD được công bố tại Anh⁹⁹. Tác giả Gonda và cộng sự năm 1978 đã nghiên cứu trên 9 bệnh nhân ngộ độc methanol điều trị bằng HD. Thời gian từ lúc uống đến lúc lọc máu từ 4-100 giờ, nồng độ methanol từ 3mg/dl đến 570mg/dl, 2 bệnh nhân tử vong, 7 bệnh nhân sống trong đó 3 bệnh nhân di chứng về thị lực. Tác giả khuyến cáo nên dùng HD sớm, ethanol và bicarbonat⁹⁹.

Kinh nghiệm lọc máu tại một trung tâm ở Ấn Độ: nghiên cứu trên 91 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol được dùng HD 4-6 giờ, 13 bệnh nhân cần lọc 2 cuộc. Các tác giả khẳng định HD là phương pháp tốt nhất để loại bỏ methanol và sản phẩm chuyển hóa. HD cải thiện pH, tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu này là 3/91 bệnh nhân. Tác giả Kute khẳng định thời gian HD, bicarbonat, ethanol an toàn cho bệnh nhân NĐC methanol⁹². Một số tác giả

tại Ấn Độ cũng đưa ra khuyến cáo không dùng HD tăng tỉ lệ tử vong. Krishnamurthi công bố 87 bệnh nhân NĐC methanol điều trị bằng kiềm tử vong 32/87 (37%)¹⁰⁰. Divekar và cộng sự mô tả 45 bệnh nhân ngộ độc methanol điều trị bằng kiềm, ethanol, biện pháp hỗ trợ, tử vong 7/45¹⁰¹. Kumar và cs công bố 21/67 bệnh nhân (31,3%) tử vong do NĐC methanol điều trị bằng kiềm, ethanol, acid fonic, không có khí máu và lọc máu¹⁰².

*** Lọc máu tích cực trong ngộ độc cấp methanol trong nghiên cứu**

Về phương thức lọc máu:

Khi bệnh nhân ngộ độc cấp methanol đủ tiêu chuẩn lọc máu có huyết động ổn định sẽ được thẩm tách máu kéo dài 8 giờ theo khuyến cáo của một số tác giả trên thế giới như Zakharov⁵, Jacobsen⁶², nhóm chuyên gia lọc máu trong ngộ độc cấp ETRIP⁶. Phương thức này không những lọc methanol, acid formic tốt mà còn điều chỉnh tình trạng toan chuyển hóa^{29, 57}. Đối với những bệnh nhân quá nặng, huyết động không ổn định sẽ được chỉ định lọc máu liên tục, điều này phù hợp theo khuyến cáo của nhóm chuyên gia lọc máu ETRIP, lọc máu liên tục là lựa chọn thay thế trong điều kiện thẩm tách máu không thực hiện được vì tình trạng bệnh nhân huyết động không ổn định⁶ và trong hoàn cảnh bệnh nhân đã được dùng thuốc giải độc ethanol đường uống trước và trong suốt quá trình lọc máu để ngăn cản methanol chuyển hóa thành sản phẩm độc là acid formic.

Về thời gian lọc máu:

Trước đây tại TTCD Bạch Mai thường dùng HD 4 giờ để điều trị bệnh nhân ngộ độc methanol, khi dùng HD kết quả xét nghiệm định lượng nồng độ methanol không có ngay. Nếu dùng HD sớm lúc giai đoạn nồng độ methanol vẫn còn cao trong máu, khi đó methanol không được lọc sẽ tiếp tục hình thành chất chuyển hóa là acid formic gây ảnh hưởng đến các cơ quan khác. Vì vậy mục đích của lọc máu trong ngộ độc cấp methanol là cho đến khi hết toan hóa máu và nồng độ methanol trong máu < 20mg/dl (nồng độ bắt đầu gây toan chuyển hóa và gây tổn thương cơ quan đích như mắt, não).

Từ năm 2013 sau nghiên cứu của Nguyễn Đàm Chính trên 30 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol có 17 bệnh nhân lọc máu (3 bệnh nhân HD lần đầu 4 giờ, 11 bệnh nhân CVVH vì tình trạng nặng tụt huyết áp, 3 bệnh nhân CVVH lần đầu và kết hợp HD lần sau vì suy thận cấp), tác giả đề xuất cần lọc máu sớm kéo dài hơn và ưu tiên HD trong điều trị ngộ độc cấp methanol². Tiếp đó HD kéo dài cũng được chứng minh hiệu quả trong nghiên cứu của Phạm Như Quỳnh (2016) áp dụng HD lần đầu với thời gian là 8 giờ¹⁰³. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện theo phác đồ đang áp dụng tại TTCD Bạch Mai chỉ định HD 8 giờ cho cuộc lọc đầu tiên. Khi có nồng độ methanol thời điểm vào viện, sẽ ước tính thời gian lọc máu dựa trên nồng độ methanol ban đầu này theo công thức của tác giả Hirsch¹⁰⁴ và Yousset¹⁰⁵, nếu thời gian ước tính trên 8 giờ sẽ tiếp tục lọc lần 2 tiếp theo ngay sau lần 1. Ngoài ra, cũng tiếp tục lọc cuộc 2 nếu sau lần lọc 1 nồng độ methanol > 20mg/dl.

Như vậy lọc máu tích cực trong nghiên cứu ngoài ưu tiên HD vì những ưu điểm vượt trội so với CVVH, tăng tỉ lệ lưu lượng máu và tốc độ dịch thẩm tách, kéo dài thời gian lọc, còn bao gồm cả rút ngắn thời gian giữa cuộc lọc thứ nhất và cuộc lọc tiếp theo. Điểm tích cực trong lọc máu còn thể hiện trong trường hợp bệnh nhân nguy kịch, huyết áp tụt sâu được dùng ethanol ngăn chặn methanol chuyển hóa thành acid formic và sử dụng CVVH lọc methanol.

Điều này cũng tương tự quan điểm tác giả Zakharov và cộng sự khi nghiên cứu trên 24 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol (11 bệnh nhân HD, thời gian trung bình 8 giờ, và 13 bệnh nhân CVVHD/HDF, thời gian trung bình 44 giờ), nhóm nghiên cứu khuyến cáo về thời gian lọc máu nên dựa trên nồng độ methanol máu và những bệnh nhân ngộ độc cấp methanol nghiêm trọng thì 8 giờ HD cũng đủ để loại bỏ methanol, acid formic và điều trị toan chuyển hóa⁵. Nghiên cứu này cũng ủng hộ sự hiệu quả vượt trội của phương thức HD so với CVVH về tỉ lệ loại bỏ methanol và acid formic, điều này rất quan trọng với những bệnh nhân đến muộn, ngộ độc số lượng lớn. Các thông số HD cho

bệnh nhân ngộ độc cấp methanol trong nghiên cứu của Zakharov : tốc độ dịch thẩm tách 500ml/ph, tốc độ máu dao động 180-220-250ml/ph, diện tích màng lọc đang sử dụng là 1,5-1,6m² cũng tương tự các thông số đang được áp dụng tại TCD Bệnh viện Bạch Mai.

Tác giả Nizhu nghiên cứu trên 11 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol ở Bangladesh năm 2018 cũng khẳng định HD 8 giờ, tốc độ máu 250-300ml/ph, tốc độ dịch thẩm tách 500ml/ph mang lại hiệu quả điều trị¹⁰⁶.

Năm 2007 ở một vụ dịch ngộ độc methanol ở Estonia tác giả Paasma và cộng sự nghiên cứu trên 154 bệnh nhân, trong đó 96 bệnh nhân (87%) được dùng ethanol tĩnh mạch, 71% bệnh nhân được lọc máu (71 bệnh nhân HD, 8 bệnh nhân CVVHD). Tác giả cũng áp dụng HD kéo dài với thời gian trung bình 7,3 giờ, bệnh nhân không biết nồng độ methanol sẽ được HD 8 giờ⁹⁶.

Trên cơ sở lưu lượng máu và tốc độ của dịch thẩm tách cao hơn thì loại bỏ methanol và sản phẩm chuyển hóa nhanh hơn tác giả Philippe Lachance nghiên cứu trên 55 bệnh nhân với phương thức HD hiệu suất cao: tốc độ dịch thẩm tách 750ml/ph, lưu lượng máu 350-400ml/ph, diện tích màng lọc 2,0-2,2m². Nhóm nghiên cứu đã xác định được thời gian bán thải của methanol trong khi lọc máu và đưa ra công thức ước tính thời gian lọc máu cần thiết khi có nồng độ methanol như sau:

$$\begin{aligned} \text{Thời gian lọc máu} &= 3,390 \times (\text{Ln} (M_{ci}/4)) \text{ (nữ)} \\ &= 3,534 \times (\text{Ln} (M_{ci}/4)) \text{ (nam)} \end{aligned}$$

Trong đó M_{ci} là nồng độ methanol (mmol/l) vào viện¹⁰⁷.

Tiêu chuẩn lọc máu

Theo hướng dẫn điều trị của hiệp hội các TTCD Hoa Kỳ (2002) lọc máu được chỉ định ở những trường hợp ngộ độc cấp methanol có một trong các tiêu chuẩn sau^{99, 108}:

- Toàn chuyển hóa rõ ràng (<7,30),
- Tổn thương thị giác: nhìn mờ, nhìn đôi, khám và soi đáy mắt có tổn thương,
- Dấu hiện sinh tồn diễn biến xấu mặc dù được điều trị hồi sức tích cực,

- Tổn thương thận cấp,
- Rối loạn điện giải không đáp ứng với điều trị nội khoa,
- Nồng độ methanol ≥ 50 mg/dl.

Tiêu chuẩn dừng lọc máu

Theo hướng dẫn điều trị của hiệp hội các TTCD Hoa Kỳ¹ dừng lọc máu khi:

- Methanol âm tính, hoặc
- Methanol < 25 mg/dl và hết toan hóa máu.

Khi nồng độ methanol cao, lọc máu khoảng 18-21 giờ là cần thiết^{109,110}. Bất thường về mắt có thể thoáng qua, tuy nhiên thường kéo dài nên không nên dùng làm tiêu chí để đánh giá tiếp tục lọc máu hay không⁶⁴.

Tác giả Hirsch¹⁰⁴ và Chu¹¹¹ đưa ra khuyến cáo dừng lọc máu khi:

- Nồng độ methanol máu < 16 mg/dl và pH $> 7,3$ hoặc
- Methanol máu âm tính.

Năm 2015 nhóm chuyên gia về lọc máu đã đưa ra khuyến cáo về tiêu chuẩn dừng lọc máu⁶, quan điểm này tương tự như Kraut¹¹²

- Nồng độ methanol máu < 20 mg/dl và cải thiện trên lâm sàng.

Thời gian lọc máu

Bệnh nhân với nồng độ methanol quá cao lọc máu kéo dài là cần thiết, tránh tình trạng dừng lọc máu sớm không ngăn được tổn thương thần kinh và thị giác tiếp diễn. Trong trường hợp không có nồng độ methanol thì 8 giờ HD thường được khuyến cáo⁶².

Những nghiên cứu gần đây đã thành lập công thức ước tính thời gian lọc máu để nồng độ methanol < 20 mg/dl^{104,105}

$$\text{Thời gian (giờ)} = -V \ln (5/A) / 0,06 k$$

Trong đó:

V: thể tích nước toàn cơ thể.

$$V(\text{nam}) = 2,447 - 0,09516 \times \text{tuổi} + 0,1074 \times \text{chiều cao (cm)} + 0,3362 \times \text{cân nặng (kg)}$$

$$V(\text{nữ}) = -2,097 + 0,1069 \times \text{chiều cao (cm)} + 0,2466 \times \text{cân nặng (kg)}.$$

A: Nồng độ ban đầu methanol (mmol/l).

$$\text{mmol/l} = (\text{mg/dl} : \text{Trọng lượng phân tử} / 10)$$

k: 80% độ thanh thải ure mà nhà sản xuất quy định (ml/ph) dựa vào tốc độ máu

Sử dụng Heparin trọng lượng phân tử thấp trong HD

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả an toàn, ít biến chứng của việc sử dụng chống đông Heparin trọng lượng phân tử thấp trong thận nhân tạo như sau:

Nghiên cứu của Klingel và cộng sự năm 2004 nghiên cứu sự an toàn hiệu quả của tiêm tĩnh mạch một lần enoxaparin trên 781 bệnh nhân ở 79 trung tâm lọc máu của Đức, bệnh nhân được theo dõi các thông số trên lâm sàng và xét nghiệm trong 32 tuần. Kết quả 98,3% bệnh nhân không có tác dụng phụ¹¹³.

Nghiên cứu của Lim và cộng sự: đây là phân tích gộp từ 12 nghiên cứu, 4971 bệnh nhân, so sánh nồng độ anti-Xa và nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân suy thận mạn sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp (enoxaparin, tinzaparin, dalteparin), bệnh nhân được xét nghiệm anti-Xa sau 4 giờ dùng thuốc. Tác giả cho rằng Heparin trọng lượng phân tử thấp có liên quan đến sự gia tăng về mặt thống kê nguy cơ chảy máu lớn ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/ph so với những người có độ thanh thải creatinin >30 ml/ph (5,0% so với 2,4%, 95%CI là 1,19-4,2)¹¹⁴.

1.6.2. Chất giải độc đặc hiệu trong điều trị ngộ độc cấp methanol

Cơ sở lý thuyết của việc sử dụng ethanol và fomepizole

Ethanol có ái lực với enzym ADH cao hơn so với methanol nên khi cùng tồn tại trong máu ethanol sẽ chuyển hóa trước do đó ngăn chặn chuyển hóa methanol thành sản phẩm độc là acid formic³⁶.

Fomepizole được thấy có khả năng ức chế ADH rất cao, khi methanol không được chuyển hóa thì tác dụng gây độc của acid formic sẽ không xuất hiện^{115, 116}. Nghiên cứu trên loài khỉ nồng độ fomepizole khoảng 0,8 mg/l là có khả năng ức chế hoạt động của ADH¹¹⁵.

Nếu chỉ định sớm sau khi ngộ độc, ethanol và fomepizole làm giảm hình thành các sản phẩm độc tính cũng như làm tăng thời gian bán thải của methanol, trong thời gian chờ đợi lọc máu^{22, 117}

Bảng 1.2. Thời gian bán thải của methanol khi dùng fomepizole và ethanol

Biện pháp điều trị	Thời gian bán thải methanol
Không điều trị	~ 14-32 giờ
Dùng fomepizole	~ 50 giờ
Dùng ethanol	~ 43- 96 giờ
Thẩm tách máu ngắt quãng	~ 3,5 giờ

Chỉ định sử dụng ethanol và fomepizole

Bảng 1.3. Chỉ định dùng ethanol và fomepizole^{1,118,119}

Bệnh nhân nghi ngờ hoặc chẩn đoán ngộ độc cấp methanol có một trong các tiêu chuẩn sau:

Nồng độ methanol máu > 20mg/dl hoặc
Bệnh sử gần đây có uống rượu chứa methanol và có khoảng trống ALTT > 10 mosm/kgH ₂ O hoặc
Bệnh sử hoặc lâm sàng nghi ngờ ngộ độc methanol và có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: + pH máu động mạch < 7,3 + nồng độ HCO ₃ ⁻ < 20mmol/l + Khoảng trống ALTT > 10 mosm/kgH ₂ O

1.6.2.1. Tiêu chuẩn dùng ethanol và fomepizole

Theo hướng dẫn điều trị của hiệp hội các TTCD Hoa Kỳ¹ ethanol và fomepizole được dùng đến khi:

- Methanol âm tính, hoặc
- Nồng độ methanol < 20mg/dl và pH > 7,3.

Nếu nồng độ methanol không có ngay thì khoảng trống ALTT nên về mức bình thường trước khi dùng ethanol và fomepizole

1.6.2.2. So sánh giữa ethanol và fomepizole

Về mặt lí thuyết fomepizole có nhiều ưu điểm như fomepizole ức chế cao ADH, tác dụng kéo dài, phác đồ đơn giản, dễ sử dụng, sau liều bolus dùng mỗi 12 giờ, tăng liều trong lọc máu, không cần phải theo dõi nồng độ trong máu^{118,120}. Một vài tác giả đề xuất dùng fomepizole không cần phải lọc máu nếu bệnh nhân không tổn thương thận, không tổn thương mắt, pH máu bình thường^{119,121}.

Bất lợi chủ yếu khi sử dụng fomepizole là giá thành đắt và có rất ít kinh nghiệm sử dụng, tăng liều trong lọc máu, đôi khi gây kích ứng tại chỗ, buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh, đau đầu, chóng mặt, tăng bạch cầu ưa acid^{118, 120, 121}.

Điều kiện thực tế tại Việt Nam không có fomepizole cũng như ethanol tĩnh mạch vì giá thành rất đắt, chỉ có ethanol đường uống. Khi sử dụng ethanol đường uống việc chỉnh liều rất phức tạp và không thực hiện được vì xét nghiệm gửi Viện Pháp Y Quốc gia, không có kết quả ngay. Sau liều bolus qua sonde dạ dày dùng liều duy trì mục đích đạt nồng độ 100-150mg/dl⁵⁷.

Ethanol cũng bị loại bỏ bởi lọc máu do đó cần tăng liều trong lọc máu, đây cũng là một khó khăn nữa trong điều trị. Ethanol gây thay đổi tình trạng ý thức (kích thích hoặc ức chế thần kinh trung ương), hạ đường máu (đặc biệt là trẻ em, bệnh nhân suy dinh dưỡng), suy gan, viêm tụy. Khi dùng ethanol bệnh nhân phải nhập viện vào khoa hồi sức, phải theo dõi nồng độ ethanol và đường máu thường xuyên cũng như tăng công lao động của điều dưỡng do đó tổng chi phí cũng tăng cao.

Mặc dù có nhiều nhược điểm song ethanol là chất giải độc đặc hiệu được sử dụng đầu tiên cho bệnh nhân ngộ độc methanol vì giá rẻ, sẵn có, bác sĩ có kinh nghiệm và vẫn được dùng ở một số trung tâm chống độc lớn⁵⁷.

Có thể tóm tắt việc so sánh ethanol và fomepizole theo bảng dưới⁹

Bảng 1.4. Tóm tắt một số so sánh ethanol và fomepizole

	Ethanol	Fomepizole
Tình trạng say	Có	Không
An thần	Có	Không
Hạ đường máu	Có	Không
Giá thành	Thấp	Cao
Theo dõi xét nghiệm	Có	Không
Thời gian tác dụng	Ngắn	Dài
Cạnh tranh hoặc ức chế enzym ADH	Cao	Cao hơn ethanol
Tác dụng	Không thể dự đoán	Có thể dự đoán
Kiểm soát nồng độ	Khó	Dễ
Triệu chứng tiêu hóa	Có (uống)	Không
Quá tải thể tích	Có (tĩnh mạch)	Không
Điều chỉnh liều trong lọc máu	Có	Có
Điều chỉnh liều người nghiện rượu	Có	Không
Nguồn	Dễ	Khó
Kinh nghiệm	Nhiều	Ít

1.6.2.3. Điều trị ngộ độc cấp methanol bằng ethanol

*** Sơ lược về ethanol.**

Ethanol có công thức hóa học C_2H_5OH là chất lỏng, không màu, tan nhanh trong nước, gắn rất kém với protein, có thể tích phân bố 0,6 l/kg, trọng lượng phân tử 46, trọng lượng riêng 0,7939 g/ml, đào thải qua lọc máu.

* **Hấp thu, phân bố ethanol**

Ethanol được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa, chủ yếu là ở tá tràng. Sự có mặt của thức ăn làm giảm và làm chậm sự hấp thu ethanol. Ethanol được phân bố ở tất cả những mô có nước với thể tích phân bố xấp xỉ 0,6 – 0,7 l/kg. Ethanol nhanh chóng qua rau thai và hàng rào máu não.

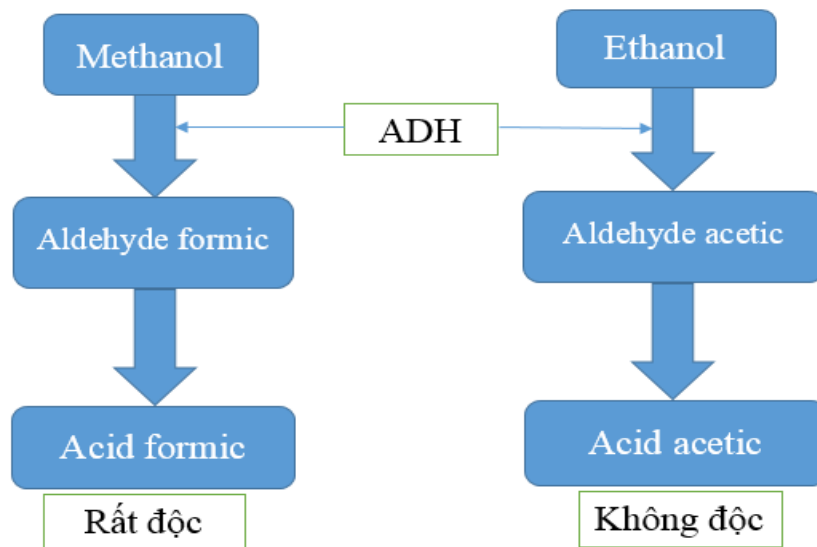
* **Chuyển hóa và thải trừ ethanol**

Trong cơ thể người gan chuyển hóa 90-98 % ethanol được hấp thu thông qua 3 hệ enzym: alcohol dehydrogenase (ADH) có vai trò chính, hệ thống oxy hóa ethanol ở microsome (MEOS), hệ catalase tham gia rất ít, trong khi đó thận và phổi đào thải một phần ethanol không qua chuyển hóa.

Đặc điểm chuyển hóa theo phản ứng động học bậc 0 (Zero-order kinetics), tức là chuyển hóa không phụ thuộc nồng độ, ngoại trừ nồng độ ethanol quá thấp (< 10-20 mg/dl) hoặc quá cao (> 200-300 mg/dl)^{122, 123}. Tốc độ thải trừ điển hình của ethanol là khoảng 15-20 mg/dl/giờ ở người khỏe mạnh, dao động trong khoảng 10-34 mg/dl/giờ¹²⁴. Tốc độ thải trừ ethanol thường cao hơn ở những người nghiện rượu so với những người không nghiện rượu vì ở ở người nghiện rượu hệ thống MEOS đặc biệt là enzym Cytochrom P450 được cảm ứng nhiều hơn nên tăng hoạt động³¹.

* **Cơ sở lí thuyết dùng ethanol trong điều trị ngộ độc cấp methanol**

Trong cơ thể ethanol được chuyển hóa tại gan tương tự methanol nhờ enzym ADH, tuy nhiên ethanol có ái lực với enzym ADH lớn gấp khoảng 7-10 lần so với methanol. Do đó nếu cùng tồn tại trong máu ethanol sẽ chuyển hóa trước, kéo dài thời gian bán thải cũng như kéo dài sự có mặt của methanol, chờ lọc máu và các biện pháp hồi sức loại bỏ methanol³³.



Hình 1.3. Cơ chế giải độc của ethanol trong ngộ độc cấp methanol³³

***Cơ sở khoa học dùng ethanol điều trị ngộ độc cấp methanol**

Tính chất giải độc của ethanol được nhận ra đầu tiên năm 1940 khi Roe quan sát thấy những bệnh nhân uống methanol lẫn cả ethanol có diễn biến lâm sàng nhẹ hơn những bệnh nhân chỉ uống methanol đơn thuần, ông gợi ý nồng độ ethanol máu khoảng 100mg/dl thì có lợi ích lâm sàng. Từ đó đến nay với nhiều tiến bộ về mặt cơ chế và lâm sàng ethanol được coi là antidote của methanol¹²⁵. Sau này đã có những nghiên cứu dùng ethanol đường tĩnh mạch cũng như đường uống điều trị ngộ độc cấp methanol mang lại những hiệu quả nhất định.

Năm 1981 tác giả Peterson CD đã dùng ethanol đường uống dung dịch 50% cho liều bolus và dung dịch 20% cho liều duy trì điều trị 5 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol có nồng độ methanol vào viện 27 mg/dl đến 425 mg/dl (trung bình 190 mg/dl), duy trì nồng độ ethanol 100-200mg/dl, theo dõi nồng độ ethanol 1 giờ/lần. Liều ethanol uống cần thiết để duy trì nồng độ trong máu được so sánh với liều ethanol dự đoán dựa trên dược động học của ethanol, ethanol được tăng dựa theo kinh nghiệm cho đến khi đạt nồng độ mong muốn, tác giả khuyến cáo liều ethanol đường uống nên cá nhân hóa dựa theo nồng độ ethanol đo được³³.

Tác giả Roy đánh giá tác dụng phụ của ethanol khi điều trị cho 60 bệnh nhân nhi ngộ độc cấp methanol tại 2 trung tâm nhi khoa lớn ở Canada. Nhóm bệnh nhi này tuổi trung bình 24 tháng, nồng độ methanol trung bình là 13,3mg/dl (0-280mg/dl), 29 bệnh nhi được dùng ethanol đường uống, 21 bệnh nhi dùng ethanol tĩnh mạch, thời gian dùng ethanol trung bình là 16 giờ (1,5-72 giờ). Có 50/60 bệnh nhi được đo đường máu không có bệnh nhi nào đường máu <2,78mmol/l, có 6/60 bệnh nhi có biểu hiện buồn ngủ sau dùng ethanol nhưng không hôn mê và không phải đặt nội khí quản. Không có bệnh nhi nào bị hạ thân nhiệt, nhiễm độc gan hay viêm tắc tĩnh mạch. Tác giả đưa ra khuyến cáo mặc dù nồng độ ethanol trong máu dao động nhưng không có bệnh nhi nào tử vong và tác dụng phụ của ethanol không nhiều khi bệnh nhân được theo dõi cẩn thận ¹²⁶.

Wedge và cộng sự đánh giá độ an toàn của ethanol đường tĩnh mạch điều trị 49 bệnh nhân ngộ độc methanol và ethylenglycol, 45 bệnh nhân HD và tất cả đều được dùng ethanol tĩnh mạch 10%, có 45 bệnh nhân (92%) gặp tác dụng phụ, trong đó 35 bệnh nhân (71%) kích thích phải dùng an thần, 16 bệnh nhân (33%) nhịp tim nhanh > 100 lần/phút, 11 bệnh nhân (22%) nôn, 10 bệnh nhân (20%) suy giảm ý thức phải đặt nội khí quản, 9 bệnh nhân (18%) có biểu hiện hạ huyết áp, 3 bệnh nhân (6%) co giật, 5 bệnh nhân (10%) viêm tĩnh mạch, không có bệnh nhân nào hạ đường máu. Mỗi bệnh nhân được làm xét nghiệm ethanol trung bình là 6 lần, có tổng 371 mẫu xét nghiệm trong đó 102 mẫu (27%) đạt liều ethanol trong phạm vi 100-150mg/dl, 93 mẫu (25%) trên ngưỡng 150mg/dl, 176 mẫu (25%) dưới ngưỡng 100mg/dl. Nồng độ ethanol không đạt do chính liều không phù hợp là 159 mẫu (59%). Các tác giả cho rằng dùng ethanol khó chuẩn liều và có nhiều tác dụng phụ¹²⁷.

Ở vụ ngộ độc methanol ở Estonia năm 2005, Paasma và cộng sự thấy rằng trong tổng số 111 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol được điều trị bằng ethanol tĩnh mạch (87%), thẩm tách máu (71%), bicarbonat (85%), 72 bệnh nhân tỉnh khi nhập viện được dùng ethanol có 29 bệnh nhân (40%) trở nên

hôn mê trong vòng 1 giờ sau liều bolus ethanol, 2 bệnh nhân suy hô hấp phải thông khí nhân tạo⁹⁶.

Tác giả Zakharov nghiên cứu trên 121 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol trong vụ ngộ độc tại cộng hòa Séc năm 2012, do lượng fomepizole hạn chế nên ethanol được dùng thường xuyên hơn (n=70 so với n= 21), các điều trị khác tương tự tác giả khẳng định không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa 2 nhóm (p= 0,39)¹⁰.

*** Liều lượng và cách dùng ethanol**

Để có tác dụng với enzyme ADH nồng độ ethanol duy trì được ở liều khuyến cáo khoảng 100-150 mg/dl¹²⁸. Hiện nay chưa có dữ liệu nồng độ ethanol nhỏ nhất có thể ngăn chặn được chuyển hóa methanol. Tuy nhiên theo kinh nghiệm lâm sàng nồng độ ethanol < 100 mg/dl là không có hiệu quả¹²⁹, mô tả loạt ca lâm sàng cho thấy chuyển hóa từ methanol thành format xảy ra khi nồng độ ethanol xuống dưới 100 mg/dl trong suốt quá trình điều trị ngộ độc methanol¹³⁰. Ở nghiên cứu 46 bệnh nhân ngộ độc methanol ở nhà tù bang Michigan thì thấy rằng có thể dùng truyền ethanol khi nồng độ methanol < 20-30mg/dl⁶⁴. Có những trường hợp bệnh nhân khi nồng độ methanol dưới 20 mg/dl nhưng vẫn có toan chuyển hóa có thể do formate hoặc trong bệnh cảnh bệnh nhân ngộ độc nặng, suy đa tạng.

Về cách tính liều ethanol có nhiều tác giả đưa ra liều lượng và cách tính khác nhau tuy nhiên sự khác biệt không nhiều

Năm 1981 tác giả Peterson CD đưa ra khuyến cáo liều ethanol đường uống liều bolus 0,6-0,8g/kg, liều duy trì trong lọc máu là 250-350 mg/kg/giờ và liều 110-130 mg/kg/giờ không lọc máu, liều cụ thể phải cá thể hóa dựa trên nồng độ ethanol đo được. Dựa trên công thức tính liều ethanol ước tính để ethanol máu từ 100-200mg/dl, chỉnh liều ethanol theo kinh nghiệm³³:

$$K_0 = (V_{\max})(C_{ss}) / (K_m + C_{ss})$$

$$K_D = K_0 + (D)(C_{ss})$$

K_0 : nồng độ ethanol dự đoán

K_D : nồng độ ethanol ước tính trong lọc máu

C_{ss} : Nồng độ ethanol mong muốn

V_{max} : tốc độ thải trừ ethanol (124mg/kg/giờ, trung bình 75-175 mg/kg/giờ)

K_m : hệ số Michaelis-Menten (13,8 mg/dl)

D: độ thẩm tách ethanol

Năm 2002 trung tâm chống độc Mỹ đưa ra khuyến cáo liều ethanol trong ngộ độc cấp methanol, quan điểm này cũng đồng thuận với một số tác giả khác, cụ thể ở bảng 1.7^{1,117,128,131}.

Bảng 1.5. Liều dùng ethanol

	Ethanol tuyệt đối	Dung dịch uống 43%	Dung dịch truyền 10%	Dung dịch uống 20% (tương đương)
Liều ban đầu	600mg/kg	1,8ml/kg	7,6ml/kg	3,8 ml/kg
Liều duy trì ở người không nghiện rượu	66mg/kg/giờ	0,2ml/kg/giờ	0,83ml/kg/giờ	0,42ml/kg/giờ
Liều duy trì ở người nghiện rượu	154mg/kg/giờ	0,46ml/kg/giờ	1,96ml/kg/giờ	0,98ml/kg/giờ
Liều duy trì khi lọc máu ở người không nghiện rượu	169 mg/kg/giờ	0,5ml/kg/giờ	2,13ml/kg/giờ	1,07 ml/kg/giờ
Liều duy trì lọc máu ở người nghiện rượu	257mg/kg/giờ	0,77ml/kg/giờ	3,26ml/kg/giờ	1,63ml/kg/giờ

Bảng liều lượng này chi tiết cho từng đối tượng và loại dung dịch ethanol cũng như đường dùng, tuy nhiên tốc độ duy trì khó nhớ, khó khăn trong việc tính toán trên lâm sàng.

Năm 2015 tác giả Martin- Amat và cộng sự đề xuất liều ethanol giản hóa dùng trong ngộ độc methanol theo nghiên cứu của McCoy như sau và cũng được nhiều nước trên thế giới áp dụng.

Bảng 1.6. Liều ethanol giản hóa trong điều trị ngộ độc cấp methanol¹²⁸

Liều lượng	Dung dịch truyền TM 5%	Dung dịch truyền TM 10%	Dung dịch uống 20%
Liều ban đầu	15(ml/kg)	7,5(ml/kg)	4(ml/kg)
Liều duy trì ở người không nghiện rượu	2 – 4(ml/kg/giờ)	1 – 2(ml/kg/giờ)	0,5(ml/kg/giờ)
Liều duy trì ở người nghiện rượu	4 – 8(ml/kg/giờ)	2 – 4(ml/kg/giờ)	1(ml/kg/giờ)
Liều duy trì khi lọc máu ở người không nghiện rượu	4 – 7(ml/kg/giờ)	2 – 3,5(ml/kg/giờ)	1(ml/kg/giờ)
Liều duy trì lọc máu ở người nghiện rượu	6 – 10(ml/kg/giờ)	3 – 5(ml/kg/giờ)	2(ml/kg/giờ)

Trong nghiên cứu của chúng tôi dùng ethanol đường uống 20% theo phác đồ này vì đơn giản, dễ áp dụng.

*** Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ ethanol máu**

Phân phối ethanol trong cơ thể

Nồng độ ethanol trong mô phụ thuộc vào hàm lượng nước tương đối của mô đó. Cùng một lượng ethanol uống vào như nhau trên một đơn vị trọng lượng cơ thể có thể tạo ra nồng độ ethanol trong máu khác nhau ở mỗi người do tỉ lệ chất béo và nước trong cơ thể mỗi người khác nhau. Nữ giới sẽ có nồng độ ethanol trong máu cao hơn nam giới khi uống một lượng như nhau vì nữ giới do tỉ lệ mỡ cao hơn nam giới nên tỉ lệ phân bố rượu thấp hơn^{132,133}.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu ethanol

Ethanol khi vào dạ dày và được chuyển xuống tá tràng, hỗng tràng rất nhanh và hấp thu chủ yếu tại đó, do đó dạ dày rỗng là một yếu tố quan trọng quyết định tốc độ hấp thu ethanol.

Ethanol vượt qua màng sinh học bằng cách khuếch tán thụ động, do đó nồng độ ethanol càng cao thì sự hấp thu càng nhanh.

Ethanol gây kích thích niêm mạc tiêu hóa, nồng độ cao có thể gây ăn mòn, xuất huyết và gây liệt cơ trơn đường tiêu hóa dẫn đến giảm hấp thu.

Nồng độ ethanol trong máu cao hơn nếu uống một liều duy nhất thay vì uống nhiều liều nhỏ.

Thức ăn sẽ làm giảm hấp thu của ethanol, các chất béo, carbohydrate hoặc protein đều có hiệu quả như nhau trong việc làm chậm quá trình làm rỗng dạ dày¹³⁴.

Chuyển hóa ethanol trong cơ thể

Các enzym chủ yếu trong quá trình oxy hóa ethanol tại gan là alcoholdehydrogenase và ở mức độ thấp hơn phụ thuộc cytochrom P450, catalase, . Tổn thương gan làm giảm tốc độ oxy hóa ethanol và ethanol không ảnh hưởng bởi các hormon (insulin, glucagon, leptin, catecholamine, hormon tuyến giáp) trong quá trình đào thải ra khỏi cơ thể¹³⁵. Tốc độ chuyển hóa ethanol không phụ thuộc nồng độ, theo phản ứng động học bậc 0, ngoại trừ nồng độ quá cao (>200-300mg/dl) hoặc quá thấp (<10-20mg/dl)¹³⁶.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến đào thải ethanol trong máu

Giới tính: nữ giới có tốc độ đào thải ethanol nhanh hơn vì nữ giới có trọng lượng cơ thể nhỏ hơn¹³⁴.

- Tuổi: Trẻ em có hệ enzym ADH chưa hoàn thiện và người già do khối lượng gan và lượng nước trong cơ thể giảm nên có tốc độ đào thải ethanol kém hơn.

- chủng tộc: Tốc độ đào thải ethanol ở người Mỹ bản địa tăng hơn người da trắng, người Trung Quốc như người da trắng, có thể do sự khác nhau về khối lượng gan^{137,138}.

- Thức ăn: Chuyển hóa rượu ở người được ăn no cao hơn khi nhịn đói vì nồng độ enzym ADH cao hơn, thức ăn cũng làm tăng lưu lượng máu đến gan. Đường fructose làm tăng chuyển hóa ethanol bằng cách cung cấp chất nền giúp chuyển NADH thành NAD⁺, giúp tăng cường hấp thu oxy của ty lạp thể¹³⁹.

- Nhịp điệu sinh học: Tốc độ đào thải rượu thay đổi theo thời gian trong ngày, tăng nhiều vào cuối ngày có thể do liên quan đến nhiệt độ cơ thể.

- Tập thể dục: tăng tốc độ đào thải rượu có thể do liên quan nhiệt độ cơ thể và tăng giải phóng catecholamin

- Nghiện rượu: uống rượu làm tăng chuyển hóa ethanol do enzym ADH tăng độ nhạy, bệnh gan làm giảm tốc độ đào thải ethanol

- Thuốc: Các thuốc gây ức chế enzym ADH (pyrazole, isobutyramide) hoặc cạnh tranh với ethanol để giành ADH (methanol, ethyleneglycol) hoặc ức chế chuỗi hô hấp của ty thể sẽ làm giảm tốc độ đào thải ethanol.

*** Một số tác dụng không mong muốn của ethanol**

Tác dụng trên thần kinh trung ương:

Ethanol gây ra các ảnh hưởng lên hệ thống thần kinh trung ương từ buồn ngủ nhẹ hoặc hưng phấn đến hôn mê và ức chế hô hấp.

** Tác dụng trên tiêu hóa:*

- Tăng enzym transaminase: biểu hiện tăng AST, ALT có thể gặp khi điều trị bằng ethanol đặc biệt những bệnh nhân viêm gan virus, xơ gan.

- Viêm niêm mạc dạ dày: biểu hiện bằng đầy bụng, đau bụng thượng vị, ợ hơi, ợ chua, vấn đề này gây giảm hấp thu ethanol vào máu.

- Xuất huyết tiêu hóa: chảy máu dạ dày, tá tràng tuy nhiên ít gặp.

- Viêm tụy cấp: là biến chứng nặng nề song ít gặp.

** Một số tác dụng không mong muốn khác:*

- Ethanol có thể gây hạ đường huyết, đặc biệt ở trẻ em và những bệnh nhân suy dinh dưỡng. Lister và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu hồi cứu trên 27 trường hợp ngộ độc alcohol được điều trị bằng ethanol và lọc máu tại một bệnh viện ở Ottawa. Mặc dù tác giả kết luận rằng ethanol là chất giải độc an toàn và hiệu quả nhưng chỉ đo độ an toàn trong những bệnh nhân này là hạ đường máu¹⁴⁰.

- Rối loạn điện giải: có thể gặp hạ natri và kali máu, cơ chế chưa rõ ràng.

Bảng 1.7. Triệu chứng ngộ độc ethanol theo nồng độ¹⁴¹

Nồng độ ethanol	Triệu chứng
<50mg/dl	Nói nhiều, cảm giác hạnh phúc
50-150mg/dl	Lời nói, cảm xúc, vận động chậm chạp Suy giảm thị lực nhẹ
150-300mg/dl	Nhìn mờ, mất nhận thức và cảm giác, không phối hợp, thời gian phản ứng chậm
300-500mg/dl	Nhìn mờ hoặc nhìn đôi, có thể hôn mê, hạ nhiệt độ, hạ đường máu, co giật
≥ 500 mg/dl	Hôn mê, suy hô hấp, giảm phản xạ, hạ huyết áp, hạ đường máu, tử vong do suy hô hấp, suy tuần hoàn, hoặc do sặc phổi

1.7. Một số nghiên cứu về ngộ độc cấp methanol trên thế giới và Việt Nam

Một số nghiên cứu trên thế giới

Tác giả Hodva nghiên cứu trong 2 năm (2002-2004) tại Na Uy có 59 bệnh nhân, nhập viện 51, tử vong trước viện 8, các triệu chứng thường gặp rối loạn thị giác 55%, khó thở 41%, các rối loạn tiêu hóa 43%, hôn mê 24%, đau ngực 12%, nồng độ methanol trung bình là 80mg/dl, pH trung bình 7,2. Bệnh nhân đều được điều trị bằng bicarbonat, fomepizole (71%) và thẩm tách máu (73%), tỉ lệ tử vong 18%, di chứng não và mắt 10%. Một số yếu tố liên quan đến tử vong: suy hô hấp, hôn mê, toan chuyển hóa pH < 6,9⁷.

Một nghiên cứu khác của tác giả Massoumi và cộng sự (200-2009) trên 51 bệnh nhân với các triệu chứng thường gặp rối loạn ý thức 39,2%, rối loạn tiêu hóa 70,6%, rối loạn thị giác 41,2%, thời gian đến viện trước 24 giờ là 23,5%, thời gian từ khi uống methanol đến khi được lọc máu khoảng 10 giờ, pH trung bình 7,15, 98% bệnh nhân được thẩm tách máu, 39% bệnh nhân được thẩm tách máu lần 2. Kết quả tử vong 7,9%, sống có di chứng 29,4%, sống không di chứng 62,7%¹⁴².

Tại Estonia tác giả Pasma và cộng sự nghiên cứu trên 154 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol, tỉ lệ tử vong chung là 68/154 bệnh nhân (44%), có 43/154 bệnh nhân tử vong trước viện (27,9%), tử vong tại viện 25/ 111 bệnh nhân (23%), sống có di chứng (mắt, não, thận, gan) 20/111 bệnh nhân (18%), sống không di chứng 66/111 bệnh nhân (60%). Một số triệu chứng thường gặp rối loạn tiêu hóa (49%), rối loạn thị giác (37%), khó thở (20%). Có 85% bệnh nhân được truyền kiềm, 87% dùng ethanol, 71% lọc máu, 63% thở máy. Một số yếu tố liên quan đến tử vong. pH máu và nồng độ methanol là 2 yếu tố tiên lượng liên quan tử vong⁹⁶.

Tại Iran trong vòng 1 năm (2009-2010) có 46 bệnh nhân ngộ độc methanol được điều trị bằng lọc máu ngắt quãng và bicarbonat, không sử dụng fomepizole, tỉ lệ tử vong 11%¹².

Tác giả Sattar nghiên cứu trong 4 năm tại Karachi của Pakistan có tổng số 188 bệnh nhân, triệu chứng lúc nhập viện khó thở 44,36%, hôn mê 33,08%, co giật 22,56%, tỉ lệ tử vong rất cao 38,83%, di chứng 35,64%¹³.

Ở Đài Loan tác giả Lee và cộng sự báo cáo trong 9 năm (2000-2008) có 32 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol trong đó hạ thân nhiệt (50%), hạ huyết áp (15,6%), suy thận (59,4%), suy hô hấp (50%), rối loạn ý thức (GCS $10,5 \pm 5,4$). Có 59,4% điều trị bằng ethanol, 58,1% lọc máu ngắt quãng, tỉ lệ tử vong 34,4%, di chứng 46,9%. Một số yếu tố liên quan tử vong là GCS, hạ thân nhiệt, suy thận¹⁴.

Một nghiên cứu của tác giả Zakharov và cộng sự so sánh hiệu quả fomepizole so với ethanol trong điều trị ngộ độc methanol trên 100 bệnh nhân. Những bệnh nhân này được điều trị giống nhau ngoại trừ thuốc giải độc đặc hiệu. Trong đó có 25 bệnh nhân dùng fomepizole và 68 bệnh nhân dùng ethanol 10% tĩnh mạch, 7 bệnh nhân không dùng loại thuốc giải độc đặc hiệu nào. Những bệnh nhân này có các điều trị khác tương tự nhau, chỉ khác nhau thuốc giải độc đặc hiệu và đánh giá hiệu quả dựa trên kết cục tử vong,

di chứng. Nhóm điều trị bằng fomepizole (tử vong 6 bệnh nhân, di chứng 10 bệnh nhân, khỏi 9 bệnh nhân), nhóm điều trị bằng ethanol (tử vong 5 bệnh nhân, di chứng 10 bệnh nhân, khỏi 10 bệnh nhân), với $p < 0,705$. Nhóm nghiên cứu đưa ra kết luận: mặc dù ethanol thường liên quan đến biến chứng nhiều hơn nhưng theo nghiên cứu này không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa sử dụng ethanol và fomepizole¹⁴³

Năm 2012 tác giả Beatty và cộng sự đưa ra một báo cáo hệ thống hơn về việc dùng ethanol và fomepizole trong ngộ độc rượu dựa trên số liệu của các nghiên cứu. Báo cáo này dựa trên 145 nghiên cứu, có 897 bệnh nhân, trong đó 720 bệnh nhân (80,3%) điều trị bằng ethanol (505 ngộ độc methanol, 215 ngộ độc ethylenglycol), 146 bệnh nhân điều trị bằng fomepizole (81 ngộ độc methanol, 65 ngộ độc ethylenglycol), 33 bệnh nhân (3,7%) được điều trị cả 2 loại thuốc giải độc (18 ngộ độc methanol, 15 ngộ độc ethylenglycol). Đối với bệnh nhân điều trị bằng ethanol tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân ngộ độc methanol là 21,8%, ngộ độc ethylenglycol là 18,1%. Đối với bệnh nhân điều trị bằng fomepizole tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân ngộ độc methanol là 17,1%, ngộ độc ethylenglycol là 4,1%. %). Trong nhóm bệnh nhân ngộ độc methanol suy giảm thị lực 18,2% ở nhóm điều trị bằng ethanol, 18,1% ở nhóm điều trị bằng fomepizole, 23,1% ở nhóm điều trị bằng 2 loại. Tác dụng phụ được báo cáo rất ít ở những bệnh nhân được điều trị bằng ethanol hoặc fomepizole. Hạ đường máu 2/897 bệnh nhân (0,2%) ở nhóm điều trị bằng cả 2 antidotes. Viêm phổi 8/897 bệnh nhân (0,9%) ở nhóm điều trị bằng ethanol, viêm tụy 7/897 bệnh nhân (0,8%) ở nhóm điều trị bằng ethanol, co giật 7/897 bệnh nhân (trong đó 4/720 bệnh nhân, 0,6% điều trị bằng ethanol, 3/146 bệnh nhân, 2% điều trị bằng fomepizole). Các chuyên gia cho rằng chưa thể đưa ra một kết luận cụ thể về việc sử dụng thuốc giải độc nào, cần nghiên cứu sâu hơn nữa. Bác sĩ lâm sàng cần dựa vào điều kiện thực tế có sẵn loại thuốc giải độc nào, tình trạng bệnh nhân, chi phí cũng như hiệu quả để lựa chọn thuốc giải độc cho phù hợp¹⁴⁴.

Một nghiên cứu về lọc máu trong điều trị ngộ độc cấp methanol tại một trung tâm thận của Ấn độ của tác giả Kute và cộng sự năm 2012 trên 91 bệnh nhân. Lọc máu phương thức thẩm tách máu, tốc độ máu 250-350 ml/phút, tốc độ dịch lọc 500ml/phút, diện tích màng lọc $\geq 1,5 \text{ m}^2$, thời gian lọc máu 4-6 giờ. Tỷ lệ tử vong có liên quan đến toan chuyển hóa $\text{pH} \leq 6,9$, thở máy, hôn mê ($p < 0,001$)⁹².

Nghiên cứu về phương thức lọc máu gần đây năm 2014 tác giả Zakharov và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu so sánh hiệu quả thẩm tách máu ngắt quãng so với lọc máu liên tục trong điều trị ngộ độc cấp methanol. Trong đó 11 bệnh nhân điều trị bằng thẩm tách máu ngắt quãng, 13 bệnh nhân điều trị bằng thẩm tách máu tĩnh mạch- tĩnh mạch liên tục/ siêu lọc kết hợp thẩm tách máu. Nghiên cứu cho thấy sự vượt trội của phương thức thẩm tách máu ngắt quãng (thời gian bán thải methanol $(3,7 \pm 1,4 \text{ giờ})$ và format $(1,6 \pm 0,4 \text{ giờ})$) so với lọc máu liên tục (thời gian bán thải methanol $(8,1 \pm 1,2 \text{ giờ})$ và format $(3,6 \pm 1,0 \text{ giờ})$)⁵.

Một số nghiên cứu tại Việt Nam

Nước ta do tập quán uống rượu tự pha chế, nấu rượu lậu, sử dụng rượu không rõ nguồn gốc, các chế phẩm còn sót khuẩn giả là những yếu tố tiềm ẩn liên quan đến ngộ độc methanol. Trong 20 năm qua khoa Cấp Cứu A9 đã tiếp nhận rất nhiều bệnh nhân ngộ độc cấp methanol, tuy nhiên đến năm 2008 khi có sự phối hợp giữa TTCD Bệnh viện Bạch Mai với viện Pháp Y Quốc Gia trong việc định lượng methanol thì việc chẩn đoán và điều trị bệnh nhân ngộ độc cấp methanol được báo cáo rõ ràng hơn. Ngoài ra các địa bàn khác trên cả nước ngộ độc cấp methanol thường xảy ra rải rác khắp nơi, các vụ ngộ độc tập thể nhưng chưa có thống kê cụ thể và chưa có các nghiên cứu một cách hệ thống.

Tác giả Nguyễn Đàm Chính nghiên cứu từ 2010-2013 trên 30 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol điều trị tại TTCD Bệnh viện Bạch Mai, bệnh nhân

được lọc máu, truyền kiềm, không dùng ethanol, nồng độ methanol trung bình 50,5mg/dl (nhỏ nhất 3mg/dl, lớn nhất 157mg/dl). Trong nghiên cứu này có 17 bệnh nhân phải lọc máu (3 bệnh nhân HD, 11 bệnh nhân CVVH, 3 bệnh nhân HD + CVVH). Thời gian 1 cuộc HD là 4 giờ, tốc độ máu 200-220ml/ph). Thời gian CVVH trung bình 20 giờ, tốc độ máu 80ml/ph). Tỷ lệ tử vong trong nhóm bệnh nhân nặng phải lọc máu là 41,2%².

Tiếp sau đó tác giả Phạm Như Quỳnh (2016) nghiên cứu về hiệu quả phương thức HD kéo dài 8 giờ trên 37 bệnh nhân cho thấy cải thiện hiệu quả điều trị, giảm tỷ lệ tử vong 35%¹⁴⁵.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán ngộ độc cấp methanol điều trị tại Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11/2016 đến tháng 10/2019 theo tiêu chuẩn của tác giả Lee ¹⁴:

- Bệnh sử/lâm sàng nghi ngờ ngộ độc methanol.
- Xét nghiệm có methanol trong máu.
- Đủ tiêu chuẩn lọc máu và dùng ethanol đường uống.

Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol sẽ được lọc máu khi có một trong các tiêu chuẩn sau (theo hướng dẫn điều trị của Hiệp hội các Trung tâm Chống độc Hoa Kỳ¹):

- + Toan chuyển hóa (pH < 7,30).
- + Tổn thương thị giác: nhìn mờ, khám và soi đáy mắt có tổn thương.
- + Dấu hiệu sinh tồn diễn biến xấu mặc dù được điều trị hồi sức tích cực.
- + Tổn thương thận cấp.
- + Rối loạn điện giải không đáp ứng với điều trị nội khoa.
- + Nồng độ methanol \geq 50 mg/dl.

Bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã xác định ngộ độc cấp methanol được chỉ định dùng ethanol 20% đường uống khi có một trong các tiêu chuẩn sau (theo hướng dẫn điều trị của Hiệp hội các Trung tâm Chống độc Hoa Kỳ¹):

- + Nồng độ methanol máu > 20mg/dl.
- + Tiền sử gần đây có uống rượu chứa methanol và có khoảng trống áp lực thẩm thấu > 10 mOsm/kg H₂O.

+ Tiền sử lâm sàng nghi ngờ ngộ độc methanol và có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- pH máu động mạch <7,3.
- Nồng độ $\text{HCO}_3^- < 20\text{mmol/l}$.
- Khoảng trống ALTT > 10 mosm/kg H_2O .

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Ngộ độc phối hợp với chất khác (thuốc ngủ, hóa chất trừ sâu, diệt cỏ...).
- Bệnh phối hợp nặng: sốc nhiễm khuẩn, viêm tụy cấp, xuất huyết tiêu hóa.
- Tiền sử bệnh có di chứng thần kinh trung ương, bệnh mắt.
- Tuổi < 16.
- Bệnh nhân và gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: TTCD Bệnh viện Bạch Mai
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 11 năm 2016 đến tháng 10 năm 2019

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, đánh giá trước – sau điều trị. Lọc máu và dùng thuốc giải độc đặc hiệu là điều trị then chốt trong ngộ độc cấp methanol, để đảm bảo tuân thủ đạo đức nghiên cứu, chúng tôi không chọn nhóm đối chứng.

2.2.3. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc kiểm định sự khác nhau giữa hai tỷ lệ đối với nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng:

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu

P_1 : tỷ lệ tử vong chung do ngộ độc methanol ở nhóm có điều trị

P_2 : tỷ lệ tử vong chung do ngộ độc methanol ở nhóm không điều trị

$$P = 1/2 (P_1 + P_2)$$

α là mức ý nghĩa thống kê lựa chọn bằng 0,05, tương ứng với độ tin cậy 95%

β là xác suất xảy ra sai lầm loại II, lựa chọn $\beta = 0,1$

Z : Hệ số tin cậy. Theo α và β đã chọn, có $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ và $Z_{1-\beta} = 1,28$

Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu sử dụng;

P_1 : Tỷ lệ tử vong do ngộ độc methanol ở nhóm có điều trị trong nghiên cứu của tác giả Brahmi năm 2007⁸⁴ là 44%, $P_1 = 0,44$.

P_2 : Tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân ngộ độc methanol không điều trị trong nghiên cứu của tác giả Doren năm 1999¹⁴⁶ là 80%. $P_2 = 0,8$.

$P = 0,62$. Thay vào công thức tính được cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 37 bệnh nhân. Thực tế, nghiên cứu đã lựa chọn được 89 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Bệnh án nghiên cứu: hỏi bệnh, khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng (phụ lục 1).

- Mẫu phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu (phụ lục 2).

- Máy lọc máu Fresenius (4008S, Fresenius Medical Care AG, KgaA, Đức), màng lọc Rexeed-13L.

- Máy lọc máu liên tục Prismaflex của Thụy Điển, màng lọc M100.

- Dung dịch ethanol 20% do Công ty cổ phần bia rượu Viger sản xuất theo đặt hàng của TTCĐ, được kiểm định thành phần, nồng độ tại khoa Hóa Pháp, viện Giám định Pháp Y Quốc Gia.

- Định lượng methanol và ethanol trong máu được lấy mẫu gửi khoa Hóa pháp, viện Giám định pháp Y thực hiện xét nghiệm bằng phương pháp sắc kí khí (GS). Sử dụng máy ủ mẫu GC 6890 N và máy phân tích mẫu ATG1888.

- Máy đo ALTT máu: máy Loser của Đức (TTCĐ).

- Máy xét nghiệm huyết học, đông máu tại khoa huyết học BV Bạch Mai.

- Máy xét nghiệm sinh hóa tại khoa sinh hóa BV Bạch Mai.

- Máy xét nghiệm khí máu GEM 3000 tại TTCĐ BV Bạch Mai.

- Máy chụp CT Scanner Somatom Spirit Siemen, máy chụp MRI Magnetom Avanto Siemens, máy chụp XQ tại Trung tâm Điện quang BV Bạch Mai.

- Máy điện tim, máy XQ tại giường của TTCĐ BV Bạch Mai.

- Các phương tiện khác tại TTCĐ: máy thở các loại, monitor theo dõi, máy truyền dịch, bơm tiêm điện, ống thông dạ dày, catheter tĩnh mạch trung tâm, artline động mạch, các loại dịch truyền, thuốc, bơm tiêm, bình nhựa có chia ml đo ethanol...

2.2.5. Tiến hành nghiên cứu

Lựa chọn tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, điều trị bằng lọc máu tích cực và ethanol 20% đường uống theo phác đồ cũng như các biện pháp điều trị khác. Đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên cải thiện trên lâm sàng (giảm tỉ lệ tử vong và di chứng, giảm độ nặng PSS, tình trạng suy đa tạng, cải thiện các triệu chứng về ý thức, tình trạng hô hấp), cải thiện các chỉ số trên xét nghiệm (cải thiện toan chuyển hóa, giảm khoảng trống anion, giảm khoảng trống áp lực thẩm thấu, giảm tình trạng tổn thương thận cấp, hiệu quả đạt nồng độ ethanol mong muốn).

2.2.5.1. Khám lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng

- Khám lâm sàng: Bệnh nhân được khai thác tiền sử, bệnh sử, khám đánh giá biểu hiện toan, tình trạng hô hấp, tuần hoàn, thần kinh trung ương, kích thước

đồng tử, phản xạ ánh sáng, khám mắt, triệu chứng tiêu hóa, tiết niệu, đánh giá mức độ nặng theo điểm PSS, suy đa tạng bằng thang điểm SOFA.

- Cận lâm sàng: Bệnh nhân được làm các xét nghiệm:

+ Xét nghiệm nồng độ ethanol, methanol máu (gửi khoa Hóa pháp, viện Pháp Y Quốc Gia).

+ Xét nghiệm khí máu động mạch.

+ Xét nghiệm ALTT máu.

+ Xét nghiệm sinh hóa máu: ure, creatinin, glucose, điện giải đồ, SGOT, SGPT, CK, CK-MB, amylase.

+ Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, đông máu cơ bản.

+ Xét nghiệm độc chất nước tiểu để loại trừ các ngộ độc đồng thời.

+ Làm điện tim tại giường.

+ CT/MRI sọ não.

+ X quang tim phổi.

2.2.5.2. Phác đồ điều trị lọc máu tích cực và ethanol đường uống

- **Chỉ định lọc máu:**

Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol có một trong các tiêu chuẩn sau sẽ được áp dụng phác đồ lọc máu (theo hướng dẫn điều trị của Hiệp hội các Trung tâm Chống độc Hoa Kỳ)¹:

+ Toan chuyển hóa ($\text{pH} < 7,30$).

+ Tổn thương thị giác: nhìn mờ, khám và soi đáy mắt có tổn thương.

+ Dấu hiệu sinh tồn diễn biến xấu mặc dù được điều trị hồi sức tích cực.

+ Tổn thương thận cấp.

+ Rối loạn điện giải không đáp ứng với điều trị nội khoa.

+ Nồng độ methanol ≥ 50 mg/dl.

- **Chỉ định dùng ethanol 20%:**

Bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán ngộ độc cấp methanol được chỉ định

dùng ethanol 20% đường uống khi có một trong các tiêu chuẩn sau (theo hướng dẫn điều trị của Hiệp hội các Trung tâm Chống độc Hoa Kỳ¹):

- + Nồng độ methanol máu > 20mg/dl
- + Tiền sử gần đây có uống rượu chứa methanol và có khoảng trống áp lực thẩm thấu > 10 mOsm/kg H₂O

- + Tiền sử lâm sàng nghi ngờ ngộ độc methanol và có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- pH máu động mạch < 7,3.
- Nồng độ HCO₃⁻ < 20mmol/l.
- Khoảng trống ALTT > 10 mosm/kg H₂O

- Phương thức lọc máu:

- + Máy lọc máu Fresenius, màng lọc Rexeed-13L, kích thước màng lọc 1,3m².

- + Tốc độ dịch thẩm tách 500ml/ph.

- + Tốc độ máu 200ml/ph- 220ml/ph.

- + Nhiệt độ 37⁰ C.

- + Cài đặt thời gian HD lần 1 là 8 giờ. Khi có kết quả nồng độ methanol lúc vào viện sẽ ước tính thời gian HD, nếu thời gian HD > 8 giờ bệnh nhân sẽ được lọc tiếp lần 2. Nếu thời gian HD < 8 giờ sẽ dừng lọc theo thời gian ước tính.

- + Thời gian lọc máu ước tính theo tác giả Hirsch¹⁰⁴ và Yuossef¹⁰⁵:

$$\text{Thời gian (giờ)} = -V \ln (5/A) / 0,06 k$$

Trong đó:

V: thể tích nước toàn cơ thể.

A: Nồng độ ban đầu methanol (mmol/l), mmol/l= (mg/dl: TLPT/10).

k: 80% độ thanh thải ure mà nhà sản xuất quy định (ml/ph) dựa vào tốc độ máu.

V (nam) = 2,447 - 0,09516 x tuổi + 0,1074 x chiều cao (cm) + 0,3362 x cân nặng (kg).

V (nữ) = -2,097 + 0,1069 x chiều cao (cm) + 0,2466 x cân nặng (kg).

- Dùng lọc máu (theo Roberts và Kraut): khi methanol âm tính hoặc nồng độ methanol < 20mg/dl và cải thiện triệu chứng trên lâm sàng^{6, 112}.

- Trường hợp bệnh nhân quá nặng, toan chuyển hóa nặng, huyết áp thấp mặc dù đã điều chỉnh cân bằng dịch và dùng thuốc vận mạch liều cao thì bệnh nhân sẽ được CVVH để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân (thời gian 20 giờ, tốc độ máu 80-120ml/phút).

- Chống đông: enoxaparin (Lovenox) 40mg¹¹³ tiêm tĩnh mạch trước HD 30 phút (thảm tách máu) hoặc dùng heparin điều chỉnh theo đông máu cơ bản (lọc máu liên tục).

- Theo dõi biến chứng trong lọc máu: tụt huyết áp, chảy máu tại chỗ chân catheter, tắc quả lọc.

- Xử trí biến chứng nếu có:

+ Tụt huyết áp: truyền dịch, dùng thuốc vận mạch.

+ Chảy máu chân catheter: băng ép cầm máu tại chỗ, truyền máu và các chế phẩm máu nếu có mất máu.

+ Tắc quả lọc: thay quả lọc khác.

- **Dùng ethanol 20%** đường uống qua ống thông dạ dày theo phác đồ của Mc Coy¹²⁸: Bệnh nhân được đặt ống thông dạ dày, hút hết dịch tồn dư, sau đó dùng ethanol như sau:

Liều bolus 4ml/kg bơm qua ống thông dạ dày. Sau đó dùng liều duy trì kiểm soát tốc độ qua máy truyền dịch:

+ Liều duy trì ở bệnh nhân không nghiện rượu 0,5 ml/kg/h, bệnh nhân nghiện rượu là 1ml/kg/h.

+ Khi vào lọc máu sẽ tăng liều ở bệnh nhân không nghiện rượu 1 ml/kg/h, bệnh nhân nghiện rượu là 2ml/kg/h.

- Dùng ethanol trong suốt quá trình lọc máu. Nếu bệnh nhân phải tiếp tục lọc máu lần 2 thì tiếp tục duy trì ethanol theo phác đồ lần lọc 1. Dùng ethanol khi kết thúc lọc máu.

- Theo dõi tác dụng không mong muốn của ethanol:

+ Trên tiêu hóa: nôn, buồn nôn, chướng bụng, đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, viêm tụy cấp.

+ Hạ đường máu: biểu hiện lâm sàng, theo dõi đường máu mao mạch, xét nghiệm khí máu trong thời gian truyền ethanol.

+ Tác dụng trên thần kinh trung ương: kích thích, hưng phấn, hay ức chế gây suy giảm ý thức phải đặt nội khí quản, theo dõi với những trường hợp tỉnh khi vào viện.

+ Tăng enzym transaminase: theo dõi bằng xét nghiệm SGOT, SGPT.

+ Viêm niêm mạc dạ dày: theo dõi các biểu hiện như chướng bụng, đau bụng thượng vị, chỉ định nội soi nếu nghi ngờ.

+ Xuất huyết tiêu hóa: theo dõi dịch dạ dày, chất nôn, màu sắc, tính chất phân.

+ Viêm tụy cấp: theo dõi tình trạng chướng bụng, amylase, chỉ định siêu âm ổ bụng, chụp CT scanner ổ bụng nếu nghi ngờ.

+ Hạ natri, hạ kali theo dõi bằng xét nghiệm sinh hóa máu, khí máu.

Các biện pháp điều trị khác

- Đánh giá và đảm bảo nguyên tắc hồi sức cơ bản: đường thở, thông khí nhân tạo nếu suy hô hấp, đặt đường truyền dịch, dùng thuốc. Bệnh nhân được truyền dịch natriclorid 0,9%, truyền dung dịch glucose 5%, 10% dự phòng hạ đường máu vì bệnh nhân tạm thời nhịn ăn trong thời gian dùng ethanol truyền liên tục qua ống thông dạ dày.

- Bệnh nhân nặng được đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, đặt artline động mạch để theo dõi huyết áp.

- Điều chỉnh toan hóa máu nếu $\text{pH} < 7,3$ bằng dung dịch natri bicarbonat đưa lên mức $\text{pH} > 7,3$, liều 1-2 mmol/kg điều chỉnh theo pH máu (có thể lên tới 400-600 mmol trong vòng vài giờ⁶²).

- Bệnh nhân được dùng acid fonilic¹ liều 1mg/kg, tối đa 50mg/lần mỗi 6 giờ pha truyền trong dung dịch glucose 5% trong 30-60 phút, dùng đến khi xét nghiệm methanol âm tính.

Theo dõi trong quá trình điều trị và kết thúc điều trị

- Bệnh nhân được theo dõi các triệu chứng lâm sàng trước và sau hoàn thành phác đồ lọc máu và ethanol, sau đó 1 ngày/lần.

- Xét nghiệm khí máu: vào viện, sau truyền bicarbonat, trước và sau lọc máu.

- Nồng độ ethanol, methanol: vào viện, sau dùng ethanol 1 giờ (là thời điểm ethanol hấp thu đạt đỉnh), sau lọc máu. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ ethanol dao động nhiều nên trong giai đoạn sau chúng tôi định lượng ethanol 1 giờ/lần trong 8 giờ truyền ethanol trên 38 bệnh nhân để đánh giá độ dao động ethanol.

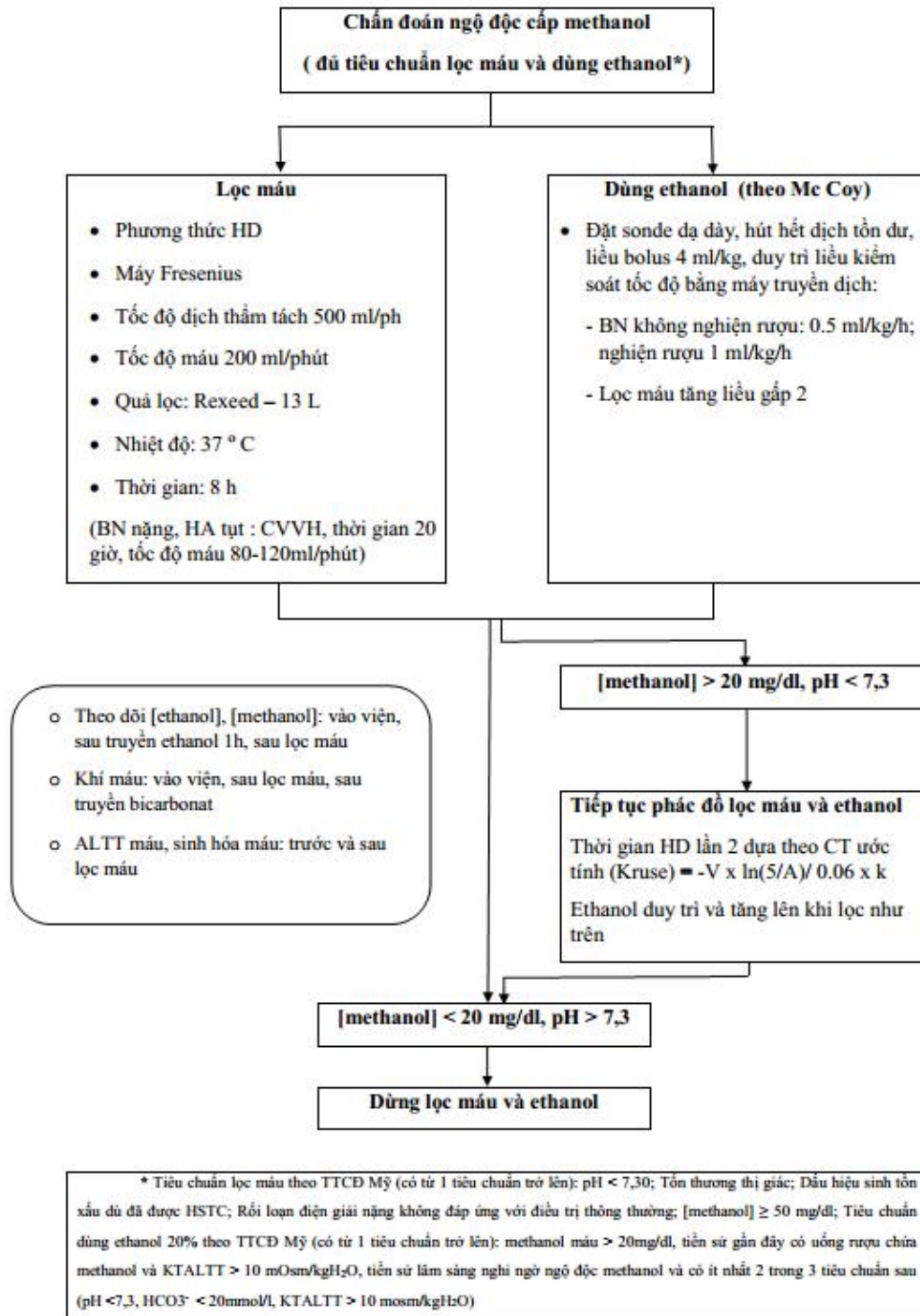
- Xét nghiệm áp lực thẩm thấu: vào viện, sau lọc máu.

- Xét nghiệm sinh hóa máu: vào viện, sau lọc máu.

- Chụp CT/MRI sọ não: khi tình trạng bệnh nhân ổn định.

- **Khám chuyên khoa mắt:** sau phác đồ lọc máu và ethanol bệnh nhân được soi đáy mắt cấp cứu tại giường nếu bệnh nhân nặng phải thở máy, khám tại khoa Mắt (soi đáy mắt, khám thị lực) khi tình trạng bệnh nhân ổn định.

Phác đồ lọc máu tích cực và ethanol đường uống 20%



(Phác đồ Trung tâm Chống độc Bạch Mai theo khuyến cáo Bộ Y tế⁴)

2.2.6. Các biến số nghiên cứu

Một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của bệnh nhân ngộ độc methanol: tuổi, giới.
- Địa phương xảy ra ngộ độc: Hà Nội và các tỉnh khác.
- Chẩn đoán và điều trị tuyến dưới.
- Hoàn cảnh xảy ra ngộ độc.
- Loại chế phẩm chứa methanol gây ngộ độc.
- Đường vào gây ngộ độc.
- Tiền sử nghiện rượu.
- Tiền sử bệnh mạn tính: bệnh tim mạch, hô hấp, gan mật.
- Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi xuất hiện triệu chứng (giờ).
- Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi vào viện (giờ).

Mục tiêu 1: Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.

- Bệnh nhân chia làm 3 nhóm: nhóm sống không di chứng, nhóm sống có di chứng (mất, thần kinh hoặc cả 2), nhóm tử vong.
- Triệu chứng khởi phát:
 - + Triệu chứng mắt: nhìn mờ, nhìn đôi, không nhìn thấy.
 - + Ý thức: chậm chạp, bất tỉnh.
 - + Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, đau bụng.
 - + Hô hấp: thở nhanh, khó thở, tím.
- Mức độ nặng theo điểm PSS.
- Đánh giá suy đa tạng theo bảng điểm SOFA.
- Các dấu hiệu sinh tồn: mạch, nhiệt độ, huyết áp.
- Triệu chứng thần kinh: Glasgow, co giật, liệt khu trú.
- Triệu chứng mắt: nhìn mờ, mất thị lực, kích thích và phản xạ ánh sáng

của đồng tử.

- Triệu chứng tim mạch: đau ngực, tụt huyết áp.
 - Triệu chứng hô hấp: khó thở, nhịp thở, SpO₂, ran phổi, sặc phổi, suy hô hấp, thở máy.
 - Triệu chứng tiêu hóa: đau bụng, buồn nôn, nôn, xuất huyết tiêu hóa.
 - Đặc điểm kết quả khí máu động mạch (pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, BE, lactat).
 - Khoảng trống anion.
 - ALTT, khoảng trống ALTT.
 - Nồng độ ethanol máu.
 - Nồng độ methanol máu.
 - Liên quan nồng độ methanol máu với khoảng trống ALTT và khoảng trống anion.
 - Đặc điểm thay đổi về xét nghiệm sinh hóa máu: ure, creatinin, SGOT, SGPT, CK, CK-MB, glucose, điện giải đồ, amylase.
 - X quang phổi.
 - CT/MRI sọ não.
 - Tỷ lệ tổn thương thần kinh thị giác: đánh giá bởi bác sĩ chuyên khoa
- Mất theo tiêu chuẩn.

- Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thị giác:
 - + Thời gian đến viện.
 - + Triệu chứng nhìn mờ, mất thị lực, kích thước đồng tử, phản xạ ánh sáng của đồng tử.
 - + Glasgow.
 - + pH.
 - + Nồng độ methanol máu.
- Một số yếu tố liên quan tử vong:

- + Thời gian đến viện.
- + Phản xạ ánh sáng của đồng tử.
- + HATĐ < 90mmHg.
- + Suy hô hấp phải thở máy.
- + Glasgow < 8 điểm.
- + Tiền sử nghiện rượu.
- + pH, lactat, HCO_3^- .
- + Nồng độ methanol máu khi vào viện.
- + Creatinin.
- + CK.
- + Glucose.

Mục tiêu 2: Đánh giá hiệu quả phác đồ lọc máu tích cực phối hợp ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol tại trung tâm Chống độc bệnh viện Bạch Mai

- Kết quả chung: Tỷ lệ tử vong, di chứng (mất, thần kinh trung ương), sống không di chứng.
- Cải thiện lâm sàng:
 - + Độ nặng PSS thay đổi trước và sau điều trị.
 - + Thay đổi ý thức (điểm Glasgow) trước và sau điều trị.
 - + Tỷ lệ suy hô hấp/tụt HA/tổn thương thận cấp trước và sau điều trị.
 - + Suy đa tạng theo SOFA thay đổi trước và sau điều trị.
- Cải thiện các chỉ số cận lâm sàng:
 - + Hiệu quả thải trừ methanol (nồng độ methanol máu trước-sau lọc).
 - + Hiệu quả điều chỉnh toan chuyển hóa (pH, HCO_3^- , BE, khoảng trống anion) trước và sau lọc.
 - + Giảm khoảng trống ALTT sau lọc.

- + Tỷ lệ bệnh nhân/mẫu ethanol đạt mục tiêu.
- + Creatinin sau lọc máu.
- Một số đặc điểm liên quan lọc máu:
 - + Số ca lọc lần 2.
 - + Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi lọc máu (giờ).
 - + Thời gian từ khi vào viện-lọc máu (giờ).
- Biến chứng lọc máu: tụt HA, chảy máu, tắc quả lọc.
- Một số đặc điểm phác đồ ethanol đường uống:
 - + Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất-dùng ethanol (giờ).
 - + Thời gian từ khi vào viện- dùng ethanol (giờ).
 - + Lượng ethanol dùng (ml).
 - + Diễn biến nồng độ ethanol (vào viện, sau truyền 1 giờ, sau lọc máu).

Do kết quả ethanol dao động nhiều, giai đoạn sau 38 bệnh nhân được làm xét nghiệm ethanol 1 giờ/lần.

- Tác dụng không mong muốn của ethanol: kích thích thần kinh trung ương, ức chế thần kinh trung ương non, chướng bụng, xuất huyết tiêu hóa, hạ đường huyết.

2.2.7. Phương pháp thu thập số liệu

- Sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục 2).

2.2.8. Một số tiêu chuẩn và định nghĩa

- Tụt huyết áp (theo Pottecher): khi HA tối đa thấp hơn 90mmHg và HA tối thiểu thấp hơn 60mmHg hoặc giảm quá 30mmHg so với huyết áp nền¹⁴⁷.
- Mạch nhanh (theo Wedge): > 100 lần/phút¹²⁷.
- Hạ nhiệt độ (theo Nuckton): <36° C¹⁴⁸.
- Mức độ nặng khi nhập viện theo PSS¹⁴⁹ (phụ lục 3).
 - + Không ngộ độc (độ 0): không có dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan đến ngộ độc.
 - + Nhẹ (độ 1): nhẹ, thoáng qua và tự hết các dấu hiệu ngộ độc.

- + Trung bình (độ 2): các triệu chứng rõ hoặc kéo dài.
- + Nặng (độ 3): các triệu chứng nghiêm trọng hoặc đe dọa đến tính mạng.
- + Tử vong (độ 4): nguy kịch, tử vong.

(Đánh giá độ nặng từng cơ quan lựa chọn cơ quan có tổn thương nặng nhất)

- Đánh giá ý thức theo thang điểm Glasgow¹⁵⁰ – phụ lục 4.

Đánh giá kết quả điểm Glasgow (15 điểm: bình thường, 9-14 điểm: rối loạn ý thức nhẹ, 6-8 điểm: rối loạn ý thức nặng, 4- 5 điểm: hôn mê sâu, 3 điểm: hôn mê rất sâu, đe dọa không hồi phục).

- Đánh giá tình trạng suy đa tạng theo SOFA¹⁵¹ - phụ lục 5.

- Kích thước đồng tử: đánh giá theo thước đo của Westminster.

- Tiêu chuẩn nghiện rượu theo ICD 10: có ít nhất 3/6 dấu hiệu sau đây:

- + Thèm khát hoặc bắt buộc phải dùng rượu.

- + Khả năng kiểm soát việc sử dụng rượu bị suy yếu.

- + Trạng thái ca về mặt sinh lí khi sử dụng rượu giảm hoặc dùng.

- + Bằng chứng về sự dung nạp.

- + Luôn nghĩ đến việc sử dụng rượu là một biểu hiện của giảm khoái lạc hoặc thích thú.

- + Liên tục sử dụng bất kể biết rõ nó có hại.

- Tác dụng không mong muốn của ethanol:

- + Kích thích thần kinh trung ương: sau dùng ethanol bệnh nhân nói nhiều, kích thích, hưng phấn.

- + Ức chế thần kinh trung ương: sau dùng ethanol bệnh nhân suy giảm ý thức, hôn mê, thậm chí phải đặt nội khí quản.

- Tiêu chuẩn rút ống nội khí quản:

- + Bệnh nhân tỉnh.

- + Không dùng an thần.

- + Hợp tác tốt, có khả năng ho khạc, bảo vệ đường thở.
- + Tim mạch: không có triệu chứng suy tim, huyết động ổn định, không có rối loạn nhịp tim huyết áp trung bình $> 70\text{mmHg}$, không dùng thuốc vận mạch.
- + Hô hấp: không có tổn thương nặng trên Xq, số lượng đờm qua nội khí quản ít, dung nạp tốt bằng thở CPAP hoặc T-tube, khí máu pH 7,35-7,45, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$, $\text{pCO}_2 < 45\text{mmHg}$.
 - Thời gian thở máy: thời gian từ lúc bệnh nhân được đặt nội khí quản thở máy đến khi rút được nội khí quản (giờ).
 - Thời gian nằm viện: thời gian từ khi bệnh nhân vào viện đến khi bệnh nhân ra viện, chuyển khoa, chuyển về tuyến dưới (ngày).
 - Thời gian đến viện: Là thời gian tính từ khi bệnh nhân tiếp xúc độc chất- đến khi bệnh nhân vào viện (giờ).
 - Thời gian đến viện muộn (theo Sanaei- Zadeh): từ khi tiếp xúc độc chất đến khi nhập viện > 24 giờ¹⁵².
 - Triệu chứng khởi phát: đánh giá bằng hỏi bệnh nhân (nếu còn tỉnh) và người nhà đi cùng.
 - Triệu chứng lúc nhập viện: đánh giá bởi bác sĩ nhóm nghiên cứu.
 - Bệnh sử/lâm sàng nghi ngờ ngộ độc cấp methanol (theo TTCD BV Bạch Mai): dựa vào hỏi bệnh sử bệnh nhân có uống rượu, cồn sát khuẩn không rõ nguồn gốc và có các biểu hiện đau đầu, nhìn mờ, hôn mê, xét nghiệm có toan chuyển hóa, tăng khoảng trống ALTT >10 mosm/kg H₂O, tăng khoảng trống anion $>14\text{mmol/l}$ mà không giải thích được bằng các nguyên nhân khác.
 - Di chứng thần kinh trung ương: di chứng hôn mê sau đột quy, chấn thương sọ não, bại não
 - Tiền sử bệnh về mắt: nhìn mờ do các bệnh lí về mắt.

- Kết quả:

+ Sống không di chứng: bệnh nhân khỏi hoàn toàn.

+ Tử vong: bệnh nhân tử vong tại viện hoặc tình trạng quá nặng, huyết áp tụt xin về để chết (đánh giá tại thời điểm ra viện).

+ Di chứng: bệnh nhân có di chứng thần kinh trung ương, di chứng mắt hoặc cả 2: đánh giá ở thời điểm ra viện và sau 30 ngày bằng gọi điện thoại.

✓ Di chứng thần kinh theo thang điểm đánh giá kết cục Glasgow (GOS-Glasgow Outcome Scale)¹⁵³ với các mức độ (1 điểm: tử vong, 2 điểm: tình trạng thực vật kéo dài, 3 điểm: tình trạng tàn tật nặng, 4 điểm: tình trạng tàn tật mức độ vừa, 5 điểm: hồi phục tốt) (phụ lục 6).

✓ Di chứng thị giác (Bệnh lí thần kinh thị giác): dựa vào kết quả khám chuyên khoa mắt (soi đáy mắt tại giường nếu bệnh nhân quá nặng, khám tại khoa Mắt nếu bệnh nhân ổn định) theo tiêu chuẩn của tác giả GryBowski, Sharma^{58,59}:

- Bệnh sử có sử dụng rượu có methanol.
- Không đau mắt, giảm hoặc mất thị lực 2 bên.
- Soi đáy mắt có tổn thương.

- Khoảng trống ALTT ($\text{mosm/kgH}_2\text{O}$) = ALTT đo được – ALTT ước tính
 ALTT ước tính = $2 \times [\text{Nồng độ Na máu (mmol/l)}] + [\text{Nồng độ ure máu (mmol/l)}] + [\text{Nồng độ glucose máu (mmol/l)}]$.

Tăng khoảng trống ALTT: khoảng trống ALTT > 10 $\text{mosm/kgH}_2\text{O}$ ⁶⁸.

- Khoảng trống anion (mmol/l) = nồng độ Na máu - (nồng độ clo máu + nồng độ bicarbonat huyết thanh).

Tăng khoảng trống anion: khoảng trống anion > 14 mmol/l⁶⁸.

- Tổn thương thận cấp (theo tác giả Thadhali): Tình trạng giảm đột ngột (trong vòng 48 giờ) chức năng thận được xác định bằng gia tăng tuyệt đối nồng độ creatinin $\geq 44\mu\text{mol/l}$ so với creatinin nền, hoặc tăng $\geq 130\mu\text{mol/l}$ ¹⁵⁴.

- Tiêu cơ vân (theo tác giả Gabow): CK > 1000 UI/l, CK-MB < 5%¹⁵⁵.

- Tiêu chuẩn hạ kali máu: kali máu $< 3,5$ mmol/l.
- Tiêu chuẩn tăng kali máu: kali máu $> 5,0$ mmol/l.
- Tiêu chuẩn hạ đường máu: $< 3,9$ mmol/l.
- Tiêu chuẩn tăng SGOT, SGPT khi tăng gấp 2 lần giá trị bình thường (≥ 80 UI/L) (Tham chiếu theo khoa Xét nghiệm bệnh viện Bạch Mai¹⁵⁶).
- Tiêu chuẩn tăng đường máu trong ngộ độc cấp methanol (theo tác giả Sanaei-Zadeh): glucose $> 7,7$ mmol/l⁹¹.
- Tiêu chuẩn tăng amylase (theo tác giả Tenner): tăng trên 3 lần giới hạn trên bình thường (> 300 UI/l)¹⁵⁷.
- Tiêu chuẩn viêm tụy cấp (theo tác giả Tenner¹⁵⁷): khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau
 - + Đau bụng kiểu viêm tụy cấp.
 - + Amylase và/hoặc lipase máu ≥ 3 lần giới hạn trên của trị số bình thường.
 - + Hình ảnh điển hình của viêm tụy cấp trên CT ổ bụng.
- Nồng độ ethanol (theo tác giả Roe và Mc Coy^{125, 128}).
 - + Đạt mục tiêu: 100-150mg/dl.
 - + Không đạt mục tiêu: < 100 mg/dl.
 - + Quá liều ethanol > 150 mg/dl.
- Toan chuyển hóa (theo tác giả Singh): $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/l, có thay đổi pCO₂ hoặc không, nếu pH $< 7,35$ toan chuyển hóa mất bù, nếu pH $\geq 7,35$ toan chuyển hóa còn bù¹⁵⁸.
- Tăng lactat (theo tác giả Trzeciak) phân thành 3 mức độ: thấp (0-2mmol/l), tăng trung bình (2,1- 4 mmol/l), tăng cao (> 4 mmol/l)¹⁵⁹
- Tiêu chuẩn viêm phổi: Theo Trung tâm phòng chống dịch bệnh Hoa Kỳ các dấu hiệu viêm phổi bao gồm¹⁶⁰:
 - + Dấu hiệu và triệu chứng toàn thân (a):
 - o Nhiệt độ $> 38^{\circ}\text{C}$ mà không có nguyên nhân biết trước.

- Bạch cầu > 12G/l hoặc < 4G/l.
 - Rối loạn ý thức (lẫn lộn không có nguyên nhân ở bệnh nhân > 70 tuổi).
- + Các triệu chứng và dấu hiệu hô hấp (b):
- Ho có đờm mủ, đờm bản mới xuất hiện hoặc thay đổi tính chất đờm, tăng số lần hút đờm nội khí quản, tăng lượng đờm mỗi lần hút.
 - Đợt ho, khó thở, thở nhanh mới xuất hiện.
 - Có tiếng rale phế quản.
- + X quang ngực:
- Thâm nhiễm mới hoặc thâm nhiễm tiến triển thêm.
 - Hình ảnh đông đặc.
 - Hình ảnh hang.

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi khi có ít nhất một tiêu chuẩn ở phần a cộng ít nhất 2 tiêu chuẩn ở phần b cộng ít nhất một tiêu chuẩn ở phần c.

2.2.9. Xử lý số liệu

Nhập dữ liệu

- Mã hóa số liệu bằng các bệnh án điện tử sử dụng phần mềm thống kê y sinh học.
- Làm sạch số liệu bằng test thống kê missing.

Xử lý số liệu

- Tất cả các test thống kê đều sử dụng khoảng tin cậy 95%.
- Đối với biến định tính
 - + Mô tả biến: bằng tần số tuyệt đối và tỉ lệ %.
 - + Dùng thuật toán χ^2 và Fisher exact test để xác định mối liên quan giữa các biến định tính, xác định tỉ suất chênh OR (khoảng tin cậy 95%). Các biến được coi là có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Đối với biến định lượng.
 - + Mô tả từng biến: xác định giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất, xác định

các biến có phải phân phối chuẩn hay không bằng test Kolmogorov- Smirnov. Các biến có phân phối chuẩn khi $p > 0,05$.

+ Đối với biến có phân bố chuẩn sẽ mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Khi cần so sánh 2 giá trị trung bình sử dụng t test.

+ Đối với biến không phân bố chuẩn sẽ mô tả bằng trung vị và tứ phân vị, sử dụng các test phi tham số: Test Man Withney U cho 2 biến độc lập, test Wilcoxon cho 2 mẫu ghép cặp, test Kruskal-Wallis cho hơn 2 mẫu độc lập.

- Sử dụng mô hình diện tích dưới đường cong ROC để xác định khả năng chẩn đoán của các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng liên quan tử vong. Xác định điểm cut-off của xét nghiệm có khả năng chẩn đoán bằng cách tìm chỉ số Youden (chỉ số J).

- Sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính đơn biến để xác định mối liên quan giữa biến định lượng với hệ số hồi quy r.

2.2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

Việc thực hiện nghiên cứu hoàn toàn nằm trong mục đích chẩn đoán và nâng cao hiệu quả điều trị bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tại TTCĐ Bệnh viện Bạch Mai, không vì lợi ích kinh tế và mục đích khác.

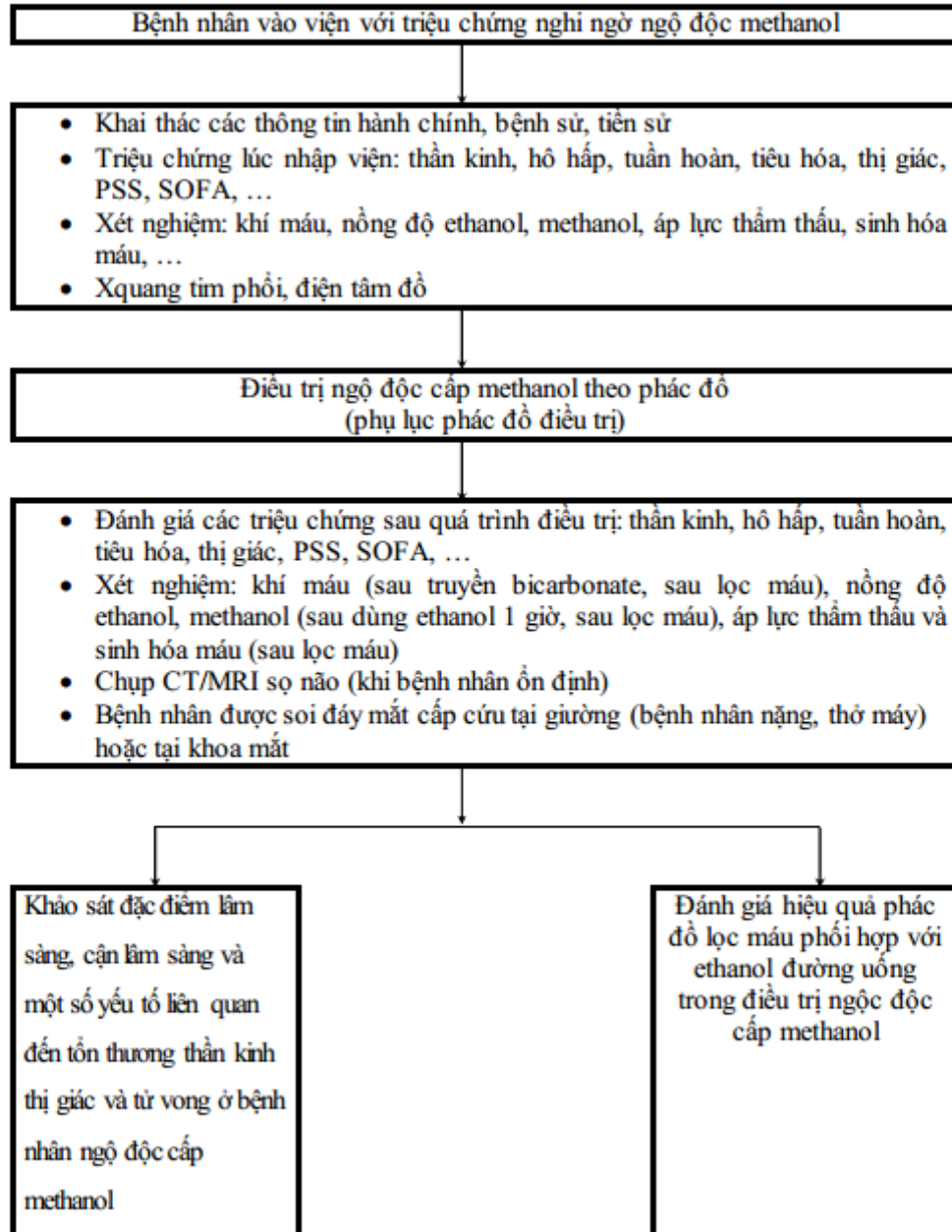
Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân được giải thích kỹ lưỡng và kí vào bản chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân được theo dõi, tư vấn điều trị sau khi tham gia nghiên cứu. Các thông tin thu thập từ bệnh nhân, từ bệnh án chỉ nhằm mục đích phục vụ nghiên cứu khoa học. Các thông tin về bệnh tật của bệnh nhân được giữ kín.

Bệnh nhân và người nhà bệnh nhân có quyền từ chối khi đang tham gia nghiên cứu và được điều trị tích cực nếu xảy ra biến chứng trong quá trình điều trị.

Đạo đức nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội số 29 ngày 06/01/2017 (phụ lục 7).

2.2.11. Sơ đồ nghiên cứu



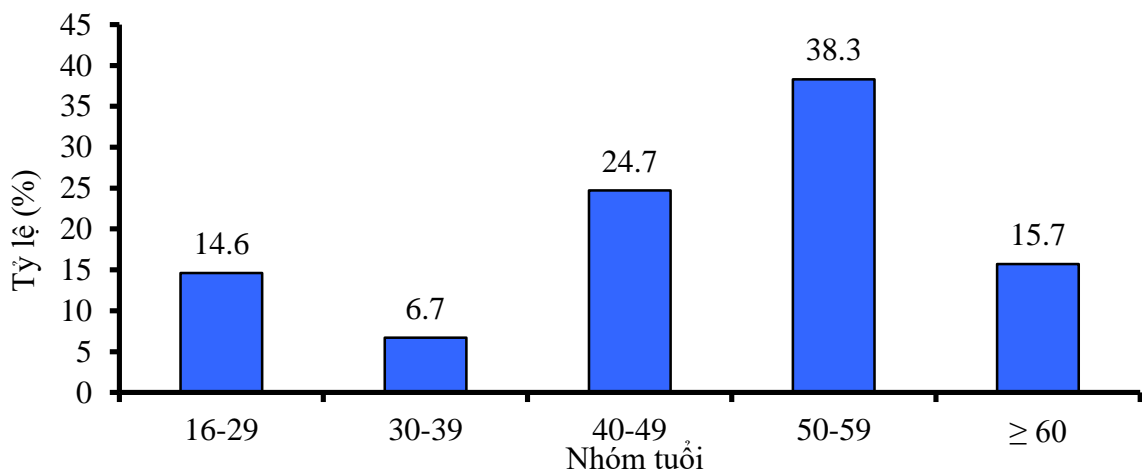
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ 11/2016 đến 10/2019 có 89 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu như sau:

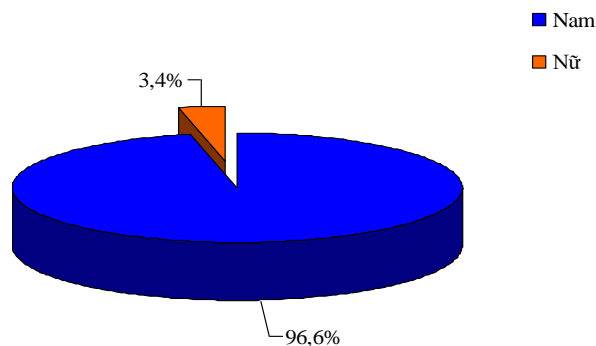
3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $51 \pm 13,7$ (nhỏ nhất là 16, lớn nhất là 78).



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi của các bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Ngộ độc cấp methanol gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 40 - 60 (63%).



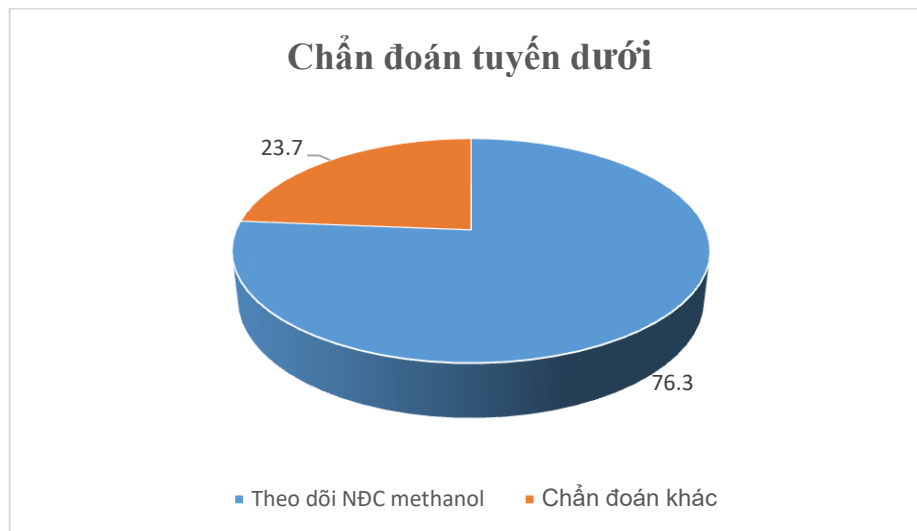
Biểu đồ 3.2. Phân bố giới của các bệnh nhân nghiên cứu (n=89)

Nhận xét: Các bệnh nhân ngộ độc cấp methanol trong nghiên cứu chủ yếu là nam giới (96,6%).

Bảng 3.1. Địa phương xảy ra ngộ độc

Địa phương	n=89	Tỉ lệ %
Hà Nội	52	58,5
Vĩnh Phúc	8	9,1
Hải Dương	7	8,0
Ninh Bình	5	5,6
Bắc Giang	4	4,5
Phú Thọ	2	2,2
Hà Nam	2	2,2
Nam Định	2	2,2
Thái Bình	2	2,2
Hòa Bình	2	2,2
Hung Yên	1	1,1
Quảng Ninh	1	1,1
Lạng Sơn	1	1,1
Tổng	89	100

Nhận xét: Ngộ độc cấp methanol đã xảy ra ở nhiều tỉnh, trong đó tập trung chủ yếu ở khu vực Hà Nội và một số tỉnh như Vĩnh Phúc, Hải Dương, Ninh Bình, Bắc Giang.



Biểu đồ 3.3. Chẩn đoán tuyến dưới (n=59)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân chưa được chẩn đoán đúng còn cao.

Bảng 3.2. Điều trị tuyến trước

Điều trị	n=69	%
Thở máy	58	84,1
Truyền bicarbonat	34	49,3
Dùng thuốc vận mạch	15	21,7
Lọc máu	2	2,9
Dùng thuốc giải độc đặc hiệu	0	0

Nhận xét:

- Trong số 69 bệnh nhân chuyển đến có tỉ lệ lớn bệnh nhân suy hô hấp đã được đặt nội khí quản và truyền bicarbonat.

- Tỷ lệ bệnh nhân điều trị lọc máu và dùng thuốc giải độc đặc hiệu rất ít.

Bảng 3.3. Hoàn cảnh xảy ra ngộ độc

Hoàn cảnh ngộ độc	n=89	Tỉ lệ %
Uống nhầm rượu/cồn có chứa methanol	88	98,9
Tự tử	1	1,1
Tổng	89	100

Nhận xét:

Hầu hết ngộ độc cấp methanol do bệnh nhân uống nhầm rượu/cồn có chứa methanol.

Bảng 3.4. Loại chế phẩm chứa methanol gây ngộ độc

Loại chế phẩm chứa methanol	n=89	Tỉ lệ %
Rượu không rõ nguồn gốc	63	70,8
Cồn sát khuẩn giả	24	27,0
Rượu Vodka Hà Nội giả	1	1,1
Dò khí methanol công nghiệp	1	1,1
Tổng	89	100

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu là bệnh nhân uống phải rượu không rõ nguồn gốc, cồn sát khuẩn giả.

Bảng 3.5. Vụ ngộ độc

Vụ ngộ độc	n=89	Tỉ lệ %
Một người	71	79,8
Nhiều người	18	20,2
Tổng	89	100

Nhận xét:

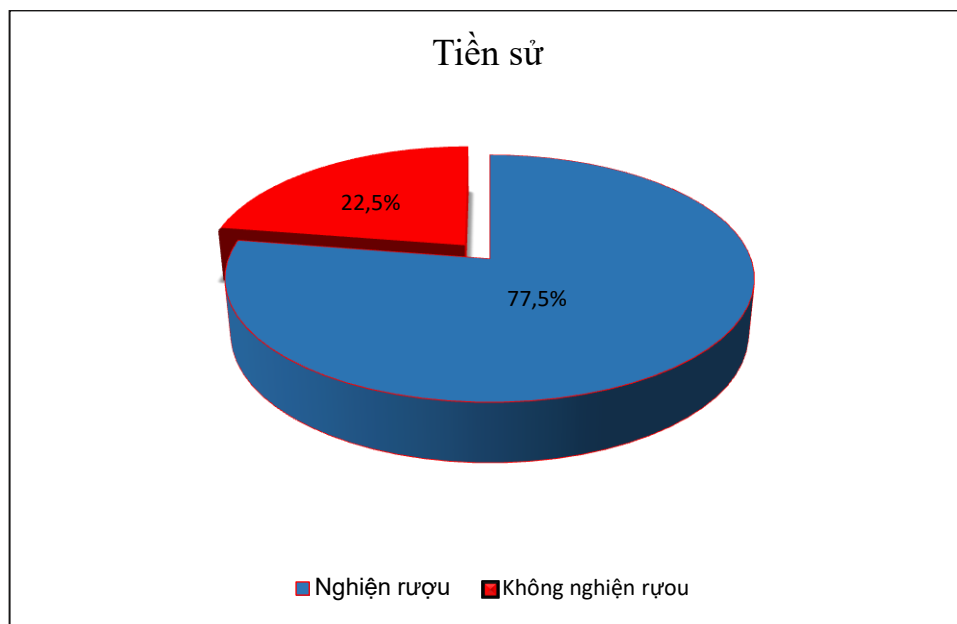
Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu là ngộ độc một người/vụ.

Bảng 3.6. Đường vào gây ngộ độc

Đường vào	n=89	Tỉ lệ %
Tiêu hóa	88	98,9
Hô hấp	1	1,1
Tổng	89	100

Nhận xét:

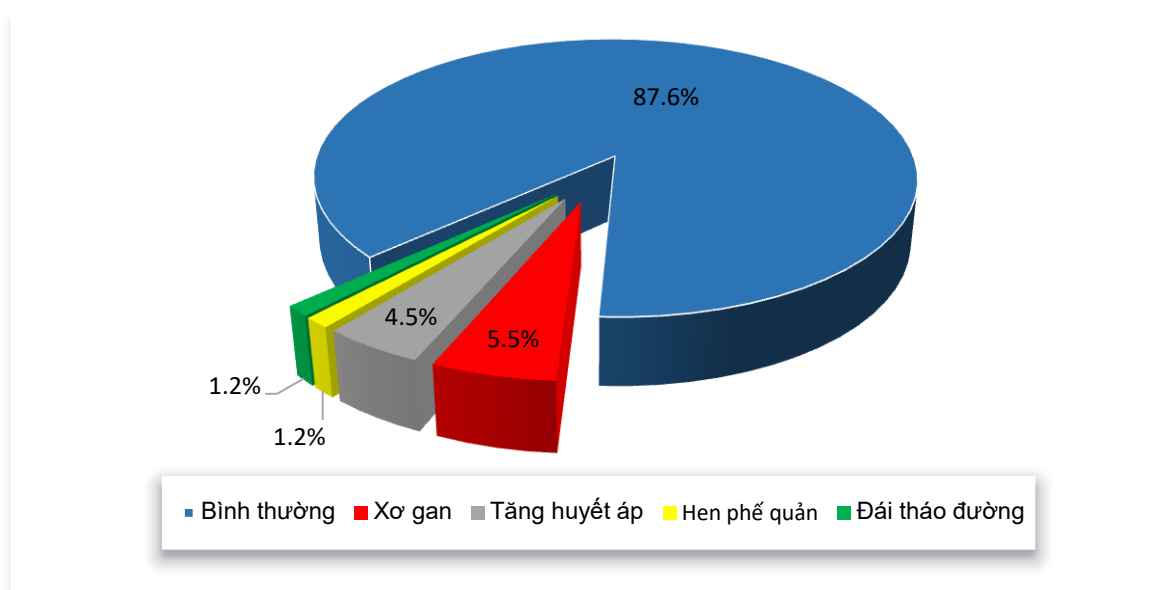
Chủ yếu bệnh nhân ngộ độc methanol qua đường uống.



Biểu đồ 3.4. Tiền sử nghiện rượu (n=89)

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu có tiền sử nghiện rượu.



Biểu đồ 3.5. Tiền sử bệnh mạn tính (n=89)

Nhận xét:

Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol phần lớn chưa có tiền sử bệnh mạn tính.

Bảng 3.7. Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- xuất hiện triệu chứng

Thời gian (giờ)	n=89	Tỷ lệ (%)
< 24	33	37,1
24 - 48	34	38,2
> 48	6	6,7
Không rõ	16	18,0
Tổng	89	100

Trung vị (tứ phân vị) : 24 (12-43)

Nhận xét:

Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi xuất hiện triệu chứng khoảng 24 giờ.

Bảng 3.8. Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- vào viện

Thời gian (giờ)	n=89	Tỷ lệ(%)
<24	17	19,1
24- 48	33	37,1
> 48	23	25,8
Không rõ	16	18,0
Tổng	89	100
Trung vị (tứ phân vị): 45 (24-54)		

Nhận xét:

Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- vào viện rất muộn khoảng 45 giờ, đến sớm trước 24 giờ rất ít.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Trong thời gian nghiên cứu có 89 bệnh nhân nghiên cứu được chia làm 3 nhóm

Nhóm sống không di chứng (nhóm 1): n=27

Nhóm sống có di chứng (nhóm 2): n=26

Nhóm tử vong (nhóm 3): n=36

Bảng 3.9. Triệu chứng khởi phát của ngộ độc cấp methanol

Triệu chứng khởi phát	n=89	Tỉ lệ %
Nhìn mờ	52	58,4
Rối loạn ý thức, hôn mê	36	40,4
Đau bụng, nôn	30	33,7
Đau đầu, chóng mặt	27	30,3
Khó thở	26	29,2
Co giật	7	7,9
Đau ngực	2	2,2

Nhận xét:

- Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol có các triệu chứng khởi phát thường gặp nhất là nhìn mờ, rối loạn ý thức, rối loạn tiêu hóa.

- Một số nhỏ bệnh nhân có biểu hiện nặng là co giật.

Bảng 3.10. Một số đặc điểm lâm sàng của ngộ độc cấp methanol lúc nhập viện

Triệu chứng		n	%
Glasgow	< 8	48/89	53,9
	8 – 13	13/89	14,6
	14-15	28/89	31,5
Co giật		1/89	1,1
Mắt	Nhìn mờ	21/28	75
	Đồng tử giãn ≥ 5 mm	19/89	21,3
	Mắt phản xạ ánh sáng	55/89	61,8
Suy hô hấp thở máy		58/89	65,2
Tuần hoàn	Mạch nhanh	76/89	85,4
	Huyết áp tụt	15/89	16,9
Khác	Đau bụng	5/28	17,9
	Da lạnh ẩm	18/89	20,2
	Nhiệt độ $< 36^{\circ}\text{C}$	2/89	2,2

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tình trạng rối loạn ý thức, suy hô hấp và các biểu hiện sốc như tụt huyết áp, da lạnh ẩm.

Bảng 3.11. Phân độ nặng khi nhập viện theo PSS

Mức độ nặng- PSS	n=89	Tỉ lệ %
Ngừng tuần hoàn	2	2,2
Nặng	70	78,6
Trung bình	13	14,6
Nhẹ	1	1,2
Không triệu chứng	3	3,4
Tổng	89	100

Nhận xét:

Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol mức độ nặng chiếm tỉ lệ cao.

Bảng 3.12. Đặc điểm toan chuyển hóa của ngộ độc cấp methanol lúc nhập viện

Chỉ số	Chung	Nhóm sống (nhóm 1, n=27)	Nhóm di chứng (nhóm2, n=26)	Nhóm tử vong (nhóm3, n=36)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
pH	7,14 (7,05 – 7,15)	7,29 (7,15 – 7,31)	7,15 (6,98 – 7,15)	6,98 (6,92 – 7,07)	0,002	<0,001	0,036
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	6,30 (6,81 – 10,12)	8,20 (7,20 – 15,11)	4,75 (4,39 – 7,36)	6,35 (5,19 – 9,89)	0,018	0,043	0,369
BE (mmol/l)	-23,15 (-23,04 – (- 18,70)	-18,40 (-21,31 – (-11,52)	-24,80 (-25,87 – (- 20,12))	-23,60 (-26,10 – (-20,50)	0,036	0,011	0,884
Lactat (mmol/l)	5,55 (4,10 – 6,62)	1,60 (1,41 – 4,62)	2,70 (3,07 – 8,69)	6,80 (5,09 – 9,19)	0,066	<0,001	0,032

Nhận xét:

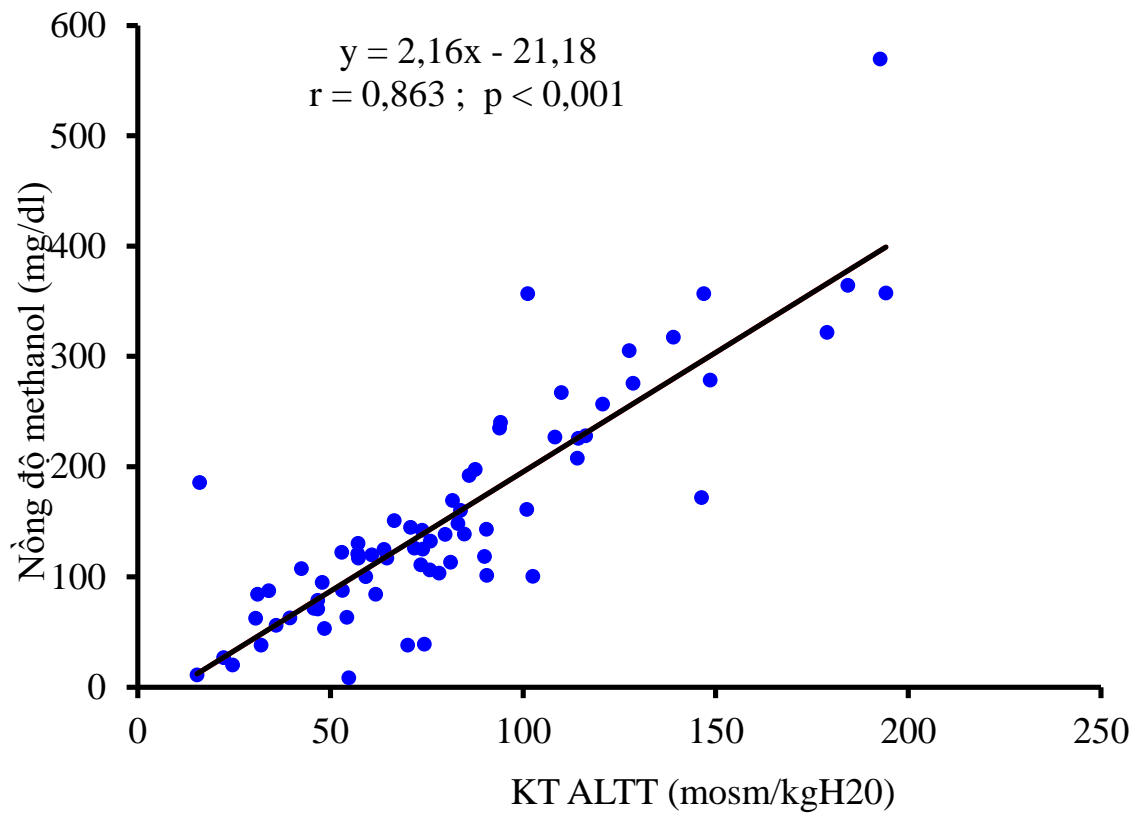
Tất cả bệnh nhân đều có tình trạng toan chuyển hóa, tăng lactat. Có sự khác biệt giữa nhóm sống với nhóm sống có di chứng và nhóm tử vong ($p < 0,05$).

Bảng 3.13. Đặc điểm khoảng trống áp lực thẩm thấu, khoảng trống anion, nồng độ methanol lúc nhập viện

Chỉ số	Chung	Nhóm sống (nhóm 1,n=27)	Nhóm di chứng (nhóm 2,n=26)	Nhóm tử vong (nhóm 3,n=36)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Khoảng trống ALTT (mosm/kgH ₂ O)	81,2 ± 41,1 (15,4-194,2)	71,9 ± 37,2 (15,4-192,7)	77,4±38,1 (22,3-194,2)	91,5 ±45,3 (16,1-184,3)	0,6	0,1	0,2
Khoảng trống anion (mmol/l)	42,76 ± 12,85 (16,7-107,1)	36,8 ± 12,6 (21,0-60,4)	41,85±9,61 (21,6- 56,8)	47,88 ± 13,30 (29,6-107,1)	0,13	0,001	0,06
Methanol (mg/dl)	159,5 ± 102,3 (8,5-569,7)	149,9 ± 119,9 (8,5-569,7)	129,7 ± 83,2 (26,85-357,5)	188,3 ± 95,5 (53,3-370,0)	0,48	0,16	0,02
Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất-vào viện (giờ)	44,49 ± 30,21 (2,5 – 168,0)	33,15 ± 18,27 (2,5 – 75,0)	54,61 ± 42,58 (17,0 – 168,0)	46,33 ± 23,63 (10,0 – 96,0)	0,037	0,030	0,393

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

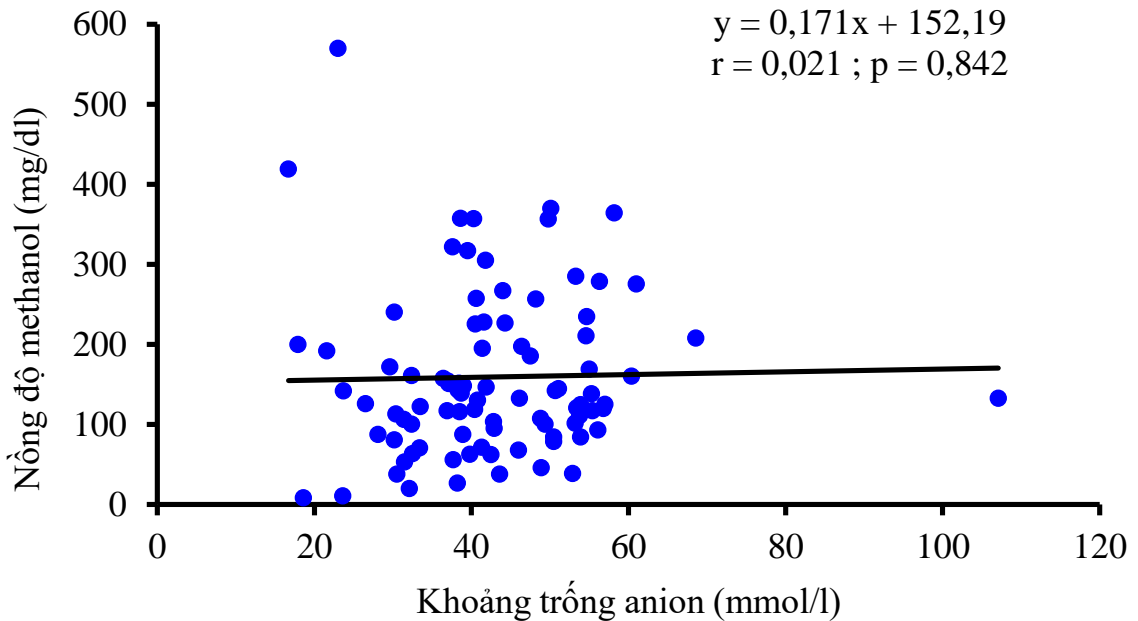
- Khoảng trống ALTT cao, chưa có sự khác biệt giữa các nhóm với nhau (p>0,05).
- Khoảng trống anion cao. Có sự khác biệt giữa nhóm sống với nhóm tử vong (p<0,05).
- Nồng độ methanol cao. Có sự khác biệt giữa nhóm sống di chứng và nhóm tử vong (p<0,05).
- Nồng độ methanol ở nhóm sống có di chứng thấp hơn nhóm sống không di chứng.



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa nồng độ methanol máu với khoảng trống áp lực thẩm thấu lúc nhập viện

Nhận xét:

Có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ methanol với khoảng trống ALTT.



Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa methanol máu với khoảng trống anion lúc nhập viện
Nhận xét:

Có mối tương quan ít giữa nồng độ methanol máu và khoảng trống anion.

Bảng 3.14. Đặc điểm một số xét nghiệm sinh hóa của ngộ độc cấp methanol lúc nhập viện

Chỉ số sinh hóa		n (%)	Trung vị	Tứ phân vị
Tổn thương thận cấp		36 (40,4)	163,0	133,0 – 282,1
Kali (mmol/l)	Giảm	26 (29,2)	3,0	2,4 – 3,4
	Tăng	22 (24,7)	5,85	5,12 – 6,94
Tăng SGOT		40 (44,9)	158,0	83,05 – 778,05
Tăng SGPT		7 (7,9)	135,0	92,0 – 896,0
Tăng GGT		71 (79,8)	160,0	65,0 – 735,2
Tiêu cơ vân		10 (11,2)	3384,0	1912,0 – 4725,0
Tăng enzym tụy		11 (12,4)	754,0	502,8 – 976,4

Nhận xét:

Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol thường gặp tổn thương thận cấp, rối loạn kali máu.

Bảng 3.15. Kết quả chụp CT/MRI sọ não

Kết quả CT/MRI	n=63	Tỉ lệ (%)
Bình thường	19	30,2
Tổn thương	44	69,8
<i>Giảm tỉ trọng nhân bào</i>	20	31,7
<i>Chảy máu não, màng não</i>	14	22,2
<i>Phù não</i>	9	14,3
<i>Giảm tỉ trọng các vùng não khác</i>	24	38

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 63/89 bệnh nhân được chụp sọ não. Tỉ lệ bệnh nhân có tổn thương khá cao với các tổn thương điển hình của ngộ độc methanol (giảm tỉ trọng nhân bào, hoại tử nhân bào, chảy máu, phù não).

3.2.2. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Một số yếu tố liên quan tổn thương thần kinh thị giác

Bảng 3.16. Tổn thương thần kinh thị giác

Kết quả khám mắt	n=64	Tỉ lệ %
Bình thường	30	46,9
Tổn thương thần kinh thị giác	34	53,1

Nhận xét:

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 64/89 bệnh nhân được khám mắt, trong đó tỉ lệ có tổn thương thần kinh thị giác cao.

Bảng 3.17. Một số yếu tố lúc nhập viện liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác

Yếu tố liên quan tổn thương TK thị giác	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Diện tích dưới đường cong
Hôn mê sâu	8	50,0	56,7	0,53
pH	7,015	41,2	63,3	0,59
Nồng độ methanol (mg/dl)	54,7	94,1	10,0	0,49
Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- vào viện (giờ)	24	76,5	46,7	0,63

Nhận xét:

Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- vào viện có giá trị diện tích dưới đường cong nằm trong giới hạn 0,6-0,7.

Bảng 3.18. Một số yếu tố lúc nhập viện liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác

Tổn thương TK thị giác		Có (n=34) n (%)	Không (n=30) n (%)	p	OR (95%CI)
Hôn mê sâu GCS	< 8	17 (56,7%)	13 (43,3%)	0,594	1,308 (0,488 – 3,507)
	≥ 8	17 (50,0%)	17 (50,0%)		
pH	≤ 7,015	14 (56,0%)	11 (44,0%)	0,712	1,209 (0,441 – 3,316)
	>7,015	20 (51,3%)	19 (48,7%)		
Nồng độ methanol (mg/dL)	≥ 54,7	32 (54,2%)	27 (45,8%)	0,659	1,778 (0,276 – 11,432)
	< 54,7	2 (40,0%)	3 (60,0%)		
Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất – vào viện (giờ)	≥ 24 giờ	26 (61,9%)	16 (38,1%)	0,05	2,844 (0,977 – 8,281)
	< 24 giờ	8 (36,4%)	14 (63,6%)		

Nhận xét:

Yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác: thời gian từ khi tiếp xúc độc chất- vào viện ≥ 24 giờ.

Một số yếu tố liên quan đến tử vong

Bảng 3.19. Một số đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện liên quan đến tử vong

Đặc điểm lâm sàng	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Diện tích dưới đường cong
Hôn mê sâu	8	88,9	69,8	0,868
Thời gian tiếp xúc độc chất- vào viện (giờ)	24	61,1	22,6	0,579

Nhận xét:

Bệnh nhân hôn mê sâu khi nhập viện có diện tích dưới đường cong trong khoảng 0,8-0,9.

Bảng 3.20. Một số đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện liên quan tử vong

Đặc điểm lâm sàng		Tử vong(n=36) n (%)	Sống(n=53) n (%)	p	OR
Phản xạ ánh sáng	Mất	32 (58,2%)	23 (41,8%)	<0,001	10,44 (3,23 - 33,72)
	Còn	4 (11,8%)	30 (88,2%)		
Tụt huyết áp	Có	13 (86,7%)	2 (13,3%)	<0,001	14,41 (3,01 - 69,14)
	Không	23 (31,1%)	51 (68,9%)		
Suy hô hấp	Có	34 (58,6%)	24 (41,4%)	<0,001	20,54 (4,47 - 94,41)
	Không	2 (6,5%)	29 (93,5%)		
Hôn mê sâu	< 8	32 (66,7%)	16 (33,3%)	<0,001	18,50 (5,61 - 61,02)
	≥ 8	4 (9,8%)	37 (90,2%)		
Thời gian uống - vào viện	≥ 24 giờ	22 (39,3%)	34 (60,7%)	0,771	0,88 (0,37 - 2,11)
	< 24 giờ	14 (42,4%)	19 (57,6%)		
Nghiện rượu	Có	33(47,8%)	36(52,2%)	0,008	5,19 (1,39 - 19,35)
	Không	3(15,0%)	17(85,0%)		

Nhận xét:

Một số yếu tố lâm sàng liên quan đến tử vong: mất phản xạ ánh sáng của đồng tử, tụt HA, suy hô hấp, hôn mê sâu, tiền sử nghiện rượu.

Bảng 3.21. Một số đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện liên quan tử vong

Cận lâm sàng	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Diện tích dưới đường cong
pH	7,0	52,8	71,7	0,744
Lactat (mmol/l)	3,65	75,0	66,0	0,748
Methanol (mg/dl)	93,96	88,9	35,8	0,661
Creatinin (μ mol/l)	130	63,9	75,5	0,792
CK(ui/l)	1000	22,2	96,2	0,699
Glucose (mmol/l)	7,7	80,6	47,2	0,710

Nhận xét:

Các giá trị pH, lactac, nồng độ methanol, creatinin, CK, glucose đều có diện tích dưới đường cong từ 0,6-0,8.

Bảng 3.22. Một số yếu tố cận lâm sàng lúc nhập viện liên quan đến tử vong

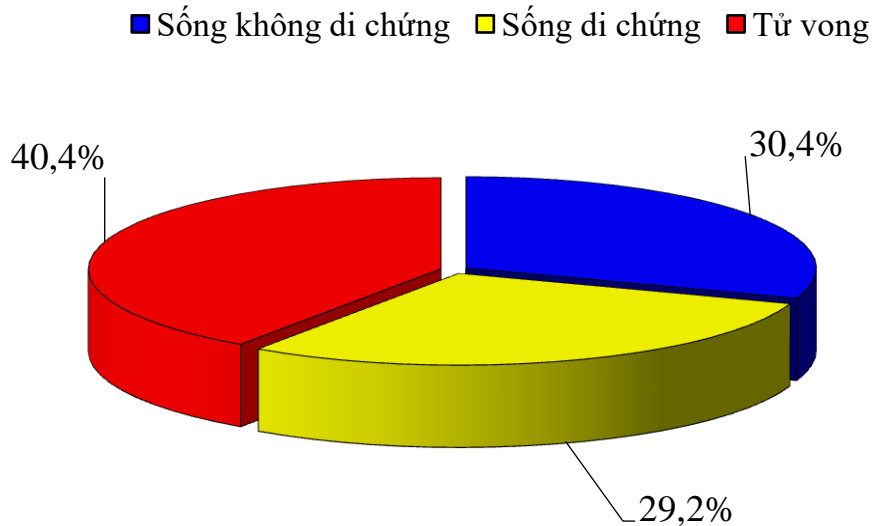
Cận lâm sàng		Tử vong (n=36) n (%)	Sống(n=53) n (%)	p	OR
pH	<7,0	19 (55,9%)	15 (44,1%)	0,020	2,83 (1,17 – 6,87)
	≥7,0	17 (30,9%)	38 (69,1%)		
Lactac (mmol/l)	>3,65	27 (60,0%)	18 (40,0%)	<0,001	5,83 (2,27 – 15,0)
	≤ 3,65	9 (20,5%)	35 (79,5%)		
Methanol (mg/dl)	≥ 93,96	32 (48,5%)	34 (51,5%)	0,009	4,47 (1,37 – 14,57)
	< 93,96	4 (17,4%)	19 (82,6%)		
Creatinin (μmol/l)	≥ 130	23 (63,9%)	13 (36,1%)	<0,001	5,444 (2,16 – 13,72)
	< 130	13 (24,5%)	40 (75,5%)		
CK (ui/l)	> 1000	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0,013	7,286 (1,45– 36,69)
	≤ 1000	28 (35,4%)	51 (64,6%)		
Glucose (mmol/l)	> 7,7	29 (50,9%)	28 (49,1%)	0,007	3,699 (1,38 – 9,92)
	≤ 7,7	7 (21,9%)	25 (78,1%)		

Nhận xét:

Một số yếu tố cận lâm sàng liên quan đến tử vong: pH, lactat, nồng độ methanol, tổn thương thận cấp, tiêu cơ vân, tăng đường máu.

3.3. Đánh giá hiệu quả phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol

3.3.1. Hiệu quả trên lâm sàng của phác đồ phối hợp lọc máu tích cực và ethanol đường uống



Biểu đồ 3.8. Kết quả chung

Nhận xét:

Tỷ lệ tử vong (40,4%), sống có di chứng (29,2%), sống không di chứng (30,4%).

Bảng 3.23. Đặc điểm nhóm di chứng

Di chứng	n=26	Tỷ lệ (%)
Não đơn thuần	5	19,2
Mắt đơn thuần	15	57,7
Cả não và mắt	6	23,1
Tổng	26	100

Nhận xét:

Trong nhóm sống có di chứng tỷ lệ di chứng mắt cao hơn di chứng não.

Bảng 3.24. Đặc điểm nhóm di chứng mắt

Di chứng mắt	n=21	Tỉ lệ (%)
Mất thị lực	8	38,1
Giảm thị lực	7	33,3
Kèm cả di chứng não	6	28,6
Tổng	21	100

Nhận xét:

Trong nhóm di chứng mắt tỉ lệ mất thị lực cao.

Bảng 3.25. Hiệu quả cải thiện mức độ nặng trên lâm sàng (theo PSS)

Mức độ nặng theo PSS	Vào viện	Ra viện	p
Nặng	70 (78,6%)	16 (18,0%)	<0,001
Trung bình	13(14,6%)	7(7,9%)	<0,001
Nhẹ	1(1,1%)	3(3,4%)	<0,001
Không triệu chứng	3(3,4%)	27(30,3%)	<0,001

Nhận xét:

Sau điều trị bệnh nhân có sự cải thiện rõ rệt về mức độ nặng, tỉ lệ bệnh nhân PSS độ nặng giảm nhiều, tỉ lệ bệnh nhân không triệu chứng tăng nhiều so với lúc vào viện ($p<0,001$).

Bảng 3.26. Hiệu quả cải thiện một số triệu chứng trên lâm sàng

Lâm sàng	Vào viện	Ra viện	p
GCS (nhóm sống và nhóm di chứng, n=53)	14 (6,5 – 15)	15 (14,5 – 15)	<0,001
Suy hô hấp phải thở máy (nhóm sống và nhóm di chứng, n=53)	33 (62,3%)	8 (15,1%)	<0,001
SOFA (nhóm sống và nhóm di chứng, n=53)	3 (1-5)	2 (0-3)	0,008

Nhận xét:

Sau điều trị bệnh nhân có sự cải thiện rõ rệt về ý thức (điểm GCS) và giảm số lượng bệnh nhân suy hô hấp phải thở máy ($p < 0,05$), cải thiện tình trạng suy đa tạng theo SOFA ($p < 0,05$).

3.3.2. Hiệu quả trên xét nghiệm của phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol

Bảng 3.27. Hiệu quả cải thiện toan chuyển hóa sau lọc máu lần 1

Thông số	Lúc vào viện (n=89)		Sau lọc lần 1 (n=89)		p
	Trung vị	Tứ phân vị	Trung vị	Tứ phân vị	
pH	7,14	7,05 – 7,15	7,45	7,40 – 7,45	<0,001
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	6,30	6,81 – 10,12	23,30	21,61 – 24,20	<0,001
BE (mmol/l)	-23,15	-23,04 – (-18,70)	-0,1	-2,98 – (-0,01)	<0,001
Lactat (mmol/l)	5,55	4,10 – 6,62	3,65	3,89 – 5,37	0,071

Nhận xét:

Sau phác đồ tình trạng toan chuyển hóa được cải thiện rõ rệt. Các chỉ số pH, HCO₃⁻, BE, lactac trước và sau điều trị đều thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.28. Hiệu quả cải thiện toan chuyển hóa sau lọc máu lần 2

Chỉ số	Sau lọc 1 (n=34)		Sau lọc 2 (n=34)		p
	Trung vị	Tứ phân vị	Trung vị	Tứ phân vị	
pH	7,43	7,37 – 7,46	7,47	7,38 – 7,47	0,428
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	22,1	18,72 – 23,25	24,50	22,39 – 25,79	0,004
BE(mmol/l)	-2,4	-6,15 – (-0,89)	0,85	-2,58 – 1,78	0,011
Lactat (mmol/l)	4,10	3,90 – 6,61	2,60	2,44 – 4,76	<0,001

Nhận xét:

Có 34 bệnh nhân lọc máu lần 2. Các chỉ số HCO₃⁻, BE đều tăng, lactat giảm sau lọc máu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Bảng 3.29. Hiệu quả giảm nồng độ methanol

Chỉ số	Vào viện (n=89)	Sau lọc máu lần 1 (n=89)	Sau lọc máu lần 2 (n=34)
Methanol (mg/dl)	159,04 ± 102,3	22,10 ± 16,7*	11,90 ± 4,9*

*p<0,05

Nhận xét:

Sau lọc máu đạt hiệu quả tăng thải trừ methanol rất tốt, nồng độ methanol rất cao 159,04 mg/dl giảm xuống dưới ngưỡng điều trị (p<0,001).

Bảng 3.30. Hiệu quả giảm khoảng trống anion và khoảng trống áp lực thẩm thấu

Chỉ số	Vào viện (n=89)	Sau lọc máu lần 1 (n=89)	Sau lọc máu lần 2 (n=34)
Khoảng trống anion (mmol/l)	42,76±12,8	20,3±9,3**	16,9± 6,4**
Khoảng trống ALTT (mosm/kgH ₂ O)	81,2 ± 41,1	26,2 ± 19,4**	24,1 ± 23,7**

**p<0,05

Nhận xét:

Sau điều trị khoảng trống ALTT và KT anion đều giảm thấp và về gần giá trị bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.31. Cải thiện tình trạng tổn thương thận cấp

Nồng độ Creatinin	Trước lọc máu	Sau lọc máu
Creatinin $\geq 130 \mu\text{mol/l}$	36 (40,4%) (33 – 294)	1 (1,1%) (19- 175)

Nhận xét:

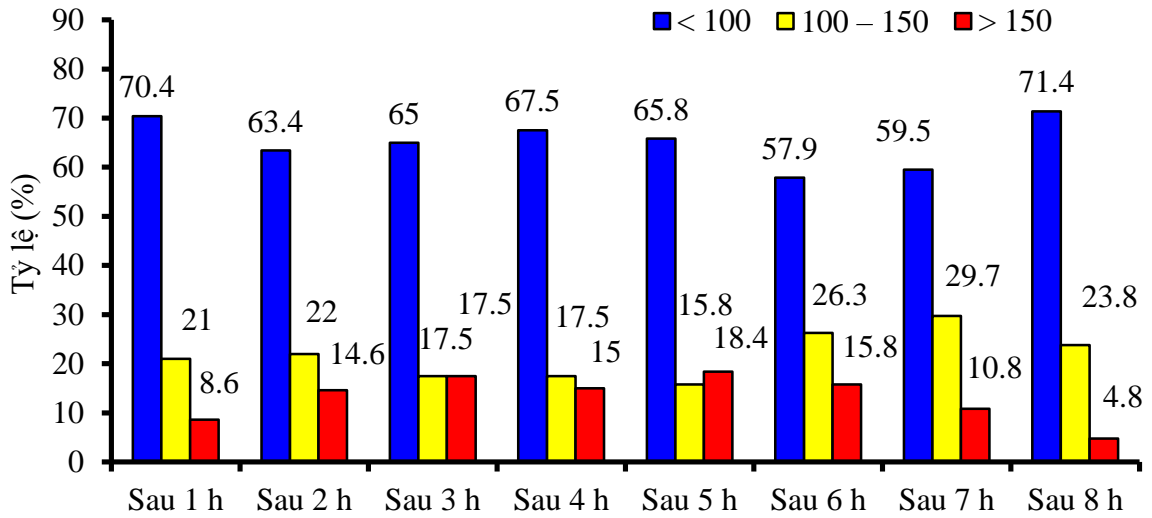
Sau điều trị cải thiện hầu hết tình trạng tổn thương thận cấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.32. Hiệu quả đạt nồng độ ethanol điều trị (tổng số 414 mẫu xét nghiệm/89 bệnh nhân)

Nồng độ ethanol máu	Số mẫu	%
<100 mg/dl	274	66,2
100-150 mg/dl	88	21,2
> 150 mg/dl	52	12,6
Tổng	414	100,0

Nhận xét:

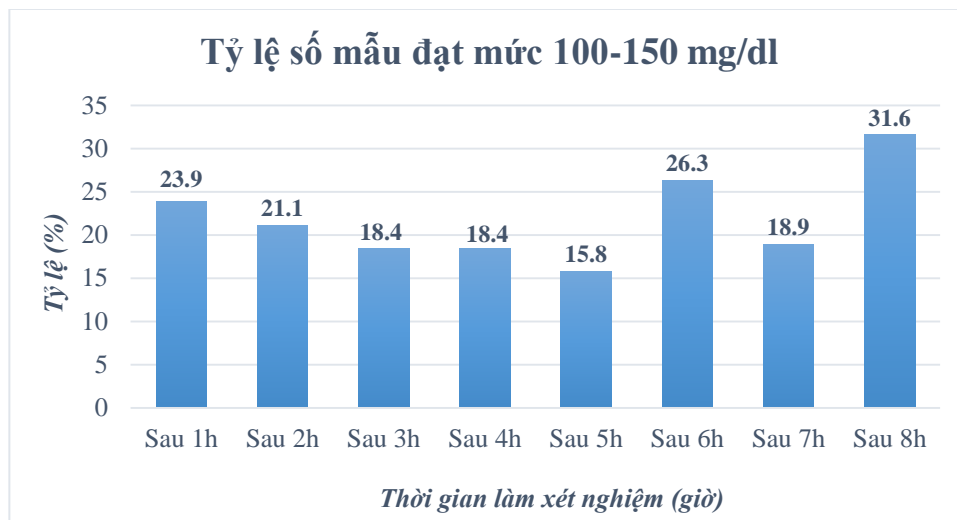
Trong tổng số 414 mẫu xét nghiệm ethanol tỉ lệ mẫu đạt mục tiêu 100-150mg/dl chiếm tỉ lệ 21,2%.



Biểu đồ 3.9. Kết quả nồng độ ethanol theo giờ

Nhận xét:

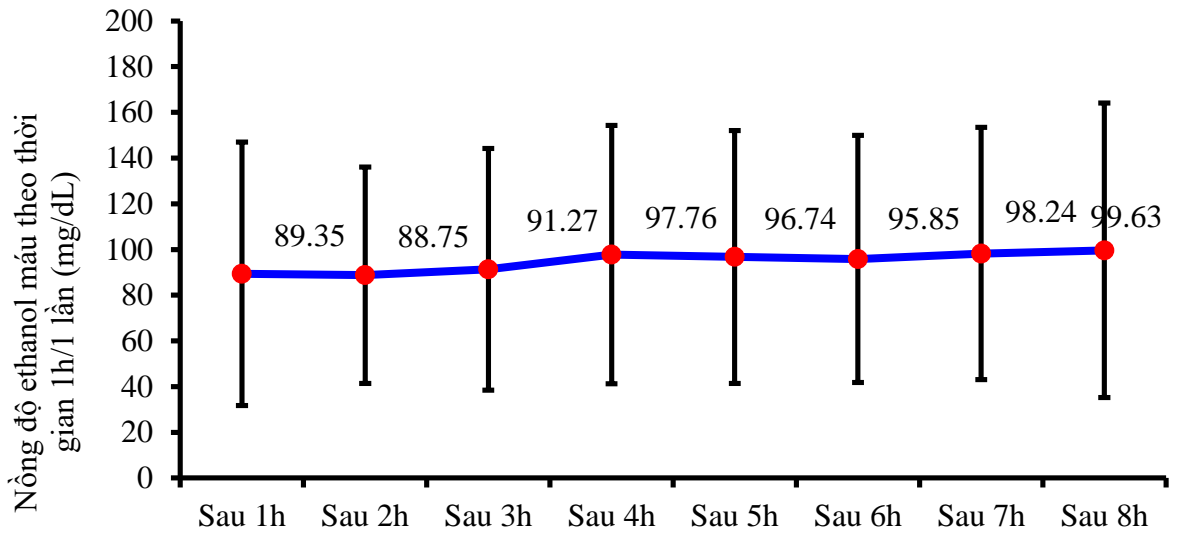
Khi đánh giá theo từng giờ, tỉ lệ mẫu ethanol đạt mục tiêu dao động 15,8- 29,7%.



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ mẫu ethanol đạt mục tiêu theo giờ ở 38 bệnh nhân làm xét nghiệm 1h/lần

Nhận xét:

Trong 38 bệnh nhân làm xét nghiệm ethanol mỗi giờ nồng độ ethanol đạt mục tiêu dao động 15,8 đến 31,6%.



Biểu đồ 3.11. Diễn biến nồng độ ethanol ở 38 bệnh nhân làm xét nghiệm 1h/lần

Nhận xét:

Trong nghiên cứu này có 38 bệnh nhân được xét nghiệm ethanol 1 giờ/lần, nồng độ ethanol trung bình xấp xỉ 100mg/dl.

3.3.3. Một số đặc điểm liên quan lọc máu

Bảng 3.33. Một số đặc điểm liên quan lọc máu

Một số đặc điểm		n (%)	Trung vị	Tứ phân vị
Chỉ định lọc máu	pH<7,3	85 (95,5)		
	Lâm sàng nặng	3 (3,4)		
	Nồng độ methanol	1(1,1)		
Thời gian vào viện- lọc máu (giờ)			2	2,05 – 3,29
Thời gian có triệu chứng-lọc máu (giờ)			15,75	15,68 – 22,11
Thời gian lọc máu trung bình (giờ)				9,6 ±3,5
Bệnh nhân phải lọc máu lần 2		34 (38,2%)		
Số bệnh nhân CVVH		4 (4,5%)		

Số bệnh nhân đạt HD 8 giờ	78 (87,6%)		
---------------------------	---------------	--	--

Nhận xét:

- Bệnh nhân lọc máu vì toan chuyển hóa ($\text{pH} < 7,3$) chiếm tỉ lệ cao.
- Thời gian từ khi bệnh nhân có triệu chứng đến khi được lọc máu khá dài, bệnh nhân vào TTCD thường được lọc máu sau khoảng 2 giờ.
- Thời gian lọc máu trung bình gần 10 giờ.

3.3.4. Một số đặc điểm của phác đồ ethanol đường uống

Bảng 3.34. Một số đặc điểm của phác đồ ethanol đường uống

Đặc điểm		n (%)	Trung vị	Tứ phân vị
Đặc điểm ethanol lúc vào viện	Âm tính	82 (92,1%)	49,31	13,14 – 102,62
	< 100mg/dl	5 (5,6%)		
	≥ 100mg/dl	2 (2,3%)		
Thời gian từ khi có triệu chứng – dùng ethanol (giờ)			14	14,4-20,94
Thời gian vào viện – dùng ethanol (giờ)			0,5	0,77 – 2,01
Tổng lượng ethanol (ml)			1530,0	1434,6 – 1700,3

Nhận xét:

Thời gian từ khi bệnh nhân có triệu chứng đến khi dùng ethanol khá dài (thường 14 giờ), bệnh nhân vào TTCD thường bắt đầu điều trị ethanol ngay (sau nửa giờ). Lượng ethanol dùng khá nhiều 1530ml.

Bảng 3.35. Một số biến chứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ

Biến chứng và tác dụng không mong muốn		n	Tỉ lệ %
Lọc HD	Tắc quả lọc	12/89	13,5
	Chảy máu	3/89	3,4
Ethanol	Kích thích TKTW	8/28	28,6
	Ức chế TKTW	3/28	10,7
	Xuất huyết tiêu hóa	5/89	5,6
	Bụng chướng	2/89	2,2
	Nôn	2/89	2,2
	Hạ đường máu	2/89	2,2

Nhận xét:

- Trong 89 bệnh nhân được lọc máu biến chứng thường gặp nhất là tắc quả lọc, biến chứng khác không đáng kể.

- Trong 89 bệnh nhân dùng ethanol có 28 bệnh nhân tỉnh hoàn toàn khi nhập viện và được đánh giá thay đổi ý thức, tỉ lệ có thay đổi ý thức không nhiều.

- Một số tác dụng không mong muốn ít gặp: xuất huyết tiêu hóa, hạ đường máu, biểu hiện trên tiêu hóa.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 11 năm 2016 đến tháng 10 năm 2019 có 89 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu.

Đặc điểm về tuổi

Trong nghiên cứu này độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $51,0 \pm 13,7$ (nhỏ nhất là 16 và lớn nhất là 78 tuổi). Nhóm tuổi trung niên 40-59 thường gặp nhất (63%), tuy nhiên cũng gặp ở cả nhóm trẻ dưới 30 tuổi (14,6%) vì có 1 vụ ngộ độc 9 sinh viên của một trường cao đẳng ở Hà Nội. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trước đây ở trong nước như của tác giả Phạm Như Quỳnh năm 2017 độ tuổi từ 50-59 chiếm 29,73%¹⁴⁵. Kết quả của chúng tôi khá khác biệt với tác giả Massoumi đa số gặp ở nhóm tuổi trẻ 20-29 tuổi (51,1%), chỉ có 23,5% trên 40 tuổi¹⁴². Nguyên nhân có thể do hoàn cảnh và nguyên nhân gây ngộ độc khác nhau, như trong nghiên cứu của Massoumi chủ yếu do tự tử nên thường gặp ở nhóm trẻ tuổi. Trên thế giới đã từng ghi nhận những trường hợp ngộ độc ở trẻ nhỏ (2 tuổi) do uống phải dung dịch lau rửa kính ô tô¹⁶¹.

Đặc điểm về giới tính

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu là nam giới (86/89 bệnh nhân - 96,6%) và chỉ có 3 bệnh nhân là nữ giới (2 bệnh nhân là sinh viên trường cao đẳng trong vụ ngộ độc tập thể, 1 bệnh nhân là học sinh do áp lực học hành uống cồn tự tử). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước và thế giới như Lưu Thị Liên 97,2%¹⁵, Barceloux 91%¹, Masoumi 84,3%¹⁴². Ở Việt Nam thói quen uống rượu chủ yếu tập trung ở đối tượng là nam giới. Do vậy nguy cơ ngộ độc methanol ở nam giới cao hơn so với nữ giới

Đặc điểm địa phương xảy ra ngộ độc

Ngộ độc cấp methanol đã xảy ra ở nhiều tỉnh thành, trong đó thành phố Hà Nội là địa phương có nhiều bệnh nhân ngộ độc methanol điều trị tại Trung tâm chống độc nhất (58,5%), tiếp sau đó là Vĩnh Phúc (9,1%). Nguyên nhân có thể do đây là địa phương đông dân cư, tập trung nhiều lao động tự do, học sinh sinh viên là những đối tượng dễ tiếp cận với nguồn rượu rẻ tiền, không rõ nguồn gốc. Nguyên nhân thứ hai có thể do đây là địa bàn xảy ra tình trạng bán rượu tự pha chế từ cồn công nghiệp nhiều hơn các địa phương khác, mặt khác nghiên cứu này tại Hà Nội nên khi bệnh nhân bị ngộ độc sẽ đến bệnh viện gần nhất để cấp cứu.

Đặc điểm chẩn đoán và điều trị tuyến dưới

Mặc dù trong điều kiện xét nghiệm còn nhiều hạn chế, không định lượng được methanol trong máu, chỉ dựa trên triệu chứng lâm sàng và khí máu động mạch nhưng tỉ lệ chẩn đoán định hướng đúng của các bệnh viện tuyến dưới tương đối cao 45/59 bệnh nhân (76,3%). Tuy nhiên còn 23,7% bệnh nhân có các chẩn đoán khác như hôn mê gan, hôn mê chưa rõ nguyên nhân, toan chuyển hóa, nhồi máu cơ tim, viêm thần kinh thị giác..., điều này có thể do bệnh nhân vào viện muộn, trong tình trạng ngộ độc quá nặng, dễ nhầm lẫn với các bệnh lí khác, hơn nữa kinh nghiệm chẩn đoán và điều trị ngộ độc methanol của bác sĩ tuyến dưới còn nhiều hạn chế.

Trong số những bệnh nhân được chuyển từ tuyến dưới hoặc bệnh viện ngang tuyến chỉ có 2,9% người bệnh được lọc máu, các trường hợp khác được điều trị chỉ dựa trên nguyên tắc hồi sức cấp cứu như đường thở, truyền dịch, truyền kiềm, điều đó cho thấy rất ít người bệnh được tiếp cận với những điều trị đặc hiệu, không bệnh nhân nào được sử dụng antidote (ethanol). Có lẽ việc sử dụng ethanol còn rất hạn chế về cả chỉ định và kinh

nghiệm sử dụng đối với các bác sĩ không phải chuyên khoa chống độc. Có đến 58/69 bệnh nhân (84,1%) có tình trạng suy hô hấp phải đặt nội khí quản thở máy, điều này cho thấy bệnh nhân ở tất cả các địa phương còn thiếu nhận thức về tình trạng ngộ độc dẫn đến thời gian đến viện muộn và tình trạng lúc nhập viện rất nặng nề. Điều này gây ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị và đây cũng là đặc điểm nổi bật ở những trường hợp ngộ độc cấp methanol ở Việt Nam cũng như các nước kém phát triển (Estonia, Pakistan...). Đặc điểm này khác với những nước phát triển về hoàn cảnh ngộ độc, nhận thức của bệnh nhân tốt, thời gian đến viện sớm, tình trạng lúc nhập viện nhẹ hơn nên kết quả điều trị khả quan hơn nhiều. Hơn nữa ở các nước phát triển điều kiện cơ sở vật chất, xét nghiệm, cũng như trang thiết bị, thuốc phục vụ điều trị tốt hơn nhiều (Mỹ, các nước Châu Âu...)

Hoàn cảnh ngộ độc

Trong nghiên cứu này 88/89 bệnh nhân (98,9%) ngộ độc methanol do uống nhầm (uống phải rượu có chứa methanol và cồn sát khuẩn giả), hít phải hơi cồn, kết quả này cao hơn tác giả Lee bệnh nhân rủi ro uống phải rượu lậu là 68,8%¹⁴ và phù hợp với nghiên cứu của Masoumi 100% uống rượu có methanol¹⁴². Những người bán rượu lậu, rượu giả cố tình pha methanol vào rượu ethanol vì methanol sẵn có, giá thành rẻ hơn nhiều lần so với ethanol. Thậm chí có những người đã pha methanol vào nước lã và bán ra thị trường vì trong mẫu rượu bệnh nhân mang đến chúng tôi xét nghiệm chỉ có methanol mà không có ethanol.

Hoàn cảnh xảy ra ngộ độc thứ hai là tự tử, chỉ có 1/89 bệnh nhân (1,1%) uống cồn sát khuẩn với mục đích tự tử. Đáng chú ý đây là trường hợp nữ 16 tuổi đang là học sinh vì áp lực học hành thi cử đã uống cồn sát khuẩn có sẵn trong nhà và uống 200ml, cũng may là bệnh nhân được mẹ

phát hiện và đưa đến viện rất sớm và được điều trị tích cực ra viện không có di chứng gì.

Hoàn cảnh ngộ độc là tự tử trong nghiên cứu này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Massoumi 37,3%¹⁴², Barceloux là 8%¹.

Loại chế phẩm chứa methanol gây ngộ độc

Trong nghiên cứu này có 64/89 bệnh nhân (71,9%) uống rượu chứa methanol, 24/89 bệnh nhân (27%) uống cồn sát khuẩn có chứa methanol. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với Phạm Như Quỳnh (rượu chứa methanol 84,49%, cồn sát khuẩn chứa methanol chiếm 15,51%)¹⁴⁵.

Tỉ lệ cồn sát khuẩn có chứa methanol trong nghiên cứu này cao hơn các nghiên cứu khác vì ở nước ta hiện nay do công tác quản lí lỏng lẻo nên ngày càng có nhiều cơ sở sản xuất cồn sát khuẩn không đúng quy định, có những mẫu cồn mang đến chúng tôi xét nghiệm có đến hơn 90% là methanol.

Đặc biệt có 1 bệnh nhân (1,1%) ngộ độc do hít phải hơi cồn công nghiệp rò từ đường dẫn, đây là nguyên nhân chưa gặp trong y văn.

Đường vào gây ngộ độc

Theo y văn và nhiều nghiên cứu đã công bố trên thế giới đường vào ngộ độc methanol rất đa dạng, từ đường tiêu hóa, hô hấp cho đến tiếp xúc qua da, qua đường máu. Tuy nhiên ngộ độc qua đường tiêu hóa là phổ biến nhất. Trong nghiên cứu này có đến 88/89 bệnh nhân (98,9%) ngộ độc qua đường tiêu hóa và chủ yếu là uống phải rượu có pha thêm methanol (64/89 bệnh nhân, chiếm 71,9%) và uống cồn sát khuẩn để thoa mẫn cơn thèm (24/89 bệnh nhân, chiếm 27%) nhưng uống phải cồn giả sản xuất không đúng tiêu chuẩn. Điều này cho thấy không chỉ thị trường sản xuất rượu lậu, rượu giả ở Việt Nam còn tương đối phức tạp mà ngay cả vấn đề sản xuất cồn sát khuẩn vẫn còn nhiều lỗ hổng, cần sự kiểm soát chặt chẽ của các cơ quan chức năng.

Trong khi đó tại các nước đang phát triển cũng chỉ xảy ra tình trạng uống rượu lậu, rượu giả chứ chưa thấy công bố trường hợp nào ngộ độc do uống phải cồn sát khuẩn giả. Còn tại các nước phát triển đa phần các vụ ngộ độc do uống phải các sản phẩm gia dụng như dịch lau rửa kính ô tô, dịch pha sơn, vecni và những trường hợp này cũng được phát hiện đưa vào trung tâm chống độc rất sớm.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 1/89 (1,1%) ngộ độc qua đường hô hấp, hít phải cồn công nghiệp do bị rò đường ống dẫn trước khi sản xuất thành cồn khô dùng nấu bếp, đây cũng là trường hợp rất hiếm hoi trên thế giới, chưa từng được công bố.

Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Đàm Chính¹⁶², Phạm Như Quỳnh¹⁴⁵, Barceloux¹, Massoumi¹⁴² ngộ độc qua đường tiêu hóa là 100%. Nghiên cứu của Lee và cộng sự năm 2014 tại Đài Loan ngộ độc qua đường tiêu hóa là 96,9%, có 1 bệnh nhân trực tiếp tiêm methanol vào tĩnh mạch chiếm tỉ lệ 3,1%¹⁴.

Tiền sử uống rượu

Trong số 89 bệnh nhân nghiên cứu có 86 bệnh nhân là nam giới thì có 69 bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu (77,5%). Trong số này có 5 bệnh nhân nghiện rượu đã tiến triển thành xơ gan. Hầu hết người bệnh đều có thời gian uống rượu trên 10 năm, có những người uống tới 1 lít/ngày, uống thay nước. Đây chính là một trong những yếu tố nguy cơ vì người nghiện rượu sẽ tăng tần suất sử dụng rượu, tăng nguy cơ phơi nhiễm với nguồn rượu rẻ tiền, không đảm bảo chất lượng. Mặt khác người nghiện rượu có hệ enzym MEOS tăng hoạt động hơn nên khi ngộ độc methanol thì acid formic sẽ tích tụ nhiều hơn so với người không nghiện rượu gây ngộ độc nặng hơn. Tỉ lệ bệnh nhân nghiện rượu trong nghiên cứu này cao phù hợp với tác giả Lee 75%¹⁴,

Nguyễn Đàm Chính 56,6%¹⁶², không phù hợp so với nghiên cứu của Masoumi chỉ có 13,7%¹⁴². Có sự khác biệt này một phần do nghiên cứu của chúng tôi hầu hết bệnh nhân nghiện rượu bị ngộ độc methanol do uống phải rượu ethanol pha lẫn methanol trong khi nghiên cứu của Masoumi có rất nhiều bệnh nhân bị ngộ độc do cố ý tự tử uống methanol nguyên chất, chiếm đến 37,3%¹⁴².

Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi xuất hiện triệu chứng và thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi nhập viện

Kết quả nghiên cứu này cho thấy thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi xuất hiện triệu chứng khoảng 24 giờ (tứ phân vị là 12-43 giờ), sớm nhất là 0,5 giờ (trường hợp bệnh nhân nữ 16 tuổi uống cồn sát khuẩn tự tử sau uống nôn được mẹ phát hiện), muộn nhất là 72 giờ (trường hợp bệnh nhân nam 52 tuổi, nghiện rượu, mua rượu ở quán về uống sau 3 ngày xuất hiện nhìn mờ nhiều, đến ngày thứ 4 mới đi khám tại viện mắt trung ương và được chuyển sang TTCD, xét nghiệm nồng độ methanol 38,1 mg/dl, chứng tỏ bệnh nhân này đã uống một lượng methanol rất lớn). Có 16 bệnh nhân không khai thác được thời gian vì bệnh nhân hôn mê, người nhà không biết. Thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi xuất hiện triệu chứng trong nghiên cứu tác giả Lee sớm hơn của chúng tôi chỉ có 9,3 giờ (0,0-36)¹⁴.

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đến viện rất muộn, thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi đến viện khoảng 45 giờ (tứ phân vị 25-54), sớm nhất là 2,5 giờ, muộn nhất là 168 giờ (đây là trường hợp bệnh nhân nam quốc tịch Bỉ, uống rượu ở quán đến khi mất thị lực mới vào viện).

Đa số bệnh nhân xuất hiện triệu chứng trong vòng 24-48 giờ (38,2%) sau khi tiếp xúc độc chất, và đây cũng là khoảng thời gian bệnh nhân đến viện nhiều nhất (37,1%). Tuy nhiên có 37,1% bệnh nhân xuất hiện triệu chứng trước 24 giờ nhưng chỉ có 19,1% bệnh nhân đến viện trong khoảng

thời gian này, số còn lại do chủ quan cứ nghĩ say rượu thông thường hoặc là vào tuyến dưới việc chẩn đoán còn chậm trễ. Kết quả này phù hợp với kết quả của Nguyễn Như Quỳnh thời gian đến viện muộn trung bình $45 \pm 35,6$ giờ¹⁴⁵. Theo nghiên cứu Nguyễn Đàm Chính thời gian đến viện trung bình 37 giờ sớm hơn nghiên cứu của chúng tôi¹⁶². Tác giả Lee nghiên cứu trên 32 bệnh nhân, thời gian đến viện sau ngộ độc trung bình $22,1 \pm 17,4$ giờ, sớm hơn rất nhiều so với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi¹⁴. Theo Massoumi có tới 76,5% bệnh nhân đến viện trong 24 giờ và tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu của tác giả này chỉ có 8%¹⁴².

Theo kết quả nghiên cứu có 5/89 bệnh nhân (6,8%) nhập viện sau 3 ngày, trong số đó có 4 bệnh nhân nghiện rượu, sau uống rượu thường mệt và đi ngủ. Do uống cùng ethanol nên chính ethanol là chất cạnh tranh enzym ADH làm methanol không chuyển hóa ngay, không gây ra triệu chứng trong ngày đầu tiên, sau 3 ngày khi methanol đã chuyển hóa thành acid formic gây tác động đến nhiều cơ quan, bệnh nhân đến viện trong tình trạng toan chuyển hóa nặng, đáp ứng kém với điều trị.

4.2. Đặc điểm điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Trong thời gian nghiên cứu 89 bệnh nhân nghiên cứu được chia làm 3 nhóm:

Nhóm sống không di chứng (n= 27) - nhóm 1.

Nhóm sống có di chứng (n= 26) - nhóm 2.

Nhóm tử vong (n= 36) - nhóm 3.

4.2.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Triệu chứng về mắt

Trong nghiên cứu này triệu chứng khởi phát thường gặp nhất là nhìn mờ (chiếm đến 58,4%), ngoài ra triệu chứng lúc nhập viện về mắt còn bao gồm đồng tử giãn 19/89 bệnh nhân (21,3%), mắt phản xạ ánh sáng 55/89 bệnh

nhân (61,8%) và đây đều là những trường hợp toan chuyển hóa nặng, trong số đó có 32/55 (58,2%) tử vong mặc dù hồi sức tích cực và lọc máu.

Kết quả này phù hợp với tỉ lệ về rối loạn thị giác dao động trong các nghiên cứu khác như: Paasma 37%⁹⁶, Hodva 55%⁷, Zakharov 58%⁹³ và một số nghiên cứu khác tỉ lệ này dao động từ 29-64%^{12, 61, 127, 162}. Tuy nhiên vẫn còn thấp hơn trong vụ dịch công bố ở Estonia 72% có rối loạn thị giác⁹⁶. Theo tác giả Barceloux dấu hiệu đồng tử giãn, mất phản xạ ánh sáng của đồng tử (còn gọi là dấu hiệu đồng tử cố định) là một dấu hiệu tiên lượng nặng trong ngộ độc cấp methanol mặc dù cơ chế hiện nay vẫn chưa rõ ràng¹.

Triệu chứng thần kinh trung ương

Trong nghiên cứu này triệu chứng khởi phát thường gặp thứ hai là rối loạn ý thức, hôn mê gặp ở 36 bệnh nhân (40,4%), có 7 bệnh nhân co giật (7,9%), triệu chứng này thường ít được đề cập hoặc là tỉ lệ rất thấp ở các nghiên cứu khác. Tại thời điểm nhập viện có 48 bệnh nhân (53,9%) điểm GCS <8, 13 bệnh nhân (14,6%) điểm GCS 8-13, 28 bệnh nhân (31,5%) điểm GCS 14-15.

Những bệnh nhân có tình trạng hôn mê sâu (GCS < 8) nguyên nhân do sự tác động của methanol và ethanol lên thần kinh trung ương tại thụ thể GABA dẫn đến tình trạng ức chế thần kinh và suy giảm ý thức. Tỉ lệ bệnh nhân rối loạn ý thức trong nghiên cứu này thấp hơn so với Phạm Như Quỳnh (bệnh nhân GCS < 8 là 70%¹⁴⁵), Brahmi (bệnh nhân GCS < 9 là 69%⁸⁴), Kute 59,3%⁹² và cao hơn trong nghiên cứu của Zakharov tỉ lệ rối loạn ý thức là 29%⁹³, có sự khác biệt có thể do cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau, lượng methanol uống cũng như thời gian đến viện khác nhau.

Triệu chứng về tiêu hóa

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu triệu chứng khởi phát thường gặp thứ ba là triệu chứng về tiêu hóa như đau bụng, nôn 30/89 bệnh nhân (33,7%),

tăng men tụy 12,4%, các nghiên cứu khác triệu chứng tiêu hóa thường gặp dao động khoảng 18- 67%^{10, 96}. Kết quả này phù hợp với tác giả Hodva 43% bệnh nhân có biểu hiện tiêu hóa như đau bụng, nôn, buồn nôn⁷ và không phù hợp với tác giả Kute triệu chứng tiêu hóa chiếm đến 83,5%⁹², tác giả Zakharov 61%⁹³.

Triệu chứng về hô hấp

Triệu chứng khó thở trong các nghiên cứu khác dao động từ 8-25%^{64, 162}. Triệu chứng này thường gặp hơn trong các nghiên cứu khác như Zakharov 47%⁹³, Lee 50%¹⁴, Hovda 41%⁷, Kute 43,9%⁹², như vậy khó thở là biểu hiện thường gặp trong ngộ độc cấp methanol.

Trong 89 bệnh nhân nghiên cứu có 29,2% bệnh nhân có biểu hiện khó thở lúc khởi phát, đến lúc nhập viện có tới 58 bệnh nhân (65,2%) tiến triển thành tình trạng suy hô hấp đã phải đặt ống nội khí quản thở máy, nhiều bệnh nhân có tình trạng thở Kussmaul, đây là tình trạng bệnh nhân còn khả năng tăng thông khí để bù trừ tình trạng toan chuyển hóa. Tỷ lệ suy hô hấp trong nghiên cứu của chúng tôi cao vì bệnh nhân thường đến muộn, ngộ độc rất nặng, thậm chí có bệnh nhân vào tuyến dưới chưa được chẩn đoán đúng ngay từ đầu nên không được điều trị đặc hiệu sớm.

Triệu chứng về tuần hoàn

Trong 89 bệnh nhân nghiên cứu có 18 bệnh nhân có biểu hiện sốc, da lạnh ẩm (20,2%), 15 bệnh nhân (16,9%) có tình trạng HA tụt lúc nhập viện, mặc dù đa số trong số đó đã dùng thuốc vận mạch từ tuyến trước, đặc biệt có 2 bệnh nhân ngừng tuần hoàn tại thời điểm vào viện cấp cứu có kết quả được điều trị tích cực xong vẫn tử vong. Kết quả này phù hợp với tác giả Nguyễn Đàm Chính, tỉ lệ HA tụt là 23,3%¹⁶². Trong quá trình điều trị có tới 46 bệnh nhân (51,7%) phải sử dụng thuốc vận mạch, trong đó 5 bệnh nhân phải dùng 3 loại thuốc vận mạch, và chỉ có 10 bệnh nhân

thoát thuốc vận mạch và sống được, điều này cho thấy bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu rất nặng.

Tỉ lệ HA tụt trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với các tác giả khác. Trong nghiên cứu của Massoumi không có bệnh nhân nào HA tụt khi nhập viện với HA tâm thu trung bình 115 ± 24 mmHg và HA tâm trương trung bình $75,8 \pm 10,8$ mmHg. Bệnh nhân trong nghiên cứu của Massoumi đến sớm và thời gian từ lúc ngộ độc đến lúc lọc máu trung bình có 10 giờ¹⁴², trong khi thời gian từ khi ngộ độc đến khi nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi khoảng 45 giờ, methanol đã chuyển hóa nhiều thành acid formic gây toan và tụt huyết áp.

Trong nghiên cứu của Brahmi chỉ có 18,7% bệnh nhân tụt huyết áp do bệnh nhân đến viện sớm hơn (trung bình 36 giờ), nồng độ methanol thấp hơn (trung bình 140mg/dl)⁸⁴.

Phân độ mức độ nặng khi nhập viện (theo PSS)

Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol trong nghiên cứu thường đến viện trong tình trạng rất nặng, có 2 bệnh nhân ngừng tuần hoàn tại thời điểm vào viện, 70/89 bệnh nhân (78,6%) mức độ nặng, 13/89 bệnh nhân (14,6%) mức độ trung bình, chỉ có 4/89 bệnh nhân (4,6%) mức độ nhẹ và không triệu chứng. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả PSS mức độ nặng cao phù hợp với tác giả Phạm Như Quỳnh 86,5%¹⁴⁵, tuy nhiên các tác giả khác thì tỉ lệ bệnh nhân ở mức độ nặng này lại thấp hơn như Lưu Thị Liên 65,4%¹⁵, Zakhzov 47,6%¹⁶³, Wedge 37%¹²⁷.

Giải thích tỉ lệ PSS mức độ nặng trong nghiên cứu của chúng tôi cao vì hầu hết bệnh nhân đều uống một lượng methanol rất lớn, đến viện rất muộn nên methanol đã chuyển hóa nhiều thành acid formic đã ngấm vào tạng gây tổn thương đa cơ quan.

Triệu chứng khởi phát thường biểu hiện ở mắt, thần kinh trung ương, đường tiêu hóa, và hô hấp, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả phù hợp với

Nguyễn Đàm Chính¹⁶² và một số tác giả khác trên thế giới như Hodva¹⁶⁴, Brami⁸⁴, Zakaharov⁹³.

Về tỉ lệ các triệu chứng xuất hiện trong nghiên cứu có một vài khác biệt so với một số nghiên cứu khác và cũng có sự khác biệt giữa các nghiên cứu này với nhau (bảng 4.1), lí do là vì những triệu chứng này xuất hiện phụ thuộc vào thời gian từ khi tiếp xúc methanol đến khi nhập viện, có uống cùng ethanol hay không, lượng methanol uống, chức năng thận, tình trạng nôn, tình trạng sử dụng rượu thường xuyên hay không cũng như enzym chuyển hóa khác nhau ở mỗi bệnh nhân.

Bảng 4.1. Tỉ lệ các triệu chứng thường gặp trong các nghiên cứu

165 166 84 93 10 167
, , , , ,

Triệu chứng Tác giả	Thị giác (%)	Thần kinh trung ương (%)	Tiêu hóa (%)	Hô hấp (%)	Không triệu chứng (%)
Nguyễn Đàm Chính (2013)	31,5	46,7	40	56,7	Không đề cập
Hovda (2005)	55	24	43	41	Không đề cập
Brahmi (2007)	69	69	87	19	Không đề cập
Zakharov (2015)	58	29	61	47	16
Zakharov và cộng sự (2014)	42	31	48	32	25
Kute (2016)	60,4	59,3	83,5	59,3	5,5

Đặc điểm toan chuyển hóa

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả người bệnh ngộ độc cấp methanol lúc vào viện đều có tình trạng toan chuyển hóa (pH trung vị 7,14). Có sự khác biệt giữa 3 nhóm sống, di chứng và tử vong ($p < 0,05$). Nhóm tử vong có pH trung vị nhỏ nhất là 6,98, nồng độ lactat cao nhất 6,80. Kết quả này phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Kute nhóm sống (pH $7,17 \pm 0,14$), nhóm tử vong (pH $6,81 \pm 0,08$, ($p < 0,001$))⁹². Theo tác giả Barceloux pH $< 7,3$ trong ngộ độc cấp methanol là toan chuyển hóa nặng cần phải lọc máu¹. Thực tế methanol được chuyển hóa thành formaldehyde và acid formic gây toan chuyển hóa máu. Ngoài ra quá trình chuyển hóa methanol đều tiêu thụ NAD^+ sản sinh ra NADH, chuyển pyruvat thành acid lactic, cùng với tình trạng suy tuần hoàn gây ra tình trạng toan lactic. Sự có mặt acid lactic càng nghiêm trọng thêm tình trạng toan hóa máu. Do đó kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ pH trung bình thấp và giá trị lactat tăng là hoàn toàn phù hợp. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lee (pH $7,0 \pm 0,2$)¹⁴, Beatty (pH $7,13$)¹⁴⁴, Hovda (pH $7,2$)⁷, Nozha (pH $7,22$)⁸⁴ và Zakharov (pH $7,15$)⁹³. Sau điều trị các giá trị pH, HCO_3^- , BE đều tăng và lactat hạ xuống, tuy nhiên trong số 89 bệnh nhân thì có 10 bệnh nhân có tình trạng toan trở lại vì suy đa tạng và đều tử vong.

Tỉ lệ tăng lactat chung trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,55 thấp hơn kết quả của Nguyễn Đàm Chính và Hà Trần Hưng năm 2016 (lactat 7,1)¹⁶⁸, cao hơn Zakharov (lactat 2,5)⁹³.

Đặc điểm khoảng trống anion, khoảng trống áp lực thẩm thấu và nồng độ methanol

Khoảng trống anion tại thời điểm nhập viện rất cao giá trị trung bình là $42,76 \pm 12,85$ (nhỏ nhất 16,7, lớn nhất 107,1), có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong ($p < 0,05$).

Kết quả này phù hợp với lý thuyết trong ngộ độc methanol do sản phẩm chuyển hóa của methanol là acid formic sẽ gây ra tình trạng toan chuyển hóa và tăng khoảng trống anion, lượng methanol uống càng nhiều, bệnh nhân càng đến muộn thì khoảng trống anion càng tăng cao. Do vậy khoảng trống anion tỉ lệ thuận với mức độ của bệnh. Những trường hợp có tăng khoảng trống anion thường tập trung ở nhóm bệnh nhân đến viện muộn, methanol đã chuyển hóa và hình thành rất nhiều acid formic. Một số trường hợp khoảng trống anion cao và nồng độ methanol vẫn cao là do bệnh nhân đã uống quá nhiều methanol và nhập viện giai đoạn muộn nên dù methanol đã chuyển hóa nhiều hình thành một lượng lớn acid formic nhưng nồng độ trong máu vẫn cao, những trường hợp này thường có tỉ lệ tử vong rất cao, điển hình là trường hợp bệnh nhân nam 58 tuổi, uống rượu không rõ nguồn gốc, sau uống 48 giờ xuất hiện đau bụng, đi ngoài phân lỏng, rồi đi vào hôn mê, vào tuyến dưới chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn đường vào tiêu hóa / xơ gan- viêm gan C, chuyển TTCD giờ thứ 72, hôn mê GCS 3 điểm, toan chuyển hóa nặng pH 7,05, nồng độ methanol rất cao 356,9 mg/dl, khoảng trống anion rất cao 142, HD 16 giờ, dùng ethanol, bệnh nhân tử vong ngày thứ 4.

Bệnh nhân có khoảng trống anion thấp nhất là 16,7, đây là bệnh nhân pha 50ml cồn sát khuẩn với 50ml nước, uống hết 60ml, gia đình phát hiện đưa đến viện giờ thứ 3,5, chưa có triệu chứng gì, chưa toan chuyển hóa, nồng độ methanol rất cao 419mg/dl, lúc đó methanol chưa kịp chuyển hóa thành acid formic nên khoảng trống anion chưa cao. Bệnh nhân này khởi hoàn toàn sau 5 ngày điều trị không để lại di chứng gì.

Tương tự như trên, tại thời điểm nhập viện tất cả bệnh nhân đều tăng khoảng trống ALTT với giá trị khoảng trống ALTT trung bình là $81,2 \pm 41,1$ (nhỏ nhất 15,4, lớn nhất là 194,2). Bệnh nhân có khoảng trống ALTT thấp

nhất là 15,4 mosm/kgH₂O, lí do bệnh nhân này không biểu hiện triệu chứng nhưng 8 bạn uống cùng đã nhập viện nên đi kiểm tra, vào viện giờ thứ 53, xét nghiệm pH 7,28, HCO₃⁻ 15, bệnh nhân được dùng ethanol, HD sau 6 giờ có nồng độ methanol thì dùng lọc. Còn bệnh nhân có khoảng trống ALTT cao nhất 194,2 mosm/kgH₂O, đây là bệnh nhân nam, nghiện rượu, vào viện giờ thứ 53 trong tình trạng nặng hôn mê GCS 7 điểm, toan chuyển hóa nặng pH 6,8, laclat cao không đo được, nồng độ methanol rất cao 357,5 mg/dl, bệnh nhân được điều trị tích cực đã sống được, song để lại di chứng mất thị lực 3/10. Điều này cũng phù hợp với lí thuyết khi lượng methanol uống càng nhiều, nồng độ methanol máu càng cao thì khoảng trống ALTT càng cao. Ngoài ra bệnh nhân uống cùng ethanol thì cả ethanol cũng làm tăng nồng độ thẩm thấu dẫn đến tăng khoảng trống ALTT.

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy lúc vào viện khoảng trống ALTT, khoảng trống anion đều rất cao, cao hơn nhiều so với các tác giả khác: Nguyễn Đàm Chính và cộng sự (giá trị trung bình khoảng trống ALTT 58, khoảng trống anion 31,4)¹⁶⁹, Lương Mạnh Hùng (khoảng trống ALTT 61, khoảng trống anion 34,9)¹⁷⁰, Lee (khoảng trống ALTT 53,4 ± 35,5, khoảng trống anion 32,7 ± 15,4)¹⁴. Các rối loạn nặng nề này lí giải tại sao tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao.

Đặc điểm nồng độ methanol máu

Nồng độ methanol máu lúc nhập viện cao với giá trị trung bình 159,5 ± 102,3 mg/dl (nhỏ nhất 8,5, lớn nhất 569,7), có sự khác biệt giữa nhóm sống có di chứng với nhóm tử vong (p<0,05). Nồng độ methanol ở nhóm di chứng (129,7 ± 83,2mg/dl) thấp hơn ở nhóm sống (149,9 ± 119,9mg/dl), điều này cũng phù hợp vì thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi vào viện ở nhóm di chứng muộn hơn nhóm sống (54,61 ± 42,58 so với 33,15 ± 18,27) do bệnh

nhân đến viện càng muộn thì lượng methanol chuyển hóa thành acid formic càng nhiều, ngấm vào tạng gây tổn thương đa cơ quan.

Bệnh nhân có nồng độ methanol máu lúc nhập viện lớn nhất trong nghiên cứu là một bệnh nhân nam 46 tuổi, uống cồn sát khuẩn, đến viện giờ thứ 11, chưa có tình trạng toan pH 7,43, methanol 569,7mg/dl, bệnh nhân được lọc máu 20 tiếng, ra viện không di chứng. Bệnh nhân có nồng độ methanol thấp nhất là trường hợp trong nhóm 9 sinh viên ngộ độc tập thể vào viện muộn, giờ thứ 49, có biểu hiện đau đầu, chóng mặt, khí máu toan chuyển hóa, pH 7,29, methanol 8,5mg/dl, khoảng trống ALTT 54,8, khoảng trống anion 18,6, bệnh nhân đủ điều kiện lọc máu và dùng ethanol, khi có nồng độ bệnh nhân được dùng lọc máu ở giờ thứ 5.

Nồng độ methanol máu trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu cao hơn rất nhiều so với các tác giả khác trong nước và trên thế giới như Nguyễn Đàm Chính 50,5 mg/dl², Hovda và cộng sự 25mg/dl⁷, Lee 121,9 mg/dl¹⁴, Zakharov và cộng sự 88,96 mg/dl¹⁰. Rất tiếc chúng tôi chưa định lượng được acid formic để có đánh giá toàn diện hơn.

Tương quan nồng độ methanol máu với khoảng trống anion và khoảng trống áp lực thẩm thấu

Khi tiến hành đối chiếu khoảng trống anion và khoảng trống ALTT của bệnh nhân lúc nhập viện với nồng độ methanol máu lúc nhập viện thì thấy rằng nồng độ methanol máu với khoảng trống ALTT có mối tương quan chặt chẽ với hệ số tương quan $r = 0,863$. Trong khi đó nồng độ methanol và khoảng trống anion có mối tương quan ít $r = 0,021$. Điều này cũng phù hợp với thực tế là methanol máu càng cao thì áp lực thẩm thấu càng tăng khi hấp thu methanol đạt đỉnh. Kết quả này không phù hợp với Nguyễn Đàm Chính và cộng sự, có tương quan giữa nồng độ methanol và khoảng trống anion lúc nhập viện, $r = 0,575^{169}$.

Khoảng trống anion tương quan rất ít với nồng độ methanol, có lẽ bởi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi uống một lượng methanol rất lớn

nên mặc dù đến viện muộn nhưng vẫn còn một lượng lớn methanol chưa kịp chuyển hóa thành acid formic do đó chưa tăng khoảng trống anion nhiều.

Đặc điểm một số xét nghiệm sinh hóa khác lúc nhập viện của bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Creatinin máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 36/89 bệnh nhân (40,4%) tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn, giá trị trung vị của creatinin là $163\mu\text{mol/l}$. Nguyên nhân tổn thương thận cấp có thể do toan chuyển hóa, tụt huyết áp và acid formic gây hoại tử ống thận. Sau lọc máu chỉ còn 1 bệnh nhân tổn thương thận cấp với mức creatin $175\mu\text{mol/l}$, bệnh nhân này tử vong. Như vậy tình trạng tổn thương thận cấp đã được điều trị khá tốt. Kết quả của chúng tôi phù hợp với tác giả Nguyễn Đàm Chính, tỉ lệ suy thận 43,3%¹⁶⁹. Tỉ lệ bệnh nhân tổn thương thận cấp trong nghiên cứu này cao hơn của Brahmi với 25% suy thận và creatinin máu trung bình nhóm này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi ($155 \pm 38\mu\text{mol/l}$)⁸⁴.

Kali máu

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy 22/89 bệnh nhân (24,7%) có tình trạng tăng kali máu với kali máu trung vị là 5,85 (5,12-6,94). Điều này cũng phù hợp với tình trạng suy thận làm giảm đào thải kali qua nước tiểu, cộng với tình trạng toan chuyển hóa gây dịch chuyển kali từ nội bào ra ngoại bào. Bệnh nhân có kali máu cao nhất 7,0, có creatinin $259\mu\text{mol/l}$, pH lúc vào viện $< 6,8$, tử vong ngày thứ 2. Kết quả kali máu tăng phù hợp với kết quả của Nguyễn Đàm Chính với kali máu trung bình 5,6¹⁶⁹.

Creatine kinase (CK)

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy có 10/89 bệnh nhân (11,2%) có biểu hiện tăng CK với giá trị trung vị là 3384,0 ui/l (tứ phân vị 1912,0-4725,0). Nguyên nhân có thể là biến chứng tiêu cơ vân trong ngộ độc hoặc nguyên nhân không đặc hiệu như bệnh nhân tổn thương thận cấp,

nằm bất động thở máy. Tỷ lệ tăng CK trong nghiên cứu này thấp hơn so với các tác giả khác Nguyễn Đàm Chính 43,4%¹⁶⁹, Brahmi 18,7%⁸⁴.

Kết quả chụp cắt lớp vi tính/cộng hưởng từ sọ não

Tổn thương thần kinh trung ương cũng là một trong những tổn thương đáng chú ý trong ngộ độc cấp methanol. Trong nghiên cứu này có 63/89 bệnh nhân (70,8 %) được chụp phim. Tổn thương trên phim chụp là 44/89 bệnh nhân (69,8%). Các tổn thương thường thấy là giảm tỉ trọng nhân bào, hoại tử nhân bào 31,7%, tổn thương và giảm tỉ trọng các vùng não khác là 38%, phù não 14,3%, đáng chú ý là có 14 bệnh nhân (22,2%) có tình trạng xuất huyết não, màng não có thể do nồng độ acid formic cao gây ra hoại tử, chảy máu. Trong nghiên cứu này có 26 bệnh nhân (30,3%) không được chụp CT/MRI sọ não vì tình trạng bệnh nhân quá nặng, tử vong (18 bệnh nhân) và gia đình không hợp tác vì bệnh nhân nghiện rượu lâu năm (8 bệnh nhân).

Trong y văn nhiều tác giả mô tả xuất huyết trong ổ nhồi máu ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol^{46, 53}. Theo tác giả Barceloux có tổn thương điển hình ở thần kinh trung ương trong ngộ độc cấp methanol là xuất huyết não có tính chất đối xứng hai bên hoặc hoại tử tại vị trí nhân bào sẫm do đây là khu vực hạn chế tưới máu trong khi lại tăng chuyển hóa hơn khu vực khác, do đó nhân bào là vị trí dễ tổn thương nhất¹. Theo tác giả Sefidbakht trong ngộ độc methanol ngoài xuất huyết não và hoại tử tại vị trí nhân bào còn có thể gặp thoái hóa hoại tử chất trắng hai bên và xuất huyết dưới nhện¹⁷¹. Như vậy tổn thương não qua phim chụp CT/MRI trong nghiên cứu này phù hợp với các tổn thương thường gặp trong các nghiên cứu khác và trong y văn. Đáng tiếc là có 26/89 bệnh nhân không chụp được CT/MRI đánh giá tổn thương não vì các lí do như bệnh nhân nặng tử vong xin về ngay, quá nặng không chụp được hoặc gia đình không hợp tác, không đồng ý chụp.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều vào viện trong tình trạng rất nặng nên chúng tôi cho dùng ethanol và lọc máu ngay, sau lọc máu tình trạng huyết động ổn định mới đi chụp được CT/MRI sọ não nên cũng không loại trừ được có liên quan đến việc dùng chống đông hay không, đây cũng là khó khăn chung ở các nước nghèo, không có máy CT tại chỗ chụp phim loại trừ có chảy máu não trước khi lọc máu và các điều trị khác.

4.2.2. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong

4.2.2.1 Một số yếu tố liên quan tổn thương thần kinh thị giác

Kết quả khám mắt

Methanol được chuyển hóa thành formaldehyde. Formaldehyde tồn tại rất ngắn trong huyết tương 1- 2 phút nên không có khả năng gây độc, sau đó chuyển hóa rất nhanh thành acid formic, acid formic chuyển hóa chậm nên tích tụ lại gây độc. Acid formic gây độc trực tiếp lên tế bào thần kinh võng mạc và đĩa thị giác làm tổn thương mắt. Bên cạnh đó quá trình toan chuyển hóa do ngộ độc methanol cũng làm tăng độc tính do làm tăng khuếch tán của acid formic vào trong tế bào và làm cho tổn thương mắt kéo dài hơn. Trong nghiên cứu này có 64/89 bệnh nhân (71,9%) được khám mắt bởi bác sĩ chuyên khoa Mắt (soi đáy mắt cấp cứu tại giường nếu bệnh nhân nặng, thở máy hoặc khám tại khoa Mắt nếu bệnh nhân ổn định), trong đó tỉ lệ bệnh nhân có tổn thương thị giác rất cao 34/64 bệnh nhân (53,1%). Đáng tiếc vì có 25 bệnh nhân (28,1%) không được khám mắt vì bệnh nhân quá nặng tử vong (21 bệnh nhân) và gia đình không hợp tác khám (4 bệnh nhân).

Tỉ lệ bệnh nhân tổn thương thần kinh thị giác trong nghiên cứu này phù hợp với các tác giả khác như nghiên cứu của Desai và cộng sự khi thấy 78/122 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol bị di chứng thị giác chiếm

63,9%¹⁷², song lại cao hơn Hovda tổn thương thị giác chỉ có 8,9%, tuy nhiên nồng độ methanol trung bình trong nghiên cứu này chỉ có 80mg/dl⁷. Tác giả Sharma cho rằng tổn thương thần kinh thị giác trong ngộ độc cấp methanol là phù đĩa thị, viêm thần kinh thị giác, giảm/ hoặc mất thị lực, không thấy đục thủy tinh thể¹⁷³, đây cũng là hình thức tổn thương mắt hay gặp trong y văn về ngộ độc cấp methanol, điều này cũng phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

Một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng lúc nhập viện liên quan tổn thương thần kinh thị giác

Kết quả nghiên cứu cho thấy: bệnh nhân đến viện muộn ≥ 24 giờ có nguy cơ tổn thương thị giác cao gấp 2,84 lần bệnh nhân đến viện trước 24 giờ. (95%CI 0,977-8,281). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu trước đã chứng minh thời gian đến viện muộn có liên quan với mức độ nhìn mờ ($r=0,6$, $p<0,05$), mức độ thoái hóa võng mạc ($r= 0,49$), $p<0,05$) và liên quan với thay đổi kích thước đồng tử ($r= 0,6$, $p<0,05$)¹⁷². Đặc biệt có 8 bệnh nhân mất thị lực, trong đó 1 bệnh nhân rất trẻ 16 tuổi ngộ độc qua đường hít và đến viện rất muộn khi không nhìn thấy gì nữa. Kết quả nghiên cứu phù hợp với cơ chế sinh lí bệnh, bệnh nhân đến viện càng muộn, lượng methanol chuyển hóa thành acid formic càng tăng dẫn đến tổn thương tế bào thần kinh thị giác càng nặng nề với tỉ lệ di chứng cao hơn.

Trong nghiên cứu của Brahmi trên 16 bệnh nhân có 11 bệnh nhân tổn thương thị giác, 5 bệnh không tổn thương thị giác. Các yếu tố liên quan lần lượt là thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi xuất hiện triệu chứng (giờ) ($9,2 \pm 5,5$ so với $16,6 \pm 8,08$, $p= 0,04$), lượng methanol uống (gam) (462 ± 350 so với 105 ± 60 , $p= 0,0001$), pH ($7,10 \pm 0,2$ so với $7,30 \pm 0,07$, $p= 0,04$), nồng độ methanol (mg/dl) (220 ± 110 so với 84 ± 63)⁸⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ methanol không có sự liên quan với tổn thương thị giác có

thể một phần do bệnh nhân của chúng tôi đến viện muộn 45 giờ muộn hơn nhóm bệnh nhân của Brahmi trung bình 36 giờ, khi đó một lượng lớn methanol đã chuyển thành acid formic.

4.2.2.2. Một số yếu tố liên quan đến tử vong

Một số yếu tố lâm sàng liên quan tử vong

Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân mất phản xạ ánh sáng của đồng tử có nguy cơ tử vong cao gấp 10,44 lần so với bệnh nhân còn phản xạ ánh sáng của đồng tử (95%CI: 3,23-33,72). Điều này cũng tương tự khẳng định của Barceloux dấu hiệu đồng tử giãn mất phản xạ ánh sáng là một dấu hiệu tiên lượng nặng trong ngộ độc cấp methanol¹.

Bệnh nhân tụt huyết áp có nguy cơ tử vong cao gấp 14,41 lần bệnh nhân có huyết áp bình thường (95%CI: 3,01-69,14). Bệnh nhân suy hô hấp phải đặt nội khí quản có nguy cơ tử vong cao gấp 20,54 lần bệnh nhân không suy hô hấp (95%CI: 4,47-94,41). Bệnh nhân hôn mê sâu GSC < 8 có nguy cơ tử vong cao gấp 18,5 lần so với bệnh nhân có GCS ≥ 8 (95%CI: 5,61-61,02).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả các nghiên cứu trước: theo Kute⁹² và Hovda⁷ thì suy hô hấp phải thở máy và hôn mê có liên quan đến tử vong ($p < 0,001$).

Rất nhiều tác giả trên thế giới đã chứng minh bệnh nhân hôn mê khi nhập viện là một yếu tố liên quan tử vong như: Liu và cộng sự nghiên cứu 50 bệnh nhân ngộ độc methanol tại Toronto⁸⁵, Hovda⁷, Hassanian-Moghaddam¹⁵², Paasma⁹⁶, Naraq⁵⁷, Swartz⁶⁴. Điều này phù hợp với thực tế theo y văn thế giới và Việt Nam. Vì bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu nhập viện muộn, ngộ độc số lượng lớn, tổn thương thận cấp, toan chuyển hóa dẫn đến nồng độ acid formic cao gây ức chế hô hấp tế bào, tổn thương thần kinh trung ương gây hôn mê.

Bệnh nhân tiền sử nghiện rượu có nguy cơ tử vong cao gấp 5,19 lần bệnh nhân không nghiện rượu (95%CI: 1,39-19,35), điều này phù hợp với lý thuyết vì ở bệnh nhân nghiện rượu hệ MEOS đặc biệt là enzym Cytochrom P450 2E1, CYP 2E1 được cảm ứng lên tăng hoạt động khi đó lượng methanol sẽ được chuyển hóa thành acid formic nhanh hơn, nhiều hơn gây ra triệu chứng ngộ độc nặng hơn dẫn đến tỉ lệ tử vong cao hơn. Trong 89 bệnh nhân nghiên cứu, tử vong 36 bệnh nhân trong đó có tới 33 bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian từ khi tiếp xúc độc chất đến khi nhập viện chưa có mối liên quan với tử vong, điều này không phù hợp với công bố của tác giả Hassanian- Moghaddam thời gian đến viện muộn > 24 giờ liên quan đến tử vong¹⁵². Điều này có thể do đặc điểm mẫu của chúng tôi hầu hết là bệnh nhân đến viện rất muộn, uống 1 lượng methanol rất lớn, tỉ lệ tử vong cao dẫn đến khó so sánh để đưa ra kết luận về thời gian

Một số yếu tố cận lâm sàng liên quan tử vong

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có pH $\leq 7,0$ có nguy cơ tử vong cao gấp 2,83 lần bệnh nhân có pH $>7,0$ (95%CI: 1,17-6,87). Bệnh nhân có lactat $> 3,65\text{mmol/l}$ có nguy cơ tử vong cao gấp 5,83 lần bệnh nhân có lactat $\leq 3,65$ (95%CI: 2,27-15,0). Bệnh nhân có nồng độ methanol $\geq 93,96\text{mg/dl}$ có nguy cơ tử vong cao gấp 4,47 lần bệnh nhân có nồng độ methanol $<93,96\text{mg/dl}$ (95%CI: 1,37-14,57). Bệnh nhân tổn thương thận cấp creatin $\geq 130\ \mu\text{mol/l}$ có nguy cơ tử vong cao gấp 5,44 lần bệnh nhân có creatinin $<130\ \mu\text{mol/l}$ (95%CI: 2,16-13,72). Bệnh nhân có tiêu cơ vân CK $> 1000\text{ui/l}$ có nguy cơ tử vong cao gấp 7,286 lần bệnh nhân có CK $< 1000\text{ui/l}$ (95%CI:1,45-36,69).

Kết quả trong nghiên cứu này phù hợp với các tác giả khác trên thế giới: Coulter pH $< 7,22$ ¹⁷⁴, Hovda và cộng sự pH $<6,9$ là yếu tố liên quan tử vong⁷.

Các tác giả khác cũng chứng minh pH <7,0 liên quan đến tử vong: Liu và cộng sự⁸⁵, Mayer¹⁷⁵, Hasanian- Moghaddam¹⁵², Paasma và cộng sự⁷⁷.

Năm 2019 tác giả Hossein Hassanian và cộng sự¹⁷⁶ đưa ra tuyên bố đồng thuận trong tiếp cận vụ ngộ độc methanol về mức pH và tình trạng ý thức liên quan tử vong như sau: Trong 304 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol, có 80 bệnh nhân hôn mê, 224 bệnh nhân tỉnh, chia làm 4 nhóm

- Nhóm 1 (nguy cơ nhóm A): pH ≥ 7 và bệnh nhân tỉnh: nguy cơ tử vong 5%.
- Nhóm 2 (nguy cơ nhóm B): pH 6,74- 6,99 và bệnh nhân tỉnh: nguy cơ tử vong 14%).
- Nhóm 3 (nguy cơ nhóm C + D + E): pH <6,74 và bệnh nhân tỉnh hoặc pH 6,74- 6,99 và bệnh nhân hôn mê: tử vong 52%.
- Nhóm 4 (nguy cơ nhóm F): pH <6,74 và bệnh nhân hôn mê: tử vong 83%.

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu mặc dù đến viện muộn nhưng nồng độ methanol còn rất cao điều đó chứng tỏ bệnh nhân đã uống một lượng vô cùng lớn. Nồng độ methanol $\geq 93,96$ mg/dl liên quan đến tử vong phù hợp với các nghiên cứu khác nồng độ methanol cao là yếu tố liên quan tử vong Swartz⁶⁴, Liu⁸⁵, Paasma⁹⁶. Gần đây Zakharov đã tiến hành nghiên cứu trên 38 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol, ông tiến hành định lượng nồng độ format và đưa ra kết luận nồng độ formate $\geq 11-12$ mmol/l có liên quan đến di chứng mắt, thần kinh và tử vong⁹³, đây là một bước tiến mới rất có ý nghĩa lâm sàng trong những trường hợp bệnh nhân đến viện muộn khi mà methanol đã chuyển hóa thành acid formic.

Trong nghiên cứu này tình trạng tổn thương thận cấp creatin ≥ 130 $\mu\text{mol/l}$ có liên quan tử vong, tương tự với tác giả Lee creatinin > 1,4 mg/dl (~ 124 $\mu\text{mol/l}$) là một trong những yếu tố liên quan tử vong¹⁴. Điều này phù hợp với thực tế bởi những bệnh suy thận đều có tình trạng ngộ độc nặng nề, toan chuyển hóa, trụy tim mạch. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy CK cũng

là một trong những chỉ số liên quan đến tử vong, có lẽ cần phải thêm nghiên cứu và giả thiết để lí giải điều này, theo chúng tôi một phần là bệnh nhân ngộ độc methanol khi đến viện muộn cũng nằm trong bệnh cảnh chung như các bệnh lí khác là sốc, là suy đa tạng.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân tăng đường máu (glucose >7,7 mmol/l) có nguy cơ tử vong cao gấp 3,699 lần bệnh nhân có glucose ≤ 7,7 mmol/l (95%CI: 1,38-9,92), điều này cũng phù hợp với tác giả Sanaei- Zadeh glucose >140mg/dl (~7,7 mmol/l) có nguy cơ tử vong cao hơn nhóm không tăng đường máu khoảng 6,5 lần khi tác giả nghiên cứu trên 95 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tại Đài Loan với 43,7% bệnh nhân có tăng đường máu⁹¹. Tuy nhiên cũng cần xem xét thêm một số yếu tố liên quan như bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường hay không? Bệnh nhân vào tuyến dưới có được truyền đường dự phòng hạ đường huyết hay không vì bệnh nhân thường nghiện rượu, uống rượu triền miên và ăn uống kém. Trong số 36 bệnh nhân tử vong có 2 bệnh nhân tiền sử đái tháo đường, tuy nhiên những bệnh nhân chuyển từ tuyến dưới lên (35 trường hợp) giấy chuyển viện không ghi đầy đủ thông tin nên chúng tôi cũng không biết được bệnh nhân đã truyền đường hay chưa. Thực tế chưa có tài liệu nào đề cập đến việc ngộ độc methanol gây tăng đường máu trực tiếp, có lẽ tăng đường máu trong ngộ độc cấp methanol nằm trong bệnh cảnh bệnh nhân nặng, suy tạng, tăng do stress.

4.3. Đánh giá hiệu quả phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol

4.3.1. Hiệu quả cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng của phác đồ

Về phác đồ điều trị so với các nước trên thế giới ethanol đường tĩnh mạch đã được áp dụng rộng rãi, fomepizole đã bắt đầu được áp dụng phổ biến đặc biệt ở các nước phát triển, thậm chí có những bệnh nhân đến sớm không cần phải lọc máu. Trong khi đó với điều kiện thực tế tại Việt Nam còn rất hạn chế về antidote chỉ có ethanol đường uống cũng như hạn chế về mặt truyền thông để người dân có thể nhận biết dấu hiệu ngộ độc, tiếp cận với điều trị

sớm hơn. Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng điều trị phối hợp lọc máu tích cực và ethanol đường uống là một bước tiến mới trong điều trị ngộ độc cấp methanol ở điều kiện hiện nay. Dựa trên những đánh giá về kết quả lâm sàng, cận lâm sàng phức đồ của chúng tôi mang lại những hiệu quả nhất định

Kết quả chung

Trong nhóm nghiên cứu tỉ lệ tử vong là 36/89 bệnh nhân (40,4%), sống có di chứng là 26/89 bệnh nhân (29,2%), sống không di chứng là 27/89 bệnh nhân (30,4%). Lí giải tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao là do do bệnh nhân ngộ độc rất nặng (PSS mức độ nặng là 78,6%), mức độ suy đa tạng nhiều SOFA 5 (2,5-7,5), đến viện rất muộn so với các tác giả khác (trung bình 45 giờ), nồng độ methanol máu cao (trung bình 159,5mg/dl), khoảng trống anion cao ($42,76 \pm 12,85$ mmol/l), khoảng trống ALTT tăng ($81,2 \pm 41,2$ mosm/kg H₂O), phần lớn vào viện trong bệnh cảnh toan chuyển hóa nặng (pH 7,1), hôn mê sâu, suy hô hấp, tụt huyết áp.

Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Đàm Chính nghiên cứu trên 30 bệnh nhân, dùng HD, không dùng ethanol, tỉ lệ tử vong trong nhóm nặng phải lọc máu (n= 17) là 7/17 bệnh nhân (41,2%), mặc dù trong nghiên cứu của Nguyễn Đàm Chính nồng độ methanol trung bình thấp chỉ có 50,5mg/dl, thời gian đến viện trung bình sớm hơn 37 giờ¹⁶². Điều này chính tỏ lọc máu tích cực phối hợp ethanol đường uống mang lại hiệu quả cho bệnh nhân ngộ độc cấp methanol, giảm tỉ lệ tử vong so với trước đây.

Tuy nhiên tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn các tác giả khác: Hovda 18%, Zakharov 20,8%, Paasma 23%, Sanaei- Zadeh 28,%, Lee 34,4%. Theo nghiên cứu của Hodva và Zakahrov, tỉ lệ tử vong lần lượt là 21% và 20,8% vì nồng độ methanol trong các nghiên cứu này thấp hơn, chỉ có 80mg/dl và 88,96mg/dl, tình trạng toan chuyển hóa lúc vào viện (pH 7,2), nhẹ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi^{7, 10}. Tác giả Lee tỉ lệ tử vong 34,4% thấp hơn vì nồng độ methanol thấp hơn ($121,9 \pm 144,0$ mg/dl), khoảng trống anion ($32,7 \pm 15,4$ mmol/l) và khoảng trống ALTT ($53,4 \pm 35,5$ mosm/kg H₂ O) đều thấp hơn

so với nhóm bệnh nhân của chúng tôi¹⁴. Tương tự bệnh nhân trong nghiên cứu của Paasma và Sanaei-Zadeh đều có nồng độ methanol, khoảng trống anion, khoảng trống ALTT thấp hơn, thời gian đến viện sớm hơn so với bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi^{96,91}.

Trong 26 bệnh nhân di chứng chúng tôi đánh giá tại thời điểm ra viện và sau 1 tháng bằng gọi điện thoại có 15 bệnh nhân di chứng mắt, 5 bệnh nhân di chứng não và 6 bệnh nhân di chứng cả mắt và não.

Trong 11 bệnh nhân di chứng não có 7/11 bệnh nhân (63,6%) di chứng mức độ tàn tật nặng, 1/11 bệnh nhân (9,1%) còn ý thức nhưng phải phụ thuộc người khác, 3/11 bệnh nhân (27,3%) tự phục vụ bản thân nhưng suy giảm trí nhớ, thay đổi tính nết.

Trong 21 bệnh nhân di chứng mắt có 8/21 bệnh nhân (38,1%) mất thị lực, không nhìn được mặc dù đã điều trị chuyên khoa mắt nhưng không hồi phục sau 1 tháng. 7/21 bệnh nhân (33,3%) nhìn mờ tiếp tục điều trị chuyên khoa mắt, sau 1 tháng vẫn nhìn mờ. Có 6/21 bệnh nhân (28,6%) có cả di chứng não nặng nề chuyển tuyến dưới không chuyển chuyên khoa mắt điều trị được.

Cải thiện mức độ nặng trên lâm sàng

Sau điều trị bệnh nhân có sự cải thiện về mức độ nặng theo PSS (điểm PSS mức độ nặng, và trung bình giảm nhiều, mức độ không triệu chứng tăng nhiều), lúc nhập viện có 78,6% bệnh nhân ngộ độc mức độ nặng sau điều trị chỉ còn 18% mức độ nặng, lúc nhập viện chỉ có 3,4% bệnh nhân không có triệu chứng, sau điều trị con số này đã tăng lên 30,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này chứng tỏ phác đồ điều trị cải thiện tình trạng lâm sàng.

Cải thiện tình trạng ý thức

Sau điều trị bệnh nhân có sự cải thiện rõ rệt về ý thức điểm GCS trung vị tăng từ 14 (6,5-15) lên 15 (14,5-15) ở nhóm sống và nhóm di chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp tác giả Phạm Như Quỳnh trước điều trị là $7,76 \pm 4,43$, sau điều trị là $10,15 \pm 4,84$ ¹⁴⁵.

Cải thiện tình trạng hô hấp

Tại thời điểm nhập viện trong nghiên cứu này có 53 bệnh nhân ở nhóm sống và nhóm di chứng thì có 33 bệnh nhân (62,3%) suy hô hấp phải thở máy. Các bệnh nhân này đều có tình trạng toan chuyển hóa nặng, nồng độ methanol máu rất cao, suy hô hấp. Tỷ lệ suy hô hấp trong nghiên cứu này cao hơn nhiều các tác giả khác như Nguyễn Đàm Chính tỷ lệ suy hô hấp 43%¹⁶², Hovda 41%⁷, Kute 43,9%⁹². Sau điều trị còn 8 bệnh nhân (15,1%) phải thở máy chuyển về tuyến dưới, đây đều là những trường hợp di chứng não. Sau điều trị có sự cải thiện rõ rệt về tình trạng suy hô hấp ($p < 0,001$). Thời gian thở máy trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu trung bình là gần 3 ngày, có bệnh nhân lâu nhất là 7 ngày và bệnh nhân này có tình trạng viêm phổi. Khi rút ống nội khí quản sớm sẽ hạn chế được tình trạng viêm phổi, nhiễm trùng bệnh viện.

Cải thiện tình trạng suy đa tạng theo SOFA

Trong 53 bệnh nhân ở 2 nhóm sống và nhóm di chứng lúc nhập viện giá trị trung vị của thang điểm SOFA là 3 (1-5), sau điều trị cải thiện tốt tình trạng suy đa tạng SOFA xuống còn 2 (0-3). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4.3.2. Hiệu quả cải thiện trên cận lâm sàng của phác đồ

Hiệu quả cải thiện toan chuyển hóa của lọc máu

Sau khi truyền kiềm tình trạng toan chuyển hóa đã được khắc phục nhưng nếu không lọc máu thì tình trạng toan chuyển hóa sẽ tiếp diễn vì methanol tiếp tục chuyển hóa thành acid formic, acid lactic tiếp tục tăng lên. Theo nhiều tác giả trong nước và trên thế giới pH là yếu tố liên quan đến tử vong, đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi pH trung vị là 7,14 thấp hơn rất nhiều các tác giả khác như Zakharov pH 7,15⁹³, Hovda pH 7,2⁷, Nguyễn Đàm Chính pH 7,11¹⁷⁷.

Sau lọc máu lần 1 các chỉ số pH, HCO_3^- , BE, lactat đều cải thiện rất tốt (vào viện giá trị trung vị pH 7,14, HCO_3^- 6,30, BE -23,15, lactat 5,55) (sau lọc máu giá trị trung vị pH lên 7,45, HCO_3^- lên 23,30, BE lên - 0,1, lactat giảm xuống 3,65). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp Phạm Như Quỳnh lúc vào viện pH máu trung vị 7,01, HCO_3^- trung vị 6,0, BE trung vị 23,8, lactat trung vị 5,6 sau lọc máu pH lên 7,45, HCO_3^- 26,1, BE lên 1,9, lactat xuống 3,4¹⁴⁵.

Sau lọc máu lần 1 có 34 bệnh nhân do nồng độ methanol còn cao (22 bệnh nhân) và do tắc quả lọc (12 bệnh nhân) nên phải lọc lần 2, sau lọc máu lần 2 HCO_3^- và BE đều tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tình trạng toan chuyển hóa đã được cải thiện rất nhanh, rất tốt vì bệnh nhân vào viện được truyền bicarbonat và lọc máu ngay nhưng vì bệnh nhân của chúng tôi đến viện rất muộn và ngộ độc lượng methanol rất lớn nên đã sinh ra rất nhiều acid formic gây suy đa cơ quan, một số bệnh nhân toan chuyển hóa nặng, suy đa tạng và tử vong.

Hiệu quả lọc methanol

Tại thời điểm nhập viện 89 bệnh nhân có nồng độ methanol rất cao trung bình $159,5 \pm 102,3$ mg/dl, cao nhất 569,7 mg/dl, có đến 91% bệnh nhân có nồng độ methanol > 50 mg/dl (đây là ngưỡng mà bệnh nhân có thể tử vong nếu không được điều trị tích cực), còn lại 5 bệnh nhân (5,62%) có nồng độ methanol 20- 50mg/dl (là ngưỡng gây tổn thương mắt nếu không được điều trị), chỉ có 3 bệnh nhân (3,38%) có nồng độ methanol ≤ 20 mg/dl (là ngưỡng không phải điều trị nhưng vì bệnh nhân của chúng tôi đến viện muộn trên 48 giờ nên methanol đã chuyển hóa thành acid formic, bệnh nhân có toan chuyển hóa, tăng khoảng trống anion). Như vậy nếu không điều trị chỉ nhìn vào nồng độ methanol ban đầu thì bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ tử vong rất cao theo như nghiên cứu của Baceloux¹. Nồng độ methanol

trung bình hơn rất nhiều các tác giả khác như Nguyễn Đàm Chính 50,5 mg/dl¹⁶⁹, Zakharov 93,76 mg/dl⁹³, Lee 121,9 mg/dl¹⁴. Nghiên cứu của Phạm Như Quỳnh nồng độ methanol lúc vào viện là 160mg/dl sau HD kéo dài lần 1 giảm xuống còn 25,51mg/dl, một số bệnh nhân phải lọc máu lần 2, nồng độ methanol trung bình về mức dưới ngưỡng gây độc là 16,18mg/dl¹⁴⁵. Nghiên cứu của Abdolkarim phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi HD giảm nồng độ methanol tốt, theo tác giả này giá trị methanol trung bình trước HD là $22,4 \pm 10,5$ mg/dl, sau HD giảm xuống còn $7,3 \pm 6,1$ mg/dl¹⁷⁸.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi sau điều trị nồng độ methanol giảm rất nhiều từ 159,49mg/dl xuống còn 22,11mg/dl sau lọc máu lần 1 và còn 11,87 mg/dl sau lọc máu lần 2, đây là ngưỡng không còn chỉ định điều trị đặc hiệu, được coi là an toàn cho bệnh nhân.

Hiệu quả giảm khoảng trống anion và khoảng trống áp lực thẩm thấu

Tại thời điểm nhập viện tất cả bệnh nhân đều có tăng khoảng trống anion, giá trị trung bình là $42,76 \pm 12,85$ (mmol/l). Kết quả này phù hợp với lý thuyết bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đến viện muộn nên mặc dù nồng độ methanol còn cao nhưng cũng có một lượng khá lớn methanol đã chuyển hóa thành acid formic gây toan máu và gây tăng khoảng trống anion. Do vậy khoảng trống anion tỉ lệ thuận với mức độ nặng của bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả Phạm Như Quỳnh khoảng trống anion trung bình $42,97 \pm 14,6$ ¹⁴⁵, nhưng lại cao hơn Nguyễn Đàm Chính trung vị là 22¹⁶⁹, Lee trung bình là $32,7 \pm 15,4$ ¹⁴.

Sau điều trị khoảng trống anion giảm nhiều (giá trị trung bình $20,33 \pm 9,34$) sau lọc máu lần 1 và giảm xuống còn ($16,85 \pm 6,35$) sau lọc máu lần 2 lần 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tương tự Phạm Như Quỳnh sau điều trị khoảng trống anion là $14,3 \pm 8,66$ ¹⁴⁵.

Tại thời điểm nhập viện tất cả bệnh nhân đều có tăng khoảng trống ALTT (giá trị trung bình $81,2 \pm 41,1$ mosm/kgH₂O). Theo định nghĩa khoảng trống ALTT > 10 mosm/kg H₂O được coi là tăng. Kết quả này phù hợp với lý thuyết nồng độ methanol càng cao thì ALTT càng cao, thêm nữa bệnh nhân có uống cùng ethanol thì ethanol cũng tham gia làm tăng ALTT vì chúng đều có trọng lượng phân tử nhỏ. Có 3 bệnh nhân nồng độ methanol ≤ 20 mg/dl thì khoảng trống ALTT có tăng nhưng tăng không đáng kể so với giá trị bình thường. Sau lọc máu nồng độ methanol giảm thì khoảng trống ALTT cũng giảm, các sản phẩm chuyển hóa của methanol là acid formic và format không tham gia tạo ALTT. Trong nghiên cứu của Phạm Như Quỳnh khoảng trống ALTT trung bình là $78,34 \pm 47,5$ ¹⁴⁵, Nguyễn Đàm Chính giá trị trung vị là 58¹⁶⁹, Lee giá trị trung bình $53,4 \pm 35,5$ ¹⁴, đều thấp hơn kết quả của chúng tôi.

Sau lọc máu khoảng trống ALTT về giá trị thấp hơn rất nhiều ($26,44 \pm 19,44$ mosm/kg H₂O) sau lọc máu lần 1 và còn ($24,14 \pm 23,69$ mosm/kgH₂O) sau lọc máu lần 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với Phạm Như Quỳnh sau điều trị khoảng trống ALTT giảm xuống còn $26,7 \pm 12,83$ ¹⁴⁵.

Cải thiện tình trạng tổn thương thận cấp

Trong nghiên cứu này lúc nhập viện có 36 bệnh nhân (40,4%) tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn, giá trị trung vị creatinin là 163 μ mol/l. Sau lọc máu chỉ còn 1 bệnh nhân tổn thương thận cấp (creatinin 175 μ mol/l), bệnh nhân này rất nặng và tử vong. Nguyên nhân tổn thương thận cấp có thể là tụt huyết áp và một phần do acid formic gây hoại tử ống thận trực tiếp. Tỷ lệ bệnh nhân tổn thương thận của chúng tôi thấp hơn Nguyễn Đàm Chính 43,3% (trung vị 186)¹⁶⁹, cao hơn Phạm Như Quỳnh 37,83% (trung bình $125,6 \pm 43,46$)¹⁴⁵.

Hiệu quả đạt nồng độ ethanol theo mục tiêu

Trong tổng số 414 mẫu xét nghiệm ethanol tỉ lệ mẫu ethanol đạt mục tiêu điều trị 100-150mg/dl là 21,2%. Có 38 bệnh nhân được làm xét nghiệm ethanol 1 giờ/ lần trong 8 giờ HD, nồng độ ethanol trung bình gần đạt 100mg/dl, nồng độ ethanol đạt mục tiêu theo giờ dao động từ 15,8-31,6%.

Trong tổng số 414 mẫu làm xét nghiệm có 274/414 mẫu (66,2%) ethanol <100mg/dl vì chúng tôi dùng ethanol đường uống liên quan đến hấp thu, chuyển hóa cũng như có một số yếu tố khác ảnh hưởng như bệnh nhân thở máy, tụt huyết áp, nôn, bụng chướng...Thêm nữa chúng tôi không có kết quả ethanol định lượng ngay nên không điều chỉnh được liều ethanol.

Kết quả đạt nồng độ ethanol theo mong muốn của chúng tôi thấp hơn tác giả Wedge nghiên cứu trên 49 bệnh nhân ngộ độc methanol và ethylenglycol dùng ethanol truyền tĩnh mạch, tỉ lệ mẫu ethanol đạt 100-150mg/dl là 27%, tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu này cao hơn chúng tôi như 71% kích thích thần kinh trung ương, 20% suy giảm ý thức, nôn 22%, không có bệnh nhân nào hạ đường máu¹²⁷.

4.3.3. Một số đặc điểm liên quan đến lọc máu

Quy trình thực hiện các biện pháp điều trị trong phác đồ nghiên cứu của chúng tôi khá tốt, 100% bệnh nhân được lọc máu (trong đó có 85 bệnh nhân toan chuyển hóa pH <7,3; 3 bệnh nhân sau uống rượu không rõ nguồn gốc có dấu hiệu sinh tồn nặng, hôn mê đã được truyền kiềm và đặt ống nội khí quản tuyến dưới, 1 bệnh nhân sau uống còn sát khuẩn được mẹ phát hiện đưa luôn vào viện chưa có tình trạng toan chuyển hóa sau khi có nồng độ methanol được điều trị ngay theo phác đồ).

Thời gian từ khi bệnh nhân đến TTCD, làm chẩn đoán đến khi được lọc

máu khoảng 2 giờ, bệnh nhân được lọc máu sớm hơn nhiều so với tác giả Nguyễn Đàm Chính, trung bình 5 giờ². Tuy nhiên bệnh nhân thường đến viện muộn nên thời gian từ khi có biểu hiện nhiễm độc (đã chuyển hóa đủ mức acid formic gây độc) tới khi được lọc máu khoảng gần 16 giờ, có bệnh nhân đến viện sau 3 ngày. Điều này phù hợp với tình trạng nặng của bệnh nhân khi nhập viện và tỉ lệ tử vong, di chứng còn cao.

Mặc dù bệnh nhân thường đến viện muộn nhưng nồng độ methanol đo được còn rất cao, do đó trong nghiên cứu của chúng tôi có 34/89 bệnh nhân (38,2%) lọc lần 2 do nồng độ methanol cao (22 bệnh nhân) và do tắc quả lọc (12 bệnh nhân). HD là lựa chọn ưu tiên trong ngộ độc cấp methanol, chỉ có 4 bệnh nhân phải CVVH do tình trạng quá nặng, tụt HA mặc dù đã dùng thuốc vận mạch liều cao (3 bệnh nhân CVVH từ đầu, 1 bệnh nhân sau HD được tiếp tục CVVH). Theo nhiều tác giả thời gian HD là 8 giờ nếu như không có nồng độ methanol. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả người bệnh được ước tính thời gian lọc máu khi có kết quả nồng độ methanol để đạt mục tiêu hạ thấp nồng độ methanol < 20mg/dl. Thời gian lọc máu trung bình là 9,6 giờ.

Tác giả Phạm Như Quỳnh sử dụng phương thức HD 8 giờ trên 30 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol có 14 bệnh nhân (46,7%) phải lọc lần 2, tương đương với nghiên cứu của chúng tôi vì nồng độ methanol trung bình 160,22mg/dl, của chúng tôi là 159,5 mg/l, thời gian từ khi tiếp xúc methanol đến khi nhập viện muộn 45 giờ tương tự như nghiên cứu của chúng tôi¹⁴⁵.

Tác giả Kute nghiên cứu trên 91 bệnh nhân, có 14,3% bệnh nhân phải lọc cuộc 2, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi vì nồng độ methanol trung bình trong nghiên cứu này thấp hơn của chúng tôi, bệnh nhân đến sớm hơn, thời gian 1 cuộc HD từ 4-6 giờ (thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi), tốc độ máu

250-350ml/phút, tốc độ dịch thẩm tách là 500ml/phút, diện tích màng lọc $\geq 1,5m^{292}$. Trong khi nghiên cứu của chúng tôi tốc độ dịch thẩm tách là 500ml/phút, tốc độ máu khoảng 200-220 ml/phút, diện tích màng lọc $1,3m^2$, thời gian lọc lần đầu là 8 giờ.

Kết quả nghiên cứu cho thấy biến chứng thường gặp nhất là tắc quả lọc 13,5%, các bệnh nhân này đã được thay quả lọc và tiếp tục lọc, biến chứng chảy máu chân catheter rất ít và nhẹ, các bệnh nhân này được băng ép cầm máu tại chỗ và đều ổn định.

4.3.4. Một số đặc điểm phác đồ ethanol đường uống

Trong nhóm nghiên cứu bệnh nhân thường đến viện muộn nên xét nghiệm lúc vào viện chỉ có 7/89 bệnh nhân (7,9%) có xét nghiệm ethanol dương tính, thời gian từ khi bệnh nhân có triệu chứng đến khi dùng ethanol khá dài thường 14 giờ do bệnh nhân đến muộn, bệnh nhân vào viện được dùng ethanol ngay, sau khoảng nửa giờ, lượng ethanol được dùng đến khi đạt tiêu chuẩn dùng ethanol, lượng khá lớn khoảng 1530ml.

Một số tác dụng phụ khi dùng ethanol như kích thích thần kinh trung ương 28,6%, ức chế thần kinh trung ương 10,7%, xuất huyết dạ dày 5,6%, các trường hợp này đều xuất huyết ở mức độ nhẹ (dịch dạ dày đen bản, đi ngoài phân đen), không phải truyền máu, ổn định sau 2 ngày điều trị bằng thuốc esomeprazole theo phác đồ, hạ đường máu 2,2% (cả 2 bệnh nhân này đều đã được truyền đường 5% dự phòng hạ đường máu), do đó bác sĩ điều trị bệnh nhân ngộ độc cấp methanol cũng cần phải chú ý điều trị dự phòng. Các tác dụng phụ này được phát hiện và điều chỉnh kịp thời nên không gây ra biến chứng gì..

4.4. Hạn chế của đề tài

Vì lí do đạo đức nên chúng tôi không chọn được nhóm chứng trong nghiên cứu. Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol thường vào viện trong tình trạng nặng khi bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lọc máu và dùng ethanol sẽ được điều trị ngay lập tức nhằm hạn chế tối đa tỉ lệ tử vong, biến chứng.

Trong thời gian nghiên cứu, TTCD chưa xét nghiệm định lượng ethanol, methanol được mà phải gửi viện Pháp Y Quốc Gia, không có kết quả ngay, trung bình mất 4- 6 giờ, do đó nghiên cứu chưa đặt vấn đề điều chỉnh liều ethanol theo kết quả định lượng. Chúng tôi áp dụng phác đồ cứng theo khuyến cáo của các tác giả trên thế giới và đang được sử dụng tại TTCD nên mức ethanol đạt mục tiêu còn chưa cao. Không có fomepizol và ethanol truyền tĩnh mạch tại Việt Nam do đó nghiên cứu dùng ethanol đường uống cũng cho kết quả điều trị thuốc giải độc chưa cao.

Định lượng ethanol 1 giờ/lần không tiến hành ở tất cả các bệnh nhân nghiên cứu (do kết quả ban đầu cho thấy nồng độ ethanol máu dao động nhiều nên giai đoạn sau xét nghiệm định lượng được tiến hành mỗi giờ), cũng như chưa định lượng được nồng độ format.

Vì một số lí do khách quan như tình trạng bệnh nhân nặng, gia đình không hợp tác nên chúng tôi chưa đánh giá chuyên khoa mắt và chụp CT/MRI sọ não được 100% bệnh nhân dẫn đến chưa đánh giá được toàn diện ảnh hưởng lên mắt, thần kinh trung ương ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 89 bệnh nhân ngộ độc cấp methanol trong thời gian từ 11/2016 đến 10/2019 được điều trị lọc máu tích cực và dùng ethanol đường uống tại Trung tâm chống độc Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi có một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bệnh nhân thường đến viện muộn (sau uống 45 giờ), chỉ có 19,1% bệnh nhân đến trước 24 giờ.

Bệnh nhân ngộ độc cấp methanol vào viện phần lớn ở mức độ nặng (PSS mức độ nặng: 78,6%), 68,5% hôn mê, 21,3% đồng tử giãn mất phản xạ ánh sáng, 65,2% suy hô hấp phải thở máy, 16,9% tụt huyết áp.

Tất cả bệnh nhân đều có toan chuyển hóa, tăng khoảng trống anion, khoảng trống áp lực thẩm thấu cao.

Một số yếu tố liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác và tử vong

Thời gian đến viện muộn (≥ 24 giờ) liên quan đến tổn thương thần kinh thị giác.

Một số yếu tố liên quan đến tử vong: hôn mê sâu, mất phản xạ ánh sáng của đồng tử, tụt huyết áp, suy hô hấp phải thở máy, tiền sử nghiện rượu, $\text{pH} \leq 7,0$, lactat $> 3,65 \text{ mmol/l}$, creatinin $\geq 130 \mu\text{mol/l}$, CK $> 1000 \text{ UI/l}$, glucose $> 7,7 \text{ mmol/l}$ và methanol $\geq 93,96 \text{ mg/dl}$

2. Hiệu quả phác đồ lọc máu phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol.

Tỉ lệ tử vong 40,4%.

Tình trạng lâm sàng cải thiện sau điều trị: giảm độ nặng (PSS cải thiện rõ rệt, PSS mức độ nặng giảm từ 78,6% xuống 18,0%, tỉ lệ bệnh nhân không triệu chứng tăng từ 3,4% lên 30,3% ($p < 0,001$), giảm số bệnh nhân phải thở máy (62,3% xuống 15,1%), cải thiện ý thức và giảm tình trạng suy đa tạng, giảm hầu hết số bệnh nhân tổn thương thận cấp.

Hiệu quả tăng thải trừ methanol rất tốt (từ 159,04 xuống 11,87mg/dl), điều chỉnh tình trạng toan chuyển hóa (pH về bình thường ở tất cả các bệnh nhân sau điều trị), giảm khoảng trống anion và khoảng trống áp lực thẩm thấu.

KIẾN NGHỊ

- Cần phổ biến, áp dụng phác đồ lọc máu phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol. Đây là những biện pháp mang lại hiệu quả cho bệnh nhân trong điều kiện hiện tại.

- Cần nghiên cứu tiếp khi có ethanol tĩnh mạch, fomepizole để nâng cao hơn nữa hiệu quả điều trị cho bệnh nhân ngộ độc cấp methanol.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Hà Thị Bích Vân, Vũ Thị Ngọc Thanh, Hà Trần Hưng (2019). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tại Trung tâm Chống độc Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 tháng 8, 44-47.
2. Hà Thị Bích Vân, Vũ Thị Ngọc Thanh, Hà Trần Hưng (2019). Các yếu tố liên quan tổn thương thần kinh thị giác và tử vong ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol. *Tạp chí Y học thực hành*, số 8 (1106), 18-21.
3. Hà Thị Bích Vân, Vũ Thị Ngọc Thanh, Hà Trần Hưng (2020). Hiệu quả của phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 tháng 6, 110-113.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol P. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:415-446.
2. Nguyễn Đàm Chính, Hà Trần Hưng. Hiệu quả điều trị lọc máu ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol. *Nghiên cứu y học*. 2016;101:134-141.
3. Nguyễn Ngọc Ân, Lưu Thị Thu Hà, Nguyễn Thanh Phong. Tình hình ngộ độc rượu tại phường 3, thị xã Sa Đéc, tỉnh Đồng Tháp. 2009.
4. Bộ Y tế. Ngộ độc rượu methanol. *Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí ngộ độc cấp*. 2015:176-182.
5. Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int*. 2014;86:199-207.
6. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med*. 2015;43:461-472.
7. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med*. 2005;258:181-190.
8. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr., et al. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:927-1057.
9. Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin*. 2012;28:661-711.

10. Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:1013-1024.
11. Rostrup M, Edwards JK, Abukalish M, et al. The Methanol Poisoning Outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014. *PLoS One*. 2016;11:1-10.
12. Hekmat R, Samini F, Dadpour B, Maghsudloo F, Mojahedi MJ. Should Guidelines for Conventional Hemodialysis Initiation in Acute Methanol Poisoning, Be Revised, When no Fomepizole is Used? *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14:743-745.
13. Ruhksana S, Mohamed S, Muhammad. Morbidity and mortality in Methanol Poisoning: An Observational Study conducted in Karachi. *International Journal of Endorsing Health Science Research*. 2016;4(4):53-56.
14. Lee CY, Chang EK, Lin JL, et al. Risk factors for mortality in Asian Taiwanese patients with methanol poisoning. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:61-67.
15. Lưu Thị Liên. *Nhận xét yếu tố tiên lượng tử vong và vai trò dự báo của một số bảng điểm đánh giá suy tạng ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol*: Trường Đại học Y Hà Nội; 2019.
16. IPCS. Health and Safety Guide No. 105. Methanol;. *World Health Organization: Geneva*. 1997:105.
17. Graw M, Haffner HT, Althaus L, Besserer K, Voges S. Invasion and distribution of methanol. *Arch Toxicol*. 2000;74:313-321.
18. Clay KL, Murphy RC, Watkins WD. Experimental methanol toxicity in the primate: analysis of metabolic acidosis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1975;34:49-61.
19. Becker CE. Methanol poisoning. *J Emerg Med*. 1983;1:51-58.

20. Dutkiewicz B, Konczalik J, Karwacki W. Skin absorption and per os administration of methanol in men. *Int Arch Occup Environ Health*. 1980;47:81-88.
21. Perkins RA, Ward KW, Pollack GM. A pharmacokinetic model of inhaled methanol in humans and comparison to methanol disposition in mice and rats. *Environ Health Perspect*. 1995;103:726-733.
22. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:208-225.
23. Gutknecht J. Salicylates and proton transport through lipid bilayer membranes: a model for salicylate-induced uncoupling and swelling in mitochondria. *J Membr Biol*. 1990;115:253-260.
24. Sivilotti ML, Burns MJ, McMartin KE, Brent J. Toxicokinetics of ethylene glycol during fomepizole therapy: implications for management. For the Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. *Ann Emerg Med*. 2000;36:114-125.
25. Stegink LD, Brummel MC, Filer LJ, Jr., Baker GL. Blood methanol concentrations in one-year-old infants administered graded doses of aspartame. *J Nutr*. 1983;113:1600-1606.
26. Liesivuori J, Savolainen H. Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. *Pharmacol Toxicol*. 1991;69:157-163.
27. Teschke R, Gellert J. Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): metabolic aspects and clinical implications. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10:20S-32S.
28. Strohle A, Wolters M, Hahn A. [Alcohol intake--a two-edged sword. Part 1: metabolism and pathogenic effects of alcohol]. *Med Monatsschr Pharm*. 2012;35:281-292; quiz 293-284, (Abstract).

29. Peces R, Fernandez R, Peces C, et al. [Effectiveness of pre-emptive hemodialysis with high-flux membranes for the treatment of life-threatening alcohol poisoning]. *Nefrologia*. 2008;28:413-418, (Abstract).
30. Dohmen K, Baraona E, Ishibashi H, et al. Ethnic differences in gastric sigma-alcohol dehydrogenase activity and ethanol first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20:1569-1576.
31. Hubacek JA, Pelclova D, Seidl Z, et al. Rare alleles within the CYP2E1 (MEOS system) could be associated with better short-term health outcome after acute methanol poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116:168-172.
32. Tephly TR. The toxicity of methanol. *Life Sci*. 1991;48:1031-1041.
33. Peterson CD. Oral ethanol doses in patients with methanol poisoning. *Am J Hosp Pharm*. 1981;38:1024-1027.
34. Brent J. Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010;48:401-406.
35. Noker PE, Eells JT, Tephly TR. Methanol toxicity: treatment with folic acid and 5-formyl tetrahydrofolic acid. *Alcohol Clin Exp Res*. 1980;4:378-383.
36. Smith SR, Smith SJ, Buckley BM. Combined formate and lactate acidosis in methanol poisoning. *Lancet*. 1981;2:1295-1296.
37. Kavet R, Nauss KM. The toxicity of inhaled methanol vapors. *Crit Rev Toxicol*. 1990;21:21-50.
38. Eells JT, McMartin KE, Black K, Virayotha V, Tisdell RH, Tephly TR. Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. *JAMA*. 1981;246:1237-1238.

39. McMartin KE, Makar AB, Martin G, Palese M, Tephly TR. Methanol poisoning. I. The role of formic acid in the development of metabolic acidosis in the monkey and the reversal by 4-methylpyrazole. *Biochem Med.* 1975;13:319-333.
40. Sejersted OM, Jacobsen D, Ovrebo S, Jansen H. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand.* 1983;213:105-110.
41. Haffner HT, Banger M, Graw M, Besserer K, Brink T. The kinetics of methanol elimination in alcoholics and the influence of ethanol. *Forensic Sci Int.* 1997;89:129-136.
42. Sharpe JA, Hostovsky M, Bilbao JM, Rewcastle NB. Methanol optic neuropathy: a histopathological study. *Neurology.* 1982;32:1093-1100.
43. Munoz-Losa A, Fdez Galvan I, Aguilar MA, Martin ME. Retinal models: comparison of electronic absorption spectra in the gas phase and in methanol solution. *J Phys Chem B.* 2008;112:8815-8823.
44. Paasma R, Hovda KE, Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae - a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:5.
45. Seme MT, Summerfelt P, Neitz J, Eells JT, Henry MM. Differential recovery of retinal function after mitochondrial inhibition by methanol intoxication. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:834-841.
46. Martin-Amat G, Tephly TR, McMartin KE, et al. Methyl alcohol poisoning. II. Development of a model for ocular toxicity in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:1847-1850.
47. Roberge RJ, Srinivasa NS, Frank LR, Scorza L, Krenzelok EP. Putaminal infarct in methanol intoxication: case report and role of brain imaging studies. *Vet Hum Toxicol.* 1998;40:95-98.

48. McLean DR, Jacobs H, Mielke BW. Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol*. 1980;8:161-167.
49. Kuteifan K, Oesterle H, Tajahmady T, Gutbub AM, Laplatte G. Necrosis and haemorrhage of the putamen in methanol poisoning shown on MRI. *Neuroradiology*. 1998;40:158-160.
50. Deniz S, Oppenheim C, Lehericy S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of methanol intoxication. *Neurotoxicology*. 2000;21:405-408.
51. Symon L, Pasztor E, Dorsch NW, Branston NM. Physiological responses of local areas of the cerebral circulation in experimental primates determined by the method of hydrogen clearance. *Stroke*. 1973;4:632-642.
52. Patankar T, Bichile L, Karnad D, Prasad S, Rathod K. Methanol poisoning: brain computed tomography scan findings in four patients. *Australas Radiol*. 1999;43:526-528.
53. Phang PT, Passerini L, Mielke B, Berendt R, King EG. Brain hemorrhage associated with methanol poisoning. *Crit Care Med*. 1988;16:137-140.
54. Scrimgeour EM. Outbreak of methanol and isopropanol poisoning in New Britain, Papua New Guinea. *The Medical journal of Australia*. 1980;2:36-38.
55. Guggenheim MA, Couch JR, Weinberg W. Motor dysfunction as a permanent complication of methanol ingestion. Presentation of a case with a beneficial response to levodopa treatment. *Archives of neurology*. 1971;24:550-554.
56. Anderson TJ, Shuaib A, Becker WJ. Neurologic sequelae of methanol poisoning. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1987;136:1177-1179.

57. Naraqi S, Dethlefs RF, Slobodniuk RA, Sairere JS. An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. *Aust N Z J Med*. 1979;9:65-68.
58. Grzybowski A, Zulsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:402-410.
59. Sharma P, Sharma R. Toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:137-141.
60. Ingemansson SO. Clinical observations on ten cases of methanol poisoning with particular reference to ocular manifestations. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1984;62:15-24.
61. Dethlefs R, Naraqi S. Ocular manifestations and complications of acute methyl alcohol intoxication. *Med J Aust*. 1978;2:483-485.
62. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol*. 1986;1:309-334.
63. 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;19:124.
64. Swartz RD, Millman RP, Billi JE, et al. Epidemic methanol poisoning: clinical and biochemical analysis of a recent episode. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:373-382.
65. Grufferman S, Morris D, Alvarez J. Methanol poisoning complicated by myoglobinuric renal failure. *The American journal of emergency medicine*. 1985;3:24-26.
66. Sulway MJ, Malins JM. Acetone in diabetic ketoacidosis. *Lancet*. 1970;2:736-740.
67. Schelling JR, Howard RL, Winter SD, Linas SL. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. *Ann Intern Med*. 1990;113:580-582.

68. ten Bokkel Huinink D, de Meijer PH, Meinders AE. Osmol and anion gaps in the diagnosis of poisoning. *Neth J Med.* 1995;46:57-61.
69. Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med.* 1984;310:102-105.
70. Loeb JN. The hyperosmolar state. *N Engl J Med.* 1974;290:1184-1187.
71. Aabakken L, Johansen KS, Rydningen EB, Bredesen JE, Ovrebo S, Jacobsen D. Osmolal and anion gaps in patients admitted to an emergency medical department. *Hum Exp Toxicol.* 1994;13:131-134.
72. Glasser L, Sternglanz PD, Combie J, Robinson A. Serum osmolality and its applicability to drug overdose. *Am J Clin Pathol.* 1973;60:695-699.
73. Sklar AH LS. The osmol gap in renal failure. *Ann Intern Med.* 1983;98:481-482.
74. Glaser DS. Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. *Ann Emerg Med.* 1996;27:343-346.
75. Demedts P, Theunis L, Wauters A, Franck F, Daelemans R, Neels H. Excess serum osmolality gap after ingestion of methanol: a methodology-associated phenomenon? *Clin Chem.* 1994;40:1587-1590.
76. Sullivan M, Chen CL, Madden JF. Absence of metabolic acidosis in toxic methanol ingestion: a case report and review. *Del Med J.* 1999;71:421-426.
77. Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes--a multicenter study. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:823-831.
78. Anderson CA, Rubinstein D, Filley CM, Stears JC. MR enhancing brain lesions in methanol intoxication. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:834-836.

79. Hantson P, Duprez T, Mahieu P. Neurotoxicity to the basal ganglia shown by magnetic resonance imaging (MRI) following poisoning by methanol and other substances. *Journal of toxicology Clinical toxicology*. 1997;35:151-161.
80. Hsu HH, Chen CY, Chen FH, Lee CC, Chou TY, Zimmerman RA. Optic atrophy and cerebral infarcts caused by methanol intoxication: MRI. *Neuroradiology*. 1997;39:192-194.
81. Glazer M, Dross P. Necrosis of the putamen caused by methanol intoxication: MR findings. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;160:1105-1106.
82. del Carpio-O'Donovan R, Glay J. Subarachnoid hemorrhage resulting from methanol intoxication: demonstration by computed tomography. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 1992;43:299-301.
83. Bitar ZI, Ashebu SD, Ahmed S. Methanol poisoning: diagnosis and management. A case report. *International journal of clinical practice*. 2004;58:1042-1044.
84. Brahmi N, Blel Y, Abidi N, et al. Methanol poisoning in Tunisia: report of 16 cases. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45:717-720.
85. Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36:175-181.
86. Weinberg L, Stewart J, Wyatt JP, Mathew J. Unexplained drowsiness and progressive visual loss: Methanol poisoning diagnosed at autopsy. *Emerg Med (Fremantle)*. 2003;15:97-99.
87. Zuba D, Piekoszewski W, Pach J, Winnik L, Parczewski A. Concentration of ethanol and other volatile compounds in the blood of acutely poisoned alcoholics. *Alcohol*. 2002;26:17-22.

88. DeFelice A, Wilson W, Ambre J. Acute cardiovascular effects of intravenous methanol in the anesthetized dog. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1976;38:631-638.
89. Ley CO, Gali FG. Parkinsonian syndrome after methanol intoxication. *Eur Neurol.* 1983;22:405-409.
90. Mallick A, Bodenham AR. MDMA induced hyperthermia: a survivor with an initial body temperature of 42.9 degrees C. *J Accid Emerg Med.* 1997;14:336-338.
91. Sanaei-Zadeh H, Esfeh SK, Zamani N, Jamshidi F, Shadnia S. Hyperglycemia is a strong prognostic factor of lethality in methanol poisoning. *J Med Toxicol.* 2011;7:189-194.
92. Kute VB, Godara SM, Shah PR, et al. Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23:37-43.
93. Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, Salek T, Komarc M, Pelclova D. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:445-451.
94. Durakovic Z, Gasparovic V, Plavsic F. [Ethylene glycol poisoning treated with hemodialysis]. *Arh Hig Rada Toksikol.* 1990;41:201-207.
95. Đỗ Quốc Huy. CRRT lọc máu liên tục. *Nhà xuất bản Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.* 2014.
96. Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol (Phila).* 2007;45:152-157.
97. Schreiner GE. The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. *AMA Arch Intern Med.* 1958;102:896-913.

98. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:403-413.
99. Gonda A, Gault H, Churchill D, Hollomby D. Hemodialysis for methanol intoxication. *Am J Med*. 1978;64:749-758.
100. Krishnamurthi MV, Natarajan AR, Shanmugasundaram K, Padmanabhan K, Nityanandan K. Acute methyl alcohol poisoning. (A review of an outbreak of 89 cases). *J Assoc Physicians India*. 1968;16:801-805.
101. Divekar MV, MK, Tendolkar UR, et al. Acute methanol poisoning: Report on a recent outbreak in Maharashtra. *Assoc Plats India*. 1974;22:477-483.
102. Kumar SS, Seerala Boopathy K, Bhaskar ME. Methanol poisoning--a Chennai experience. *J Assoc Physicians India*. 2003;51:425-426.
103. Phạm Như Quỳnh. *Đánh giá hiệu quả của phương pháp thẩm tách máu kéo dài ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol*: Trường Đại học Y Hà Nội; 2017.
104. Hirsch DJ, Jindal KK, Wong P, Fraser AD. A simple method to estimate the required dialysis time for cases of alcohol poisoning. *Kidney Int*. 2001;60:2021-2024.
105. Youssef GM, Hirsch DJ. Validation of a method to predict required dialysis time for cases of methanol and ethylene glycol poisoning. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:509-511.
106. Lutfun Nahar Nizhu DB, Ahmad Mursel Anam. Haemodialysis in Methanol Poisoning. *Bangladesh Crit Car*. 2018;6(1):23-25.
107. Lachance P, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Prediction and validation of hemodialysis duration in acute methanol poisoning. *Kidney Int*. 2015;88:1170-1177.

108. Albertson TE. Plenty to fear from toxic alcohols. *Crit Care Med.* 1999;27:2834-2836.
109. Hoy WE, Scandling JD, Carbonneau RJ. Hemodialysis treatment of methanol intoxication. *Artif Organs.* 1983;7:479-481.
110. Burgess E. Prolonged hemodialysis in methanol intoxication. *Pharmacotherapy.* 1992;12:238-239.
111. Chu J, Wang RY, Hill NS. Update in clinical toxicology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:9-15.
112. Kraut JA. Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:161-167.
113. Klingel R, Schwarting A, Lotz J, Eckert M, Hohmann V, Hafner G. Safety and efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis. Results of an open-label post-certification study. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27:211-217.
114. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006;144:673-684.
115. McMartin KE, Hedstrom KG, Tolf BR, Ostling-Wintzell H, Blomstrand R. Studies on the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model. *Archives of biochemistry and biophysics.* 1980;199:606-614.
116. Li TK, Theorell H. Human liver alcohol dehydrogenase: inhibition by pyrazole and pyrazole analogs. *Acta chemica Scandinavica.* 1969;23:892-902.
117. Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med.* 2014;72:73-79.
118. Megarbane B. Treatment of patients with ethylene glycol or methanol poisoning: focus on fomepizole. *Open Access Emerg Med.* 2010;2:67-75.

119. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med.* 2009;360:2216-2223.
120. Jacobsen D, Sebastian CS, Barron SK, Carriere EW, McMartin KE. Effects of 4-methylpyrazole, methanol/ethylene glycol antidote, in healthy humans. *J Emerg Med.* 1990;8:455-461.
121. Borron SW, Megarbane B, Baud FJ. Fomepizole in treatment of uncomplicated ethylene glycol poisoning. *Lancet.* 1999;354:831.
122. Holford NH. Clinical pharmacokinetics of ethanol. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13:273-292.
123. Rangno RE, Kreeft JH, Sitar DS. Ethanol 'dose-dependent' elimination: Michaelis-Menten v classical kinetic analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:667-673.
124. Pohorecky LA, Brick J. Pharmacology of ethanol. *Pharmacol Ther.* 1988;36:335-427.
125. Roe O. Methanol Poisoning: Its Clinical Course, Pathogenesis and Treatment. *Acta Med Scand.* 1946;126.
126. Roy M, Bailey B, Chalut D, Senecal PE, Gaudreault P. What are the adverse effects of ethanol used as an antidote in the treatment of suspected methanol poisoning in children? *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:155-161.
127. Wedge MK, Natarajan S, Johanson C, Patel R, Kanji S. The safety of ethanol infusions for the treatment of methanol or ethylene glycol intoxication: an observational study. *CJEM.* 2012;14:283-289.
128. McCoy HG, Cipolle RJ, Ehlers SM, Sawchuk RJ, Zaske DE. Severe methanol poisoning. Application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis. *Am J Med.* 1979;67:804-807.
129. Jacobsen D, Jansen H, Wiik-Larsen E, Bredesen JE, Halvorsen S. Studies on methanol poisoning. *Acta Med Scand.* 1982;212:5-10.

130. Martin-Amat G, McMartin KE, Hayreh SS, Hayreh MS, Tephly TR. Methanol poisoning: ocular toxicity produced by formate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1978;45:201-208.
131. Deanna Mc Mahon KW, Shane Winstead Ethylene Glycol and Methanol Poisoning Treatment. *UK HealthCare.* 2009.
132. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med.* 1990;322:95-99.
133. Cole-Harding S, Wilson JR. Ethanol metabolism in men and women. *J Stud Alcohol.* 1987;48:380-387.
134. Kwo PY, Ramchandani VA, O'Connor S, et al. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology.* 1998;115:1552-1557.
135. Morgan MY, Levine JA. Alcohol and nutrition. *Proc Nutr Soc.* 1988;47:85-98.
136. Matsumoto H, Fukui Y. Pharmacokinetics of ethanol: a review of the methodology. *Addict Biol.* 2002;7:5-14.
137. Reed TE, Kalant H, Gibbins RJ, Kapur BM, Rankin JG. Alcohol and acetaldehyde metabolism in Caucasians, Chinese and Amerinds. *Can Med Assoc J.* 1976;115:851-855.
138. Bennion LJ, Li TK. Alcohol metabolism in American Indians and whites. Lack of racial differences in metabolic rate and liver alcohol dehydrogenase. *N Engl J Med.* 1976;294:9-13.
139. Ramchandani VA, Kwo PY, Li TK. Effect of food and food composition on alcohol elimination rates in healthy men and women. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:1345-1350.

140. Lister D. TM, Dickinson G. Effectiveness of IV Ethanol Therapy Combined with Hemodialysis in the Treatment of Methanol and Ethylene Glycol Poisoning. 2005;58:42-47.
141. Vale A. Alcohols and glycols. *Elsevier Health Sciences*. 2011;40:89-93.
142. Massoumi G, Saberi K, Eizadi-Mood N, Shamsi M, Alavi M, Morteza A. Methanol poisoning in Iran, from 2000 to 2009. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35:330-333.
143. Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53:797-806.
144. Beatty L, Green R, Magee K, Zed P. A systematic review of ethanol and fomepizole use in toxic alcohol ingestions. *Emerg Med Int*. 2013;2013:638057.
145. Phạm Như Quỳnh, Lê Đình Tùng, Hà Trần Hưng. Hiệu quả của thẩm tách máu kéo dài trong điều trị bệnh nhân ngộ độc cấp methanol. *Sinh lí học Việt Nam*. 2017;21:13-19.
146. Doreen B, Eyu P, Okethwangu D, et al. Fatal Methanol Poisoning Caused by Drinking Adulterated Locally Distilled Alcohol: Wakiso District, Uganda, June 2017. *J Environ Public Health*. 2020;2020:5816162.
147. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselín J, Gerbeaux P, workgroup SS. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care*. 2006;10:311.

148. Nuckton TJ, Claman DM, Goldreich D, Wendt FC, Nuckton JG. Hypothermia and afterdrop following open water swimming: the Alcatraz/San Francisco Swim Study. *Am J Emerg Med.* 2000;18:703-707.
149. Persson HE, Sjoberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:205-213.
150. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2:81-84.
151. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
152. Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia S. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26:583-586.
153. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975;1:480-484.
154. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1448-1460.
155. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore).* 1982;61:141-152.
156. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương. Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng. *Nhà xuất bản Y học Hà Nội.* 2011.
157. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400-1415; 1416.

158. Singh V, Khatana S, Gupta P. Blood gas analysis for bedside diagnosis. *Natl J Maxillofac Surg.* 2013;4:136-141.
159. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007;33:970-977.
160. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309-332.
161. Szmigielska A, Szymanik-Grzelak H, Kuzma-Mroczkowska E, Roszkowska-Blaim M. Hemodiafiltration efficacy in treatment of methanol and ethylene glycol poisoning in a 2-year-old girl. *Dev Period Med.* 2015;19:174-177.
162. Nguyễn Đàm Chính, Vũ Xuân Nghĩa, Hà Trần Hưng. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ngộ độc cấp methanol. *Tạp chí Y - Dược học quân sự.* 2016;41:172- 177.
163. Zakharov S, Navratil T, Salek T, Kurcova I, Pelclova D. Fluctuations in serum ethanol concentration in the treatment of acute methanol poisoning: a prospective study of 21 patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159:666-676.
164. Hovda KE, Andersson KS, Urdal P, Jacobsen D. Methanol and formate kinetics during treatment with fomepizole. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43:221-227.
165. Nguyễn Đàm Chính. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị ngộ độc cấp methanol*: Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.
166. Hovda KE, Urdal P, Jacobsen D. Increased serum formate in the diagnosis of methanol poisoning. *J Anal Toxicol.* 2005;29:586-588.

167. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:505-515.
168. Nguyễn Đàm Chính, Hà Trần Hưng. Đặc điểm khí máu và áp lực thẩm thấu ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tại trung tâm chống độc Bệnh viện Bạch Mai. *Sinh lí học Việt Nam*. 2017;19:34- 40.
169. Nguyễn Đàm Chính, Lê Đình Tùng, Hà Trần Hưng. Các đặc điểm cận lâm sàng chính của bệnh nhân ngộ độc cấp methanol. *Sinh lí học Việt Nam*. 2016;20:10-16.
170. Lương Mạnh Hùng, Lê Đình Tùng, Hà Trần Hưng. So sánh đặc điểm toan chuyển hóa ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol và ethanol. *Sinh lí học Việt Nam*. 2017;21:7- 11.
171. Sefidbakht S, Rasekhi AR, Kamali K, et al. Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology*. 2007;49:427-435.
172. Desai T, Sudhalkar A, Vyas U, Khamar B. Methanol poisoning: predictors of visual outcomes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:358-364.
173. Sharma R, Marasini S, Sharma AK, Shrestha JK, Nepal BP. Methanol poisoning: ocular and neurological manifestations. *Optom Vis Sci*. 2012;89:178-182.
174. Coulter CV, Farquhar SE, McSherry CM, Isbister GK, Duffull SB. Methanol and ethylene glycol acute poisonings - predictors of mortality. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49:900-906.
175. Meyer RJ, Beard ME, Ardagh MW, Henderson S. Methanol poisoning. *N Z Med J*. 2000;113:11-13.
176. Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Roberts DM, et al. Consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57:1129-1136.

177. Nguyễn Đàm Chính, Hà Trần Hưng. Đặc điểm khí máu và áp lực thẩm thấu máu ở bệnh nhân ngộ độc cấp methanol tại Trung tâm chống độc Bệnh viện Bạch mai. *Sinh lí học Việt Nam*. 2015;19:34-40.
178. Abdolkarim P. Prognostic Factors Including Clinical Manifestation and Paraclinic Finding in Sever Methanol Toxicity. *Journal of Alcoholism and Drug Dêpendence*. 2013;1.

PHỤ LỤC 1

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu lâm sàng : “ Đánh giá hiệu quả phác đồ lọc máu tích cực phối hợp với ethanol đường uống trong điều trị ngộ độc cấp methanol ” và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này

Ký tên của người tham gia	Ngày / tháng / năm
Nếu cần,	
* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng	Ngày / tháng / năm
Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn	Ngày / tháng / năm

PHỤ LỤC 2
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

SỐ BA: MÃ BA: MÃ HÓA:

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ LỌC
MÁU TÍCH CỰC PHỐI HỢP VỚI ETHANOL ĐƯỜNG UỐNG
TRONG ĐIỀU TRỊ NĐC METHANOL**

Họ tên:ĐT:

Tuổi:..... Giới: 1. Nam 2. Nữ

Dân tộc: 1. Kinh 2. Khác (cụ thể):

Nghề nghiệp: 1.C/bộ 2.LR 3.CN 4.HS/SV
5.Lao động phổ thông 6. Khác

Địa chỉ:

Nơi chuyển đến: 1. Khoa Cấp Cứu 2. Tự vào 3. Tuyến dưới 4. Khác
.....

Ngày giờ vào viện:

Ngày ra viện/ tử vong hoặc nặng xin về:

Số ngày điều trị:.....ngày.

CHUYÊN MÔN

Chẩn đoán tuyến dưới:

.....

Chẩn đoán khoa Cấp Cứu:

.....

Chẩn đoán vào viện:.....

Chẩn đoán VV dựa vào: Lời khai Tang vật Biểu hiện LS XN
độc chất máu

Chẩn đoán mức độ nặng lúc vào viện (PSS):

Tử vong nặng trung bình nhẹ không có triệu chứng

5. Hoàn cảnh xảy ra ngộ độc:

Nơi xảy ra ND: Nhà Trường học Hàng ăn

Khác (ghi rõ).....

Hoàn cảnh ngộ độc:

.....

Tên rượu:

.....

Thành phần, nồng độ:

.....

Số lượng rượu uống:

.....

Đường vào:.....

Vụ ND 1 người

Nhiều người:

Tang vật: vỏ chai rượu: Khác: (Ghi rõ):.....

Triệu chứng khởi phát:

.....

Thời gian uống- vào viện:

.....

Thời gian uống - xuất hiện triệu chứng.....

Thời gian uống- xuất hiện toan.....

TIỀN SỬ

Bệnh đã mắc Không

Bệnh lý tim mạch Thời gian

Bệnh lý hô hấp Thời gian

Bệnh tâm thần Thời gian.....

Bệnh lý gan mật Thời gian.....

Khác (cụ thể):

Thuốc đang điều trị:

Nghiện chất

Rượu: Có Không Thời gian:.....năm

Số lượng:.....ml/ngày

Ma túy: Có Không Thời gian:..... năm

Loại ma túy sử dụng:.....

Tiền sử ngộ độc: Có Không ; Số lần ngộ độc

III- LÂM SÀNG

Cân nặng: Cao:

PSS vào viện- ra viện:

SOFA vào viện- ra viện:

Tim mạch

Triệu chứng	Vào viện	4h sau lọc máu	Kết lọc lần 1	Bắt đầu lọc lần 2	Sau lọc lần 2 4h	Kết lọc lần 2	Ra viện/ tử vong
Tần số tim							
Loại nhịp							
HA max							
HA min							
Mạch quay							

1. Hệ Hô Hấp

Triệu chứng	Vào viện	4h sau lọc máu	Kết lọc lần 1	Bắt đầu lọc lần 2	Sau lọc lần 2 4h	Kết lọc lần 2	Ra viện/ tử vong
SpO ₂							
Khó thở							
Thở kussmall							
Rales phổi							
Phù phổi							
Sặc phổi							

1. Thần kinh

Triệu chứng	Vào viện	4h sau lọc máu	Kết lọc lần 1	Bắt đầu lọc lần 2	Sau lọc lần 2 4h	Kết lọc lần 2	Ra viện/ tử vong
Glasgow							
Đồng tử							
PXAS							
Bụng chướng							
Cầu bàng quang							
Đau đầu							
Kích thích, vật vã							
Co giật (số cơn)							
Co giật liên tục							
Run chân tay							
Hoang tưởng/Ảo giác							
Liệt khu trú							
Trương lực cơ							
PXGX							

2. Các biểu hiện lâm sàng khác

Triệu chứng	Vào viện	4h sau lọc máu	Kết lọc lần 1	Bắt đầu lọc lần 2	Sau lọc lần 2 4h	Kết lọc lần 2	Ra viện/ tử vong
Nhiệt độ							
Buồn nôn							
Nôn							
Ỉa chảy							
Da lạnh ẩm							
Nhìn mờ							
Đau cơ							
Đau bụng							
Viêm tụy							
XH tiêu hóa							
Chảy máu trên LS							

4.NT- Prot								
- pH								
- HC								
- Ceton niệu								

4. XQ tim phổi: Bình thường Mờ không đồng đều : Một bên

5. Tổn thương thần kinh trên CT/MRI: Không chụp CT/MRI / Có chụp CT/MRI Bình thường Xuất huyết dưới nhện Giảm tỉ trọng nhân xám TW 2 bên do NĐ Hình ảnh nhồi máu não Thoái hóa chất trắng hai bên Khác (ghi rõ).....

6. Điện tim

Kết quả	Vào viện	1h	3h	6h	Ngày 2	Ngày 3	Ra viện
Nhịp tim							
Khoảng QRS							
Thời gian QT							
B/hiện hạ kali							
B/hiện tăng kali							

V- ĐIỀU TRỊ

1. Xử trí tại chỗ: Không:

Gây nôn: Có Không

Khác:

2. Xử trí tuyến trước: Không:

Thở Oxy: Có Không

NKQ: Có Không

Bóp bóng: Có Không

Thở máy: Có Không

Truyền HCO₃: Có lít Không

Truyền dịch: Có lít Không

b. Điều trị Bicarbonat

Thời gian	Loại Bicarbonat	Liều dùng (mmol/L)	pH		K ⁺	
			trước	sau	trước	sau

c. Vận mạch

Thuốc vận mạch	Không	Có	Nếu có		
			Giờ bắt đầu dùng	Thời gian dùng	Liều tối đa (mcg/kg/m)
Adrenalin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Dopamin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Noradrenalin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Dobutamin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

d. Một số dữ liệu cho cuộc lọc máu

Số lần bệnh nhân lọc máu: HD kéo dài (8h) Số lần:.....

CVVH: Số lần

Thời gian từ lúc vào viện đến lúc lọc máu:.....phút

Thời gian từ lúc bắt đầu có triệu chứng đầu tiên đến khi bắt đầu bắt đầu lọc máu:.....phút

Thời gian từ lúc vào viện đến khi được dùng ethanolphút

Thời gian từ lúc bắt đầu có triệu chứng đầu tiên đến khi được dùng ethanol.....phút

Thời gian từ lúc vào viện đến khi rút ống nội khí quản:.....ngày

Liều chống đông cuộc lọc 1:

Liều chống đông cuộc lọc 2:

Thời gian giữa 2 cuộc lọc:

VI- KẾT QUẢ

Tử vong: Tử vong ngày thứ:

Di chứng: cụ thể:

Sống: Hết triệu chứng lâm sàng giờ thứ:.....

pH trở về giá trị bình thường giờ thứ:

CÁC GHI CHÚ KHÁC:

1. Khám chuyên khoa mắt: Giảm thị lực . Viêm thị thần kinh . Đục thủy tinh thể . Không xác định nguyên nhân . Bình thường .

Không khám mắt

2. Xét nghiệm đặc biệt:

3. Điều trị đặc biệt:

.....
.....

PHỤ LỤC 3
ĐIỂM ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ NẶNG NGỘ ĐỘC
(POISONING SEVERITY SCORE/PSS)

Bộ phận	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tử Vong
	0	1	2	3	4
	Không có triệu chứng	Nhẹ, thay đổi, các triệu chứng, dấu hiệu bình thường	Triệu chứng rõ, kéo dài	Triệu chứng nặng, đe dọa tính mạng	Chết
Tiêu hóa		Nôn, tiêu chảy, đau, khó chịu, bồng độ một Trợt miệng Nội soi: phù nề, chảy máu	Nôn kéo dài, tiêu chảy đau, tắc ruột Bồng độ 1, có chỗ bồng độ 2 và 3 ở một vùng giới hạn Nuốt khó Nội soi: Tổn thương loét niêm mạc	Chảy máu nặng, thủng ống tiêu hóa Không nuốt được Nội soi: loét viêm mạc, thủng	
Hệ hô hấp		Kích thích, ho, khó thở nhẹ, co thắt nhẹ	Ho nhiều, co thắt, khó thở, rít thanh quản, hạ Oxy máu cần ở oxy Phim XQ phổi: những dấu hiệu bất thường ở mức trung bình	Các triệu chứng suy hô hấp như co thắt, tắc nghẽn, phù thanh môn, phù phổi, tràn khí màng phổi Phim XQ phổi: những dấu hiệu	

Bộ phận	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tử Vong
	0	1	2	3	4
				bất thường ở mức độ nặng	
Hệ thần kinh		Lơ mơ, chóng mặt, ù tai, mất điều hòa, khó ở, có dấu hiệu bó tháp nhẹ Rối loạn giao cảm, phó giao cảm nhẹ Rối loạn nhẹ thị lực hoặc thính lực	Hôn mê nhưng đáp ứng tốt với kích thích đau Thở chậm có cơn ngừng thở ngắn Lẫn lộn, kích thích, ảo giác, mê sảng Co giật cục bộ hoặc toàn thể, không chu kỳ. Triệu chứng bó tháp rõ, triệu chứng rối loạn phó giao cảm, giao cảm nặng Liệt cục bộ không ảnh hưởng tới chức năng sống Rối loạn thị giác và thính giác	Hôn mê sâu không đáp ứng với cảm giác đau, trung tâm hô hấp bị ức chế Kích thích mạnh, trạng thái động kinh, co giật toàn thân thường xuyên Liệt toàn bộ hoặc liệt có ảnh hưởng tới chức năng sống Mù hoặc điếc	
Hệ tim mạch		Ngoại tâm thu Hạ huyết áp	Nhịp xoang chậm (40 - 50 ở người lớn, 60 - 80 ở trẻ	Nhịp xoang chậm nặng (<40 ở người lớn,	

Bộ phận	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tử Vong
	0	1	2	3	4
		nhe, thoáng qua	lớn, 80 - 90 ở trẻ nhỏ). Nhịp nhanh xoang (140 - 180 ở người lớn, 160 - 190 ở trẻ nhỏ và trẻ lớn, 160 - 200 ở trẻ sơ sinh) Ngoại tâm thu liên tục, rung nhĩ, block cuồng nhĩ, block nhĩ thất 1 hoặc 2, QT và QRS kéo dài, tái cực bất thường Thiếu máu cục bộ cơ tim Tăng hoặc tụt áp rõ	<60 - 80 ở trẻ nhỏ và < 80 trẻ sơ sinh). Nhịp nhanh xoang nặng >180 ở người lớn, >190 ở trẻ nhỏ và >200 ở trẻ sơ sinh) Những rối loạn nhịp thất, đe dọa tính mạng, block nhĩ thất cấp 3, vô tâm thu Nhồi máu cơ tim Sốc, cơn tăng huyết áp	
Rối loạn chuyển hóa		Rối loạn toan kiềm nhẹ (HCO ₃ ⁻ : 15 - 30 hoặc 30 - 40 mmol/L, pH: 7,25 - 7,32 hoặc 7,50 - 7,59)	Rối loạn chuyển hóa acid - base rõ (HCO ₃ ⁻ : 10 - hoặc > 40 mmol/L, pH: 7,25 - 7,32 hoặc 7,60 - 7,6) Rối loạn nước điện giải nhẹ K ⁺ : 2,5 -	Rối loạn chuyển hóa acid - base nặng (HCO ₃ ⁻ <10, pH: <7,15 hoặc > 7,7) Rối loạn nước điện giải nặng K ⁺ < 2,5 hoặc > 7	

Bộ phận	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tử Vong
	0	1	2	3	4
		Rối loạn nước điện giải nhẹ K ⁺ : 3,0 - 3,4 hoặc 5,2 - 5,9 mmol/L Hạ đường huyết nhẹ (50 - 70 mg/dl hoặc 2,8 - 3,9 mmol/L ở người lớn) Hạ thân nhiệt thoáng qua	2,9 hoặc 6,0 - 6,9 mmol/L Hạ đường huyết rõ (30 - 50 mg/dL hoặc 1,7 - 2,8 mmol/L ở người lớn) Hạ nhiệt độ kéo dài	mmol/L Hạ đường huyết nặng K ⁺ <2,5 hoặc > 7 mmol/L Hạ đường huyết nặng (<30 mg/dL hoặc 1,7 mmol/L ở người lớn) Hạ nhiệt độ hoặc tăng nhiệt độ đe dọa tính mạng	
Gan		Men gan tăng nhẹ trong huyết thanh (AST, ALT tăng 2 - 5 lần)	Men gan tăng rõ trong huyết thanh (AST, ALT tăng 5 - 50 lần) nhưng không có bất thường khác về sinh hóa như amoni ...Hoặc có dấu hiệu suy gan trên lâm sàng	Men gan tăng rõ trong huyết thanh (AST, ALT tăng > 50 lần so với bình thường) hoặc có những bất thường khác về sinh hóa amoni.....yếu tố đông máu Hoặc có dấu hiệu suy gan trên lâm sàng	

Bộ phận	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tử Vong
	0	1	2	3	4
Thận		Hồng cầu niệu và protein niệu tốt thiểu (+)	Hồng cầu niệu và protein niệu rõ (++) Rối loạn chức năng thận (như đã niệu hoặc thiểu niệu) Creatinin máu từ 200 - 500 $\mu\text{mol/L}$	Suy thận (thiểu niệu, creatinin máu < 500 $\mu\text{mol/L}$)	
Máu			Huyết tán MetHb rõ (MetHb: 30 - 50%) Rối loạn đông máu không có chảy máu trên lâm sàng Giảm HC, BC, TC	Huyết tán nặng MetHb nặng (MetHb > 50%) Rối loạn đông máu chảy máu có chảy máu trên lâm sàng Giảm nặng HC, BC, TC	
Hệ cơ		Đau nhẹ, nhẽo cơ CK 250 - 1500 IU/I	Đau cứng cơ, chuột rút Tiêu cơ vân, CK: 1500 - 10.000IU/I	Đau nhiều, cứng cơ liên tục, chuột rút nặng Tiêu cơ vân có biến chứng CK > 10.000IU/I	
Da		Kích thích, bóng độ 1 (Đỏ da) hoặc	Bóng độ 2: 10 - 50% bề mặt cơ thể, ở trẻ em là 10 -	Phồng độ 2: <50% bề mặt cơ thể Trẻ em > 30%	

Bộ phận	Không	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Tử Vong
	0	1	2	3	4
		có độ 2 nhưng chỉ ở 10% bề mặt cơ thể	30% hoặc bỏng độ 3 < 20% bề mặt cơ thể	hoặc bỏng độ 3 > 20% bề mặt cơ thể	
Mắt		Kích thích, đỏ, chảy nước mắt, phù nhẹ, mi mắt	Kích thích liên tục bề mặt giác mạc, trợt giác mạc, loét giác mạc điểm	Loét giác mạc rộng, thủng giác mạc Tổn thương vĩnh viễn	
Tại chỗ, bị đốt, cắn		Phù tại chỗ, ngứa, đau nhẹ	Phù toàn bộ phân chi, hoại tử nhỏ, đau vừa	Phù toàn bộ chi và các vùng cơ liên quan Hoại tử rộng Phù nề các vị trí nguy hiểm ảnh hưởng tới đường thở Đau nhiều	

PHỤ LỤC 4
THANG ĐIỂM GLASSGOW

Mở mắt		Đáp ứng vận động	
Bình thường	4 điểm	Theo lệnh	6 điểm
Khi gọi to	3 điểm	Có định khu	5 điểm
Khi kích thích đau	2 điểm	Gạt đúng khi gây đau	4 điểm
Không đáp ứng	1 điểm	Co chi (mắt vỏ)	3 điểm
Đáp ứng với lời nói		Duỗi chi (mắt não)	2 điểm
Đúng	5 điểm	Không đáp ứng	1 điểm
Lẫn lộn	4 điểm		
Không thích hợp	3 điểm		
Không hiểu lời	2 điểm		
Không trả lời	1 điểm		

PHỤ LỤC 5
BẢNG ĐIỂM SOFA

Điểm	0	1	2	3	4
Hô hấp (PaO ₂ / FiO ₂)	>4 00	≤ 400	≤300	≤200 + hỗ trợ hô hấp	≤ 100 + hỗ trợ hô hấp
Tiểu cầu (x10 ³ /ml)	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Bilirubin (μmol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	>204
Tim mạch (HA, thuốc vận mạch)	Không tụt HA	HATB<70mm Hg	Dopa< hoặc dùng Dobutam in ≤ 5 giờ	Dùng Dopamin > 5 giờ hoặc Adrenalin ≤ 0,1 giờ hoặc Noadrenal in ≤ 0,1 giờ	Dùng Dopamin > 15 giờ hoặc Adrenalin > 0,1 giờ hoặc Noradrenal in > 0,1 giờ
Thần kinh (GCS)	15	13-15	10-12	6-9	<6
Thận (creatinin μmol /L, hoặc nước tiểu ml/ngày)	<110	110-170	171-299	300-440 (<500)	>400 <200

PHỤ LỤC 6

THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ TIỀN LƯỢNG GLASGOW (GLASGOW OUTCOME SCALE/GOS)

Điểm	Mô tả
1	Tử vong
2	Tình trạng thực vật kéo dài. Bệnh nhân không có biểu hiện chức năng vỏ não rõ ràng
3	Tình trạng tàn tật nặng (còn ý thức nhưng tàn tật). Bệnh nhân phải phụ thuộc vào người khác để duy trì cuộc sống hàng ngày do tình trạng tàn phế về tâm thần, thể chất hay cả hai
4	Tình trạng tàn tật mức độ vừa (tàn tật nhưng không phải phụ thuộc vào người khác). Bệnh nhân không phải phụ thuộc vào người khác trong các sinh hoạt hàng ngày. Các loại tàn tật được thấy bao gồm: nói khó (dysphasia) hay thất ngôn (aphasia), liệt nửa người, suy giảm trí nhớ hay sa sút trí tuệ và các biến đổi nhân cách
5	Hồi phục tốt. Các hoạt động trở lại bình thường mặc dù có thể còn những khiếm khuyết thần kinh hay tâm thần nhẹ

Thang điểm đánh giá tiên lượng Glasgow tập trung đánh giá các tổn thương gây ảnh hưởng tới hoạt động chức năng ở các lĩnh vực khác nhau trong đời sống hàng ngày của bệnh nhân thay vì đánh giá mức độ khiếm khuyết chức năng thần kinh của bệnh nhân