

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Bakalářská práce

2016

Jiří Rychtár

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Toxikologie metanolu a zkušenosti z případů nedávných otrav

Jiří Rychtár

Bakalářská práce

2016

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: Jiří Rychtár
Osobní číslo: Z13272
Studijní program: B5345 Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Zdravotnický záchranář
Název tématu: Toxikologie methanolu a zkušenosti z nedávných případů otrav
Zadávající katedra: Katedra klinických oborů

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

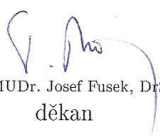
1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího
Rozsah pracovní zprávy: 35 stran
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická
Seznam odborné literatury:

1. KADLEC, Pavel, Karel MELZOCH a Michal VOLDŘICH. Co byste měli vědět o výrobě potravin?: technologie potravin. 1. vyd. Ostrava: Key Publishing, 2009. 536 s. ISBN 978-80-7418-051-4.
2. KLENER, Pavel. Vnitřní lékařství. 4. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2011. 1174 s. ISBN 978-80-7262-705-9.
3. MARHOLD, Josef, V. Přehled průmyslové toxikologie: organické látky. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1986. 1700 s.
4. MCMURRY, John. Organická chemie. 1. vyd. Brno: VUTIUM, 2007. 1176 s. ISBN 978-80-214-3291-8.
5. ŠEVČÍK, Pavel a Martin MATĚJOVIČ (eds.). Intenzivní medicína. 3. přeprac. a rozš. vyd. Praha: Galén, 2014. 1196 s. ISBN 978-80-7492-066-0.

Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Miroslav Pohanka, Ph.D.
Katedra ošetřovatelství

Datum zadání bakalářské práce: 1. prosince 2014
Termín odevzdání bakalářské práce: 9. května 2016


prof. MUDr. Josef Fusek, Dr.Sc.
děkan

L.S.


Mgr. Jan Pospíchal
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2016

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne.....

Jiří Rychtár

Poděkování:

Zde bych rád poděkoval vedoucímu mé bakalářské práce panu pplk. doc. RNDr. Miroslavu Pohankovi Ph.D., DSc. za odborné vedení, doplňující informace, trpělivost a čas, který mi věnoval.

Anotace:

Bakalářská práce je zaměřena na popis metanolu jako organické sloučeniny i jako látky, která způsobila mnoha lidem po celém světě zdravotní komplikace, v horším případě i smrt. Metanol je v minimálním množství běžnou součástí alkoholických nápojů. Pro lidské smysly je však v porovnání s etanolem nerozeznatelný. K analýze vzorku je potřeba využít moderních laboratorních technologií. V případě podezření na otravu metanolem je nutné vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Jako antidota jsou používána etanol a Fomepizol. Případy hromadných otrav metanolem jsou zaznamenány ve státech po celém světě, bohužel po roce 2012 i v České republice. Následkem této kauzy učinilo Ministerstvo zdravotnictví řadu preventivních opatření.

Klíčová slova:

Alkoholy, metanol, etanol, metanolová kauza, léčba, Ministerstvo zdravotnictví, toxikologie, otrava

Title:

Toxicology of methanol and experience gained from recent cases of poisoning

Annotation:

This bachelor thesis is focused on the description of methanol as an organic compound and as a substance which caused health complications, in worse cases even death, for many people all over the world. Methanol is commonly used as a part of alcoholic beverages in minimum volume. It is unrecognizable for human senses in comparison with ethanol. It is needed to use modern laboratory technologies for analysis of a sample. In case you have the suspicion of methanol poisoning, it is necessary to seek medical treatment. Ethanol and Fomepizole are used as antidotes. Cases of mass methanol poisoning are noted all over the world, unfortunately also in the Czech Republic. The Ministry of Health performed many preventive measures in the impact of methanol affair.

Key words:

Alcohols, methanol, ethanol, methanol affaire, treatment, Ministry of Health, toxicology, poisoning

Obsah

0 Úvod.....	12
1 Vlastnosti alkoholů	14
1.1 Fyzikální vlastnosti	15
1.2 Chemické vlastnosti	16
1.3 Toxické účinky	17
2 Alkoholické nápoje	18
2.1 Pivovarství.....	18
2.1.1 Pivo	18
2.2 Vinařství.....	20
2.2.1 Víno	21
2.3 Lihovarnictví.....	22
2.3.1 Suroviny pro výrobu lihovin.....	23
2.3.2 Výroba destilátů	24
3 Toxikologie etanolu	25
3.1 Patofyziologie	25
3.2 Epidemiologie	26
3.2.1 Morbidita/Mortalita	26
3.2.2 Rasa, pohlaví a stáří	27
3.3 Fyzický stav	27
3.4 Léčba.....	29
4 Toxikologie metanolu	30
4.1 Patofyziologie a etiologie	30
4.1.1 Formaldehyd	31
4.1.2 Kyselina mravenčí	32
4.2 Časový průběh s projevy intoxikace	32
4.3 Vyšetření.....	33

5 Metody stanovení metanolu.....	34
5.1 Plynová chromatografie.....	34
5.2 Ramanova spektroskopie.....	35
5.3 Infračervená spektroskopie.....	36
6 Způsoby léčby otravy metanolem.....	38
6.1 Zajištění základních životních funkcí.....	38
6.2 Dekontaminace GIT.....	38
6.3 Vyšetření.....	39
6.4 Antidotum.....	39
6.4.1 Etanol.....	40
6.4.2 Fomepizol.....	40
6.4.3 Kyselina listová.....	41
6.4.4 Hemodialýza.....	41
7 Otravy metanolem ve světě.....	43
7.1 Německo.....	43
7.2 Spojené státy americké.....	44
7.3 Indie.....	44
7.4 Estonsko.....	45
7.5 Nigérie.....	45
7.6 Shrnutí dalších případů intoxikace metanolem ve světě.....	46
8 Metanolová kauza v ČR.....	47
8.1 Obecná charakteristika události.....	47
8.2 Výsledný dopad na obyvatelstvo.....	49
8.3 Léčba.....	50
8.4 Soudní proces.....	52
9 Opatření v souvislosti s MK v ČR.....	53
9.1 Popis situace.....	53

9.2 Činnost v rámci mimořádné situace.....	54
9.3 Činnost pracovních skupin.....	55
9.4 Kontrolní činnost	55
10 Závěr	57
11 Použitá literatura	59

Seznam ilustrací a tabulek

Obrázek 1 Schéma plynového chromatografu.....	35
Obrázek 2 Schéma Ramanova spektrometru	36
Obrázek 3 Schéma infračerveného spektrometru	37
Obrázek 4 Distributorská síť metanolové kauzy ČR 2012	48
Obrázek 5 Schéma podání etanolu.....	50
Tabulka 1 Rozdělení alkoholů dle počtu uhlíků navázaných na hlavní uhlík	14
Tabulka 2 Rozdělení vín	21

Seznam zkratk a značek

ČR	Česká republika
ASVK	Aktivní suché vinné kvasinky
GABA	Kyselina gama – aminomáselná
CNS	Centrální nervová soustava
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder – porucha pozornosti s hyperaktivitou
i.v.	intravenózní
i.m.	intramuskulární
EKG	elektrokardiografie
IARC	International Agency for Research on Cancer – Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
USA	United States of America – Spojené státy americké
JIP	Jednotka intenzivní péče
GIT	Gastrointestinální trakt
CVT	Centrální venózní tlak
ABR	Acidobazická rovnováha
TIS	Toxikologické informační středisko
WHO	World Health Organization – Světová zdravotní organizace
PNP	Přednemocniční neodkladná péče
GCS	Glasgow Coma Scale
IHD	Intermitentní hemodialýza
CVVHD/HDF	kontinuální veno-venózní hemodialýza / hemodiafiltrace

CT	Computerized tomography
ARO	Anesteziologicko – resuscitační oddělení
ČOI	Česká obchodní inspekce
SZPI	Státní zemědělská a potravinářská inspekce
HZS	Hasičský záchranný sbor
RASFF	Rapid Alert System for Food and Feed – Systém rychlého varování pro potraviny a krmiva
GIS	Geografický informační systém
MK	Metanolová kauza

0 Úvod

Metanol jako organická sloučenina je znám pravděpodobně pro každého, kdo si prošel základní, případně střední školou. Málokdo ovšem ví, jaké vlastnosti má, jak může ublížit lidem a co představuje za nebezpečí. Je to látka, se kterou jsme v kontaktu denně, i když si to málokdo uvědomuje. Často se o nebezpečí jen mluví a opatření se udělají až tehdy, jakmile se stane nějaké neštěstí. Podobný průběh bohužel provázal i metanolovou kauzu v ČR.

Skupina alkoholů se řadí do organické chemie. Využívají se v různých průmyslech nebo laboratořích. V této práci se zaměřuji především na metanol a etanol. V některých případech bývají obě dvě látky součástí různých přípravků. Lidskými smysly jsme schopni poznat alkoholový zápach, alkoholovou chuť, bezbarvou kapalinu. Tyto vlastnosti jsou však pro obě látky stejné a důsledky jejich vstupu do organismu mohou být až fatální. K rozeznání látkového složení dané kapaliny nám tak musejí pomoci moderní laboratorní technologie.

Obecně platí pravidlo, že všeho moc škodí. Pro člověka zdravotně nezávadné množství metanolu i etanolu má též své meze. Obě dvě látky konzumujeme při pití alkoholických nápojů. Jejich procentuální zastoupení je ale diametrálně odlišné. Při dlouhodobé expozici mohou výpary metanolu i etanolu poškodit zdraví člověka a to jak vdechnutím, tak i vstupem přes kůži.

Metanol sám o sobě škodlivý není. Toxické pro člověka jsou především jeho metabolity vznikající chemickými procesy v organismu. Při podezření na otravu metanolem je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Pro stanovení hladiny metanolu či jeho metabolitů v těle člověka se provádějí odběry krve. Možností jak otravu léčit moc není. Mezi hlavní léčivé jednotky patří etanol a Fomepizol. Na základě procesů, které v lidském těle během otravy probíhají, je třeba využít k léčbě i dalších prostředků. Některé nemocnice ale nejsou vybaveny natolik, aby byly schopné tyto situace řešit.

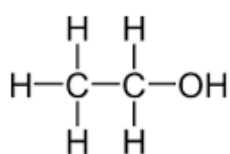
Otravy metanolem nejsou ve světě žádnou raritou. Začaly se dokumentovat až zkraje 20. století, kdy se zjistilo, že látka metanol škodí. Nejedná se jen o státy třetího světa, ale i ekonomicky a hospodárně dobře rozvinuté státy. Častou příčinou otrav byla snaha ušetřit na výrobě a vydělat na prodeji alkoholických nápojů. Jsou již tisíce obětí po celém světě a budou další. Státy se snaží různými opatřeními zamezit vzniku těchto otrav, prakticky je to ale spíš nemožné.

Ani Česká republika se nevyhnula úmrtím v souvislosti s požitím metanolu. Metanolová kauza započala v roce 2012 a vyžádala si desítky obětí. Několik měsíců se táhnul soudní proces se všemi obžalovanými, kterých bylo přes 70. Padly i doživotní tresty. Nad celou aférou dozorovalo Ministerstvo zdravotnictví s příslušnými orgány a prováděly opatření jak během kauzy, tak i po jejím skončení.

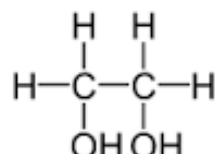
1 Vlastnosti alkoholů

Alkoholy společně s fenoly patří do skupiny hydroxysloučenin. Jedná se o deriváty vody obsahující hydroxylovou skupinu OH, v nichž je jeden vodík nahrazen uhlovodíkovým zbytkem. Alkoholy mají OH skupinu navázanou na alifatický řetězec, zatímco u fenolů je navázána přímo na aromatické jádro. (1)

Alkoholy se dělí na jednosytné, které obsahují pouze jednu OH skupinu a na vícesytné, které mají dvě a více OH skupin.



(etanol)



(etan – 1,2 – diol)

Další možné dělení je na primární, sekundární a terciární, viz tabulka 1.

Tabulka 1 Rozdělení alkoholů dle počtu uhlíků navázaných na hlavní uhlík¹

Primární	R-CH-OH
Sekundární	$\begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array} \text{CH-OH}$
Terciární	$\begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{array} \text{C-OH}$

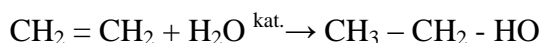
V tomto případě záleží na počtu uhlíků navázaných na základní uhlík nesoucí hydroxylovou skupinu.

K pojmenování jednotlivých vzorců alkoholových sloučenin, je třeba znát jejich názvosloví. To je tvořeno třemi způsoby. První možností je název tvořený daným uhlovodíkem, na jehož konec se připojí koncovka - ol, např. metan-ol, etan-ol. Druhá možnost je název tvořený uhlovodíkovým zbytkem, na jehož konec se připojí koncovka - alkohol, např. metyl-alkohol, etyl-alkohol. (2) V posledním případě se jedná o sloučeninu, ve které je více funkčních skupin a alespoň jedna z nich má vyšší prioritu než hydroxylová skupina. Její přítomnost se pak vyjádří předponou – hydroxy s číslem jejího umístění, např. 4 – hydroxypentan – 2 – on, 2 – hydroxymetylbutan – 1,4 – diol. (5)

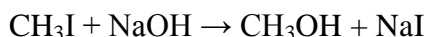
¹ Zdroj: http://www.wikiskripta.eu/index.php/Chemick%C3%A9_reakce_v_metabolismu

S alkoholy je možné se setkat ve volné přírodě a to jak s volnými, tak i vázanými. Jako čisté látky vznikají kvašením cukerných šťáv, kdy dochází k oddělení alkoholu destilací. Dále jsou součástí mnoha vosků, různých vonných esencí v ovocích nebo tuků. (4)

Možností, jak získat alkoholy ve výrobě, je velké množství. Ke vzniku alkoholu kvašením cukerných šťáv lze dospět i v domácnosti či chemické laboratoři. Nejjednodušší metodou přípravy alkoholů je adice vody na alken za přítomnosti katalyzátoru, kterým je buď kyselina sírová, nebo chlorid zinečnatý.



Hydroxylovou skupinu lze na uhlovodíkový řetězec navázat také reakcí s hydroxidem. Nejčastěji používaným hydroxidem je hydroxid sodný. Při jeho reakci s halogenderivátem uhlovodíku eliminuje svým kationtem Na^+ atomy halogenu a vytvoří halogenid sodný. (5)



1.1 Fyzikální vlastnosti

Alkoholy jsou bezbarvé těkavé látky s nižší hustotou než má voda. Vzhledem k faktu, že obsahují OH skupinu, která má polární charakter, jsou alkoholy rozpustné vodě. V závislosti na rostoucím počtu atomů uhlíku v molekule se tato vlastnost postupně snižuje. Proto základní alkoholy metanol, etanol a propanol se neomezeně mísí s vodou.

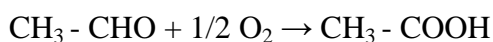
S klesající schopností rozpustnosti ve vodě, vzrůstá rozpustnost v nepolárních rozpouštědlech, jakými jsou například cyklohexan používaný mimo jiné pro výrobu kyseliny adipové a kaprolaktamu nebo chloroform, který byl dříve používán jako inhalační anestetikum. Nyní se chloroform používá při výrobě pesticidů a nátěrových hmot. (3)

Samotné alkoholy jsou rovněž dobrými rozpouštědly. Oproti jiným uhlovodíkovým sloučeninám mají vyšší teplotu varu i tání, což je způsobeno vodíkovými můstky. Ty způsobují zvětšení mezimolekulárních přitažlivých sil. Vodíkovou vazbu tvoří na jedné straně vodík společně s elektronegativním prvkem (kyslík, dusík...) a na druhé straně atom s volným elektronovým párem (opět kyslík, fluor, dusík...).

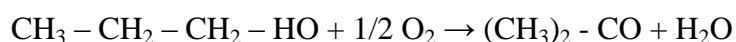
Etanol a propanol spolu tvoří azeotropní směs, tedy směs dvou kapalných látek, které nelze oddělit destilací. (4)

1.2 Chemické vlastnosti

Primární a sekundární alkoholy podléhají snadno oxidaci, zatímco u terciárních se tak z důvodu jejich značné stability neděje. Oxidací primárních alkoholů vznikají nejprve aldehydy, které se dále mohou oxidovat až na karboxylové kyseliny.



Oxidací sekundárních alkoholů pak vznikají ketony. (5)



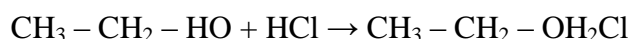
Alkoholy se řadí mezi látky, které mají tzv. amfoterní charakter. To znamená, že se mohou chovat při reakci jako kyseliny a jindy i jako zásady. Obecně platí, že čím delší je řetězec, tím menší je kyselost. Proto nejkyselější vlastnosti má metanol. (4)



Projev kyselosti je možné dokázat při reakci alkoholu s alkalickým kovem, kdy je vodík hydroxylové skupiny nahrazen kovem, za vzniku alkoholátu.



Naopak zásaditou vlastnost lze dokázat na reakci alkoholu s kyselinou, v tomto případě chlorovodíkovou, za vzniku alkyloxoniové soli.

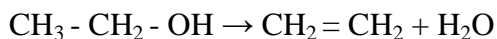


Pro alkoholy je charakteristickou reakcí nukleofilní substituce a to díky volným elektronovým pářům na atomu kyslíku. Působením halogenvodíkových kyselin vznikají halogenderiváty.



Působením dehydratačního činidla, jako je koncentrovaná kyselina sírová, lze z alkoholů eliminovat vodu. Tento postup se využívá při získávání alkenů. Odštěpování molekul vody z látky se nazývá dehydratace.

Při této reakci se směs alkoholu s činidlem musí zahřívat nad 140°C na pískové lázni (prevence požáru). (5)



Reakcí alkoholu s kyselinou vzniká ester a voda. Celý proces se nazývá esterifikace. Tato reakce probíhá rychle v případě anorganických kyselin. Rychlost vzniku esterů při reakci s organickými kyselinami závisí na struktuře kyseliny a alkoholu. Reakce je rovnovážná, tudíž je možné její průběh obrátit a při reakci vody s esterem, tedy hydrolýzou, může za vhodných podmínek vzniknout zpětně karboxylová kyselina a alkohol. (1)

1.3 Toxické účinky

Jednosytné alkoholy mají výrazné narkotické vlastnosti, které vzrůstají se zvýšenou molekulovou hmotností. Zápach nižších a středních alkoholů je charakteristicky alkoholický či ostře specifický. Vyšší nasycené alkoholy jsou bez zápachu. Nižší nenasycené alkoholy mají ostrý zápach, oproti tomu vyšší nenasycené alkoholy mají příjemnou vůni květin. (2)

Páry alkoholu se velmi dobře rozpouštějí ve vodě, tedy i v krvi. Proto jejich absorpce trvá velmi dlouho a vylučování plicemi se děje velice zvolna. Rychlost, s jakou v organismu klesá obsah alkoholu, který se do těla dostal, závisí značně na rychlosti jeho oxidace. Metanol v organismu vytváří velmi toxické látky a tím se stává pro člověka nejnebezpečnějším. Páry nasycených jednosytných alkoholů působí dráždivě na sliznice. U nenasycených alkoholů je dráždivý účinek, zvláště na oči, silnější než narkotický. Jedovatost dvojsytných a vícesytných alkoholů je velmi malá. Výjimku tvoří etylenglykol, jehož toxické účinky jsou silnější než u ostatních glykolů, protože se z něho v organismu zčásti tvoří kyselina šťavelová. (1)

2 Alkoholické nápoje

Alkoholické nápoje jsou nápoje obsahující minimálně 0,75 ‰ etanolu. (7) Nápoje s nižším objemem etanolu jsou označovány jako nealkoholické. Většina zemí má alkoholické nápoje podchyceny zákonem a to jak jejich výrobu a prodej tak i jejich spotřebu. Obecně je známo, že požití alkoholu snižuje napětí, úzkost a zábrany. Zároveň při zvyšování dávky klesá soustředěnost a schopnost úsudku. Doporučená denní dávka, která je považována za rozumnou, je v rozmezí 2-3 dl vína nebo takové množství jiného alkoholického nápoje obsahujícího méně než 30 g čistého etanolu. (6) Alkoholické nápoje se vyrábějí fermentační technologií, destilací nebo přidáním etanolu v průběhu výrobního procesu. Dělí se do tří základních skupin:

- pivo,
- víno,
- lihoviny. (10)

2.1 Pivovarství

Již několik tisíciletí je provozována tato potravinářská biotechnologie. Postupem času se zvyšovaly nároky na kvalitu produktu a od poloviny 19. století se přidávaly i znalosti z dalších vědeckých a inženýrských disciplín. V posledních desetiletích se výroba zintenzivňuje a jsou uplatňovány nové moderní a vědecké technologie. Začaly se vytvářet velké pivovarské společnosti a zároveň i mnoho minipivovarů. Ty vznikaly pravděpodobně z důvodu rozšíření celosvětových značek velkých pivovarských společností a nabízely produkty vyrobené tradičními postupy. V dnešní době se minipivovary rozmáhají stále více a více. Na rozdíl od větších pivovarů mají minipivovary výrazně nižší spotřební daň. Často se staví jako součást restaurace. Tím, že minipivovarů přibývá, se stávají konkurencí schopnými pro velké pivovary, které musejí výrobu zkvalitňovat. (6)

2.1.1 Pivo

„Pivo je pěnivý nápoj vyrobený zkvašením mladiny připravené ze sladu, vody, neupraveného chmele, upraveného chmele nebo chmelových produktů, který vedle kvasným procesem vzniklého etanolu a oxidu uhličitého obsahuje i určité množství neprozkvašeného extraktu.“ (8)

Vyznačuje se svojí typickou hořkou chutí způsobenou hořkými látkami z chmele a kompaktní pěnou. V České republice se vyrábí několik druhů pív:

- kvasnicové pivo s přídavkem kvasinek do hotového piva,
- pšeničné pivo s minimálně 1/3 extraktu z pšeničného sladu
- pivo se sníženým obsahem cukru – obsah sacharidů do 0,75 g / 100 ml,
- nealkoholické pivo s obsahem alkoholu do 0,5 ‰,
- lehké pivo s extraktem původní mladiny do 7,99 % hm.,
- piva výčepní s extraktem původní mladiny 8 – 10,99 % hm.,
- ležáky s extraktem původní mladiny 11 – 12,99 % hm.,
- speciální s extraktem původní mladiny 13 % hm. a více.

Piva se dále dělí dle barvy na světlé, polotmavé a tmavé. Jednotlivé druhy piva jsou popsány v legislativě ČR². Základním druhem piva vyráběného v ČR je světlý ležák. V zahraničí znamená pojem pivo mnohem širší spektrum nápojů. Výrobu piva je možné rozdělit do tří fází:

1. výroba mladiny,
2. hlavní kvašení mladiny a dokvašování mladého piva
3. závěrečné úpravy a stáčení hotového piva do transportních obalů. (6)

Výroba mladiny

Mladina je cukernatý meziprodukt obsahující zkvasitelné extraktivní látky ze sladu. Vzniká v první fázi celého procesu. (9)

Celý proces výroby se stává z následujících kroků:

- kondicionování a šrotování,
- vystírání a rmutování,
- scezování a vyslazování,
- chmelovar.

V další fázi je důležité mladinu upravit v bloku tzv. mladinové linky, aby byla připravena ke zkvašení. Dochází k odloučení hrubých kalů, chlazení mladiny, separace jemných kalů a nakonec provzdušnění.

² Zákon 110/1997 - o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, a Vyhláška č. 335/1997 Sb.

Hlavní kvašení piva a dokvašování mladého piva

V pivovarství se rozlišují dva typy kvasinek, svrchní a spodní. Kvasinky se rovnoměrně rozptýlí do mladiny. Hlavní kvašení probíhá nejčastěji v otevřených kádích. Nejdůležitějším procesem hlavního kvašení je přeměna cukrů mladiny na etanol a oxid uhličitý. Cílem není jen vznik etanolu ale také vedlejších produktů, které vyvářejí chuťový charakter piva. Celý průběh hlavního kvašení trvá přibližně 6-10 dní. Během dokvašování dochází k vyčeření piva a k biochemickým dějům upravujícím charakter piva. Probíhá v ležatých válcových nádobách ve sklepě při teplotě -2 až 3 °C. Celková doba dokvašování a zrání se pohybuje v rozmezí 1-10 týdnů. (10)

Závěrečné úpravy

Závěrečné úpravy se provádějí dle komerčních a spotřebitelských požadavků, kterými jsou vzhled, trvanlivost a obchodovatelnost výrobku. Procesem filtrace se odstraní zbytky neusazených mikroorganismů a koloidních částic. Ke koloidní stabilizaci se používají hlavně adsorpční stabilizátory a antioxidační činidla. Stabilizace se provádí zejména u piv, u kterých se požaduje dlouhá trvanlivost. Před stáčením se provede ještě dosycování CO₂, ředění piva z vysokoprocentní mladiny. Jakmile je pivo v transportním obalu, je vystaveno tepelnému ošetření pro zvýšení biologické trvanlivosti (tzv. pasterace). V České republice se v 50 % používají lahve a plechovky, zatímco ve většině zemí EU je to 80-90 %. V poslední době se rozšiřuje plnění piv do plastových obalů. (6)

2.2 Vinařství

„Vinařství je potravinářské výrobní odvětví zabývající se zpracováním vinných hroznů, rmutu, hroznového moštu nebo vína, povolenými technologickými postupy, plněním produktu do obalu, označováním produktu a jeho uváděním do oběhu.“ (6) V současné době je v ČR základním legislativním dokumentem upravujícím zákonná pravidla vinařství Zákon o vinohradnictví a vinařství č. 321/2004 Sb. Z technologického pohledu navazuje vinařství na vinohradnictví, které se mimo jiné zabývá výsadbou, pěstováním a sklizní révy vinné. Základem pro úspěšné pěstování révy vinné jsou vhodné klimatické a geologické podmínky. Mezi základní parametry patří nadmořská výška, expozice svahu, světlo, množství srážek a složení půdy, která by ideálně měla být teplá, kyprá a hluboká. V Evropě mezi největší vinařské oblasti patří Itálie, Francie, Španělsko a Portugalsko.

V zámorí se považují za kvalitní vinařské státy zejména Chile, Argentina a Austrálie. Česká republika má dvě oblasti, ve kterých se réva vinná pěstuje:

- 1. oblast Čechy (Litoměřicko a Mělnicko),
- 2. oblast Morava (Mikulovsko, Velkopavlovicko, Znojemsko a Slovácko). (6)

2.2.1 Víno

Za víno lze považovat výrobek, který je připraven výhradně úplným nebo částečným alkoholovým kvašením čerstvých, rozdrcených nebo nerozdrcených vinných hroznů nebo hroznového moštu. Obsah alkoholu se ve víně pohybuje většinou v rozmezí od 8,5 % do 15 %. (6) V České republice je možné vyrábět a odvádět víno pouze z takových odrůd, které jsou zapsány ve Státní odrůdové knize. V dnešní době existuje až několik tisíc odrůd vín, nicméně v praxi se využívá jen několik set. Mezi produkty vína se řadí také částečně zkvašený hroznový mošt nazývaný „Burčák“. Rozdělení vín dle různých charakteristik popisuje tabulka 1.

Tabulka 2 Rozdělení vín³

Barva	Stáří	Obsah cukru	Druh a kvalita	Výroba	Další typy
červené	mladé	suché	stolní	kořeněná	mešní
bílé	zralé	polosuché	zemské	dolihovaná	košer
růžové	archivní	polosladké	jakostní	šumivá	klaret
		sladké	jakostní s přívlastkem	champagne	botritický sběr
			ročníkové	tichá	barrique
			originální certifikace		pannenský sběr
			přírodní		

³ Zdroje: <http://www.nasesklepy.cz/o-vinu/druhy-vin>, <http://www.evinice.cz/o-vine/deleni-vin>

V našich podmínkách dozrávají hrozny koncem září a začátkem října. Tomuto období se proto říká vinobraní. Určení správného termínu pro sklizeň závisí na zdravotním stavu hroznů, jejich vyzrálosti a požadovaném typu vína. Sklizeň hroznů je dobré provádět za suchého počasí, aby nedocházelo k naředění vodou. Při jejich poškození by mohlo dojít k mikrobiologické kontaminaci (octové bakterie). (10)

Výroba vína

Výroba vína se liší podle druhu, který požadujeme. Hlavní fáze jsou ale stejné. Sklizené hrozny jsou dopraveny do zpracovatelských závodů, kde následně dochází k jejich odstopkování, odzrňování a mletí. Několik hodin se nechávají nakvašovat pod tlakem oxidu uhličitého. V následné fázi lisování vzniká mošt, který se několika operacemi upravuje a nechává kvasit. Výlisky, které vznikají jako odpadní produkt při lisování, se používají jako krmivo nebo pro další zpracování. Hlavní kvašení má tři fáze – bouřlivé kvašení, dokvašování a samočištění vína. Využívá se čisté nebo řízené kvašení za přítomnosti aktivních suchých vinných kvasinek (ASVK). Po dokvašení se víno odděluje od usazených kalů a kvasinek a nazývá se mladé víno. Aby víno splňovalo požadovaný charakter a organoleptické vlastnosti⁴, musí podstoupit fázi ošetřování a školení⁵. V okamžiku, kdy je víno dostatečně vyzrálé a je ukončen proces tvorby aroma a chuti, který většinou trvá nejdéle 1 rok, se provedou závěrečné úpravy a víno se plní do transportních obalů. Víno už nesmí mít sklon k tvorbě zákalů a nesmí docházet ke změnám jeho organoleptických vlastností. V České republice se nejčastěji plní víno do lahví o objemu 0,5; 0,7 a 1 litr, které jsou uzavřeny korkovou nebo plastovou zátkou. (6)

2.3 Lihovarnictví

Výroba lihu či destilátů patří již k tradičním fermentačním výrobám. Etanol lze získat čistě chemickým způsobem nebo běžnější mikrobiologickou cestou, tedy kvasným způsobem. Výroba lihu i jakost jednotlivých druhů jsou vymezeny legislativou. V České republice je to Zákon č. 61/1997 Sb., o lihu. Hlavním cílem výroby je získat etanol o různé kvalitě vhodný pro potravinářské, farmaceutické či chemické účely. V současné době je u nás v provozu 5 průmyslových lihovarů (Kolín, Chrudim, Kojetín, Vrdy, Dobruška) a přibližně 20 zemědělských lihovarů. Z řad výrobků si v celosvětovém měřítku udržuje dominantní postavení whisky, v ČR již několik let Fernet Stock, popřípadě Fernet Stock Citrus. Pro výrobu lihovin je možné používat pouze „kvasný“ etanol, který se vytváří během fermentace a následně je izolován destilací. (10)

⁴ Vlastnosti, které lze hodnotit lidskými smysly – vůně, chuť, barva, teplota apod.

⁵ Zahrnuje čiření, stabilizaci, pasteraci a filtraci

Za lihoviny lze považovat takové alkoholické nápoje, které obsahují nejméně 15 ‰ etanolu, mimo piva a vína. Podle původu etanolu se lihoviny dělí na:

- lihoviny vyráběné tzv. studenou cestou – bez kvašení (např. vodka, gin, Becherovka, tuzemák, fernet apod.),
- lihoviny vyráběné kvasným pochodem – destiláty, pálenky (např. slivovice, rum, tequila, whisky, brandy apod.).

Další možné dělení lihovin je podle obsahu cukru a konzistence:

- neslazené (vodka, destiláty)
- slazené
- likéry s obsahem minimálně 100 g cukru v 1 litru lihoviny (Becherovka, Griotka)
- krémy s obsahem cukru nad 250 g v 1 litru lihoviny (kávový krém)
- krystalické likéry obsahující část cukru ve formě nerozpuštěných krystalků
- emulzní lihoviny (vaječný likér)

Mezi základní kritéria posouzení vhodnosti použití surovin pro výrobu lihovin patří obsah sacharidů s následnou výtěžností etanolu a obsah sensoricky významných látek, které se podílejí na charakteru lihovin. (6)

2.3.1 Suroviny pro výrobu lihovin

K základním surovinám pro výrobu lihovin patří ovoce. Obsahuje vodu a řadu jiných látek jako například sacharidy, aromatické látky, dusíkaté látky, vlákninu či pektiny. Nejdůležitějšími škrobnatými surovinami jsou brambory a obiloviny, zejména žito, ječmen, oves, kukuřice či pšenice. Podle specializace dané lihoviny se dále využívají jalovčinky, cukrová třtina a třtinová melasa, víno na pálení nebo včelí med. Přidávají se také pro nás exotické suroviny, mezi které řadíme batáty, rostliny rodu Agave nebo šťávy a sirupy cukrových palem. Pro výrobu nekvašených lihovin se používá líh rafinovaný jemný a velejemný. Voda musí splňovat požadavky na pitnou vodu a je nutné je upravit – změkčit a demineralizovat. U slazených lihovin se využívá výhradně sacharosa ve formě „normálního sirupu“⁶. Požadovanou chuť a vůni dodávají lihovině drogy, které jsou součástí rostlin. Jedná se o oddenky, kořeny, květy, plody, listy, stonky apod. K zabarvení lihovin se docílí přidáním přírodních barviv, kterými jsou ovocné šťávy, barevné drogy a cukrový kulér. Lze využít i barviva syntetická, ale musejí být schválena hygienikem. (10)

⁶ 1 litr sirupu obsahuje 1kg cukru

2.3.2 Výroba destilátů

V počáteční fázi dochází k přípravě rmutu, který rozhoduje o kvalitě budoucího destilátu. Pokud je ovoce měkké stačí ho dostat do kvasných kádí a nijak se neupravuje. Tuhé ovoce se namačká nebo nadrtí a vypeckuje. Pecky mohou obsahovat látky, které by v lihovině mohly způsobit pro člověka značná zdravotní rizika. Jedná se o látku amygdalin⁷, která poskytuje prekurzory pro tvorbu kyanidů nebo etylkarbamátu⁸. (10) Ze škrobnatých surovin je potřeba nejprve převést škrob na zkvasitelné sacharidy. Průběh kvašení probíhá buď spontánně, nebo řízeně. Z hlediska kvality konečného destilátu je výhodnější studené kvašení, při kterém vzniká méně vedlejších produktů. Odpadními produkty jsou výpalky, které jsou silně kyselé a je nutné je skladovat ve vymezené lokalitě. Ve fázi destilace nejde o získání maximálního množství čistého lihu, ale o destilát, který obsahuje kromě etanolu ještě doprovodné látky, které se podílejí na aromatické a chuťové složce destilátu. Tradičně se destilace provádí dvoustupňová. Při první destilaci se kvas v destilačním kotli uvede do varu. Vzniklý surový destilát se nazývá lutr. Do konzumovatelné formy se lutr musí převést druhou destilací – rektifikací. Jedná se o frakční destilaci tvořenou nejčastěji třemi frakcemi (úkap, prokap, dokap). Čerstvý destilát je přímo nepoživatelný a musí se nechat vyzrát. Pro správné zrání destilátu se nejčastěji používají dubové soudky, ve kterých zraje v rozmezí 4-15 let. Pomocí moderních metod, např. ultrazvuk, ozařování, elektrický proud, lze zrání urychlit. V České republice jsou destilační zařízení zajištěna úředními uzávěry proti zneužití destilačního přístroje a získávání nevidovaného lihu. (6)

⁷ Po požití této látky hrozí otrava kyanovodíkem, který vzniká odštěpením glukózy

⁸ Karcinogenní látka, přípustné množství je do 0,4 mg/l

3 Toxikologie etanolu

Etanol je látka přítomna po celém světě a je hlavní příčinou morbidity napříč všemi kulturami. Jedná se o jednu z nejčastěji zneužívaných drog na světě. (14) Ovšem ve srovnání s ostatními alkoholy se etanol považuje za látku méně toxickou, i přesto je z toxikologického hlediska velice významným alkoholem. A to zejména pro jeho využití při chemických syntézách nebo jako organické rozpouštědlo či palivo do spalovacích motorů. V neposlední řadě je etanol hlavní součástí alkoholických nápojů. (12)

3.1 Patofyziologie

Etanol je snadno distribuován do celého těla. Primární cesta absorpce je ústní, ačkoliv jeho cesta do lidského organismu může být i vdechováním nebo dokonce přes kůži. V našem těle působí prostřednictvím několika mechanismů. Váže se přímo na GABA receptory v CNS a vyvolává sedativní účinky podobné, jako můžeme sledovat u benzodiazepinů, které se váží na stejný receptor. Přímo působí také na srdeční sval, štítnou žlázu a jaterní tkáň. (11)

Důkaz rychlosti vstřebání etanolu je i fakt, že své vrcholové sérové koncentrace dosahuje přibližně 30-60 minut po požití. Pokud je vstupním otvorem dutina ústní, pak se vstřebává v její sliznici, následně v žaludku a ve střevech. Částečně zpomalit vstřebávání je možné požitím potravy.

Primárně je metabolizován etanol v játrech a to až z 90 %. Zbytek je vylučován ledvinami a plicemi. V játrech se etanol rozkládá na acetaldehyd pomocí alkoholdehydrogenázy. (14) Acetaldehyd je pro tělo velmi toxická látka, daleko více než samotný etanol. Stav, kterému se říká „kocovina“ je tak důsledek přiotrávení organismu acetaldehydem. Pomocí aldehyddehydrogenázy je provedena dehydrogenace acetaldehydu na acetát. V další reakci se acetát převádí na Acetylkoenzym-A a stává se tak pro tělo netoxickým. Následně se Acetylkoenzym-A naváže na kyselinu octovou přes molekulu síry. Kyselina octová v návaznosti na předchozí reakce vstupuje do Krebsova cyklu, kde se nakonec metabolizuje na oxid uhličitý a vodu. (12)

Alkoholdehydrogenáza působí odlišně u mužů a žen, což může částečně vysvětlit rozdílné účinky etanolu v závislosti na daném množství spotřebovaném u obou pohlaví. (14)

Z jiného úhlu pohledu je etanol také výborným zdrojem energie, která vzniká přímou dehydrogenací a následně i v Krebsově cyklu. (12) Etanol vzniká v těle i samovolně a to jako ved-

lejší produkt metabolismu. U zdravého jedince se pohybuje hodnota koncentrace alkoholu přibližně okolo 0,000038 ‰. Vyšší hodnoty se mohou vyskytnout například u diabetiků, u kterých se může pohybovat až okolo 0,2 ‰ a to aniž by požili alkohol. Rychlost odbourávání alkoholu z těla je odlišná u obou pohlaví. U mužů je to rychlost přibližně 1 g alkoholu na 10 kg váhy muže za hodinu, u žen o něco pomaleji 0,8 g na 10 kg váhy ženy za hodinu. (13) Odbourávání alkoholu může být ovlivněno různými faktory, mezi které lze zařadit:

- pohlaví,
- výšku,
- váhu,
- psychický a fyzický stav,
- jaterní onemocnění,
- současnou léčbu některými léky,
- rychlost s jakou člověk alkohol požívá,
- jídlo před požitím alkoholu.

Zvýšená fyzická aktivita nebo přísun kofeinu jsou faktory, které ovlivní rychlost odbourání alkoholu jen minimálně. (12)

3.2 Epidemiologie

Požítí etanolu a následná intoxikace u dospívajících je rozšířena po celém světě. Například ve Spojených státech amerických v roce 2011 ukázal průzkum Youth Risk Behavior Survey⁹, že 21 % studentů na vysokých školách se dostalo k pití alkoholu před dosažením 13 let. Průzkum dále zjistil, že 71 % studentů vysokých škol už alespoň jednou alkohol pilo. Daleko více znepokojivá je informace, že 24 % studentů vysokých škol už někdy jelo ve vozidle řízeným řidičem pod vlivem alkoholu a 8 % z nich dokonce samo řídilo vozidlo pod vlivem alkoholu. (14)

3.2.1 Morbidita/Mortalita

Trauma je hlavní příčinou úmrtí u dětí. „*Při požití etanolu se riziko vzniku poranění zvyšuje 3x-7x.*“ (14) Požití etanolu je spojeno i s dalším rizikovým chováním, které může vyústit v menší trauma, násilí, nelegální užívání drog a v dospívání i k těhotenství.

Souběžné podávání etanolu a jiných drog je bohužel běžné. V kombinaci etanolu a sedativních či hypnotických látek nebo opioidů se může prohlubovat sedativní účinek.

⁹ Více informací na: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/ss/ss6104.pdf>

Intoxikovaný jedinec se často zapojuje do vysoce rizikových aktivit, a to navzdory skutečnosti, že jeho reflexy jsou výrazně zpomalené. S tím je spojeno i následné rizikové chování, jehož důsledky mohou být minimální nebo až fatální. Jedná se například o jízdu vozidlem pod vlivem alkoholu zejména na pozici řidiče, sexuální aktivity, kouření cigaret, pokusy o sebevraždu nebo užívání nelegálních drog. Člověk se může stát obětí násilného činu nebo tím násilníkem sám být. (14)

3.2.2 Rasa, pohlaví a stáří

Obecně je známo, že nižší toleranci k alkoholu má asijská rasa a indiáni. Je to způsobeno nižší aktivitou alkoholdehydrogenázy.

Jejím působením v žaludku dochází k rozpadu značného množství etanolu ještě předtím, než může být absorbován, což může částečně odpovídat za odlišnou toleranci mezi muži a ženami.

Intoxikace etanolem má pochopitelně negativní vliv na děti i dospělé ve všech věkových kategoriích. (14)

3.3 Fyzický stav

Kojenci a batolata mají výrazně odlišný průběh intoxikace od dospívajících a dospělých. U kojenců může vést intoxikace etanolem k výrazné hypoglykémii, u starších dětí a dospívajících jedinců také k respirační depresi a depresi CNS.

Malé děti většinou přijdou do styku s etanolem v souvislosti s kapalinou, která není určena pro lidskou spotřebu. Jedná se například o čisticí prostředky, parfémy apod. Často jsou ovšem jiné látky v požití kapalině toxičtější než je samotný etanol. Proto je velice důležité fyzikální vyšetření k posouzení výskytu symptomů vyvolaných jinými toxiny. Také je třeba věnovat zvláštní pozornost vyšetření dutiny ústní a dýchacích cest, neboť různé toxické látky mohly způsobit jejich poleptání.

U dětí intoxikovaných etanolem se většinou vyskytuje klasická triáda, která zahrnuje hypotermii, hypoglykémii a koma. Tyto příznaky se však objeví až při vyšších hladinách etanolu v krvi. Relativně menší množství etanolu způsobí již zmíněnou hypoglykémii a to zejména u jedinců s nízkou hladinou glykogenu, jako jsou kojenci nebo malé děti, které delší dobu nejedly.

Stejně jako u všech pacientů je zapotřebí důkladné fyzikální vyšetření spojené se zhodnocením duševního stavu a neurologickým vyšetřením. Vyhodnotit známky traumatu, zanedbání či užívání drog. Po požití etanolu je člověk náchylnější k poranění v důsledku nehody nebo zločinu. Důležitou klinickou stopou je pak změna duševního stavu a alkoholový pach z úst. Nicméně na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti etanolu v dechu nelze stanovit diagnózu nebo vyloučit intoxikaci. (14)

Akutní intoxikace alkoholem může způsobit například:

- hypoglykémii,
- depresi CNS,
- respirační depresi,
- hypotermii,
- aspiraci,
- podchlazení,
- tachykardii,
- změny chování,
- ztrátu kontroly jemné motoriky,
- zarudlou kůži.

Chronická intoxikace alkoholem může způsobit například:

- fetální alkoholový syndrom,
- jaterní dysfunkci,
- chronickou pankreatitidu,
- hypertenzi,
- kardiomyopatii,
- hematologické poruchy,
- obezitu.

Vysoké dávky alkoholu mohou způsobit:

- hypotenzi,
- arytmie,
- akutní pankreatitidu,
- ztrátu svalové kontroly,
- laktátovou acidózu,
- náhlou smrt,
- těžké deprese myokardu,
- kardiovaskulární selhání,
- plicní otok.

V rámci diferenciální diagnostiky je zapotřebí pamatovat také na tyto stavy:

- dehydratace,
- diabetická ketoacidóza,
- poranění hlavy,
- hypoglykémie,
- intoxikace oxidem uhelnatým,
- gastroenteritida,
- deficit pozornosti s hyperaktivitou (ADHD),
- respirační selhání nebo syndrom respirační tísně. (14)

3.4 Léčba

Hypoglykémie a respirační deprese jsou především u dětí komplikace bezprostředně ohrožující život a je třeba je primárně vyřešit. Obecně je ale doporučována podpůrná léčba založená na konzervativním přístupu. Na začátku je třeba zjistit stav dýchacích cest, zamezit riziku aspirace, popřípadě zajistit mechanickou ventilační podporu. Zajistit intravenózní vstup a doplnit tekutinový schodek, případně tekutiny udržovat. V rámci hypotenze podat vazopresory. Ujistit se, že pacient udržuje tělesnou teplotu v normě. Rychle upravit hypoglykémii roztokem glukózy a upravit minerálový a elektrolytový rozvrat. V případě že k požití došlo do 1 h, je vhodné zavést nasogastrickou sondu a odsát žaludeční obsah. (14)

U pacientů s chronickým zneužíváním etanolu se podává 500 mg thiaminu i.v. nebo i.m., jako prevence neurologických komplikací. (16) V případě 4 a více promile v krvi je indikována hemodialýza. Jiné eliminační metody, jako forsírovaná diuréza či podání aktivního uhlí jsou bez efektu. Při pH krve pod 7,1 je nutné podat NaHCO_3 . Pokud byly požity ještě jiné látky, zahájí se specifický přístup k jejich léčbě. Přímé antidotum k léčbě otravy etanolem bohužel není, i když v některých případech spojených s kómatem, byl zaznamenán pozitivní efekt po podání Naloxonu. (15)

4 Toxikologie metanolu

Metanol, také známý jako dřevný líh, se běžně používá jako organické rozpouštědlo, které vzhledem ke své toxicitě, může po požití způsobit vážné zdravotní komplikace. Je složkou mnoha komerčně dostupných průmyslových rozpouštědel a špatně falšovaných alkoholických nápojů. Toxicita metanolu je především problémem v mnoha částech rozvojového světa a to zejména mezi členy nižších socioekonomických tříd. Intoxikace metanolem může vést k několika změnám na EKG. Projeví se sinusovou tachykardií, nespecifickými změnami T-vln, prodlouženým PR a QTc intervalem, přičemž změny jsou patrné především v případech závažné metabolické acidózy. V klinické léčbě otravy metanolem mohou pomoci hodnoty S-formiátu na základě laboratorní diagnostiky. Autoři Zakharov et al. (2014) ve studii 38 pacientů z hromadné otravy v České Republice v roce 2012 uvádějí tyto výsledky pozorování:

- S-formiát $\geq 3,7$ mmol/l – první klinické příznaky zrakové toxicity, indikována hemodialýza,
- S-formiát $\geq 11-12$ mmol/l – zraková/CNS toxicita – doživotní následky nebo smrt,
- S-formiát $\geq 17,5$ mmol/l – fatální následky pro více než 90 % pacientů. (17)

4.1 Patofyziologie a etiologie

Metanol má relativně nízkou toxicitu. Nežádoucí účinky metabolismu metanolu v těle se objevují až na základě vzniklých metabolitů. Po požití se metanol rychle vstřebává v gastrointestinálním traktu a následná metabolizace probíhá v játrech. (17) V prvním stupni degradace je transformován na formaldehyd za přítomnosti enzymu alkoholdehydrogenázy. Tato reakce je pomalejší než ta následující, ve které dochází k přeměně formaldehydu na kyselinu mravenčí prostřednictvím enzymu acetaldehyddehydrogenázy. (12) To může být jeden z důvodů latence mezi vstupem metanolu do organismu a projevem prvních příznaků. Kyselina mravenčí se z menší části přímo rozpadá na oxid uhličitý a vodu v přítomnosti tetrahydrofolátu a větší část je navázána na cílové proteiny cytochromy a je odbourána až při jejich degradaci. Metabolismus kyseliny mravenčí je velmi pomalý. Kyselina se v těle hromadí a způsobuje metabolickou acidózu.

Poškození očí způsobené metanolem není zcela dobře popsáno. Ztráta zraku je způsobena přerušением mitochondriální funkce v optickém nervu, což vede k překrvení, otoku a atrofii zrakového nervu.

Metanol má také vliv na bazální ganglia. Hemoragické nebo non-hemoragické poškození putamen je častým problémem v případech závažné intoxikace. V důsledku tohoto poškození se může u pacientů vyvinout parkinsonismus nebo jiná hypokinetická/dystonická porucha.

Sebevražedné pokusy v souvislosti s užitím metanolu jsou málo časté. K náhodné intoxikaci může dojít u dětí prostřednictvím běžně dostupných přípravků. Příkladem mohou být:

- parfémy,
- nemrznoucí směsi,
- rozpouštědla nátěrových hmot,
- barvy v tiskárnách,
- mycí tekutiny na sklo.

V dospělé populaci se jedná o lidi s alkoholismem, kteří si metanolem nahrazují přítomnost etanolu. Podobně se tak děje i v rozvojových zemích. Metanol je často součástí pašovaného falšovaného alkoholu, který je vyroben ve venkovských oblastech. Vzhledem ke své nízké ceně je pak nejčastěji spotřebován členy nízkých socioekonomických vrstev. Metanol ovšem představuje riziko i pro běžně pracující průmyslové dělníky. V průmyslovém prostředí může docházet k inhalaci výparů metanolu, což představuje veliké zdravotní riziko.

Metanol se používá při výrobě formaldehydu a při zpracování šelaku. Kromě toho se také používá jako extrakční a denaturační činidlo v chemických procesech. (17)

4.1.1 Formaldehyd

Formaldehyd je chemická látka se sumárním vzorcem CH_2O . Jedná se o nejjednodušší aldehyd zvaný též metanal. Je to bezbarvý, štiplavý a zapáchající plyn, který dráždí sliznice. (12) Je dobře rozpustný ve vodě, čímž vzniká roztok formalín. Ten se polymerizací mění na bílou pevnou látku zvanou paraformaldehyd. Aby k tomu nedocházelo v komerčně vyráběných roztocích, přidává se jako stabilizující přísada metanol. (4)

Využívá se k výrobě polymerů a dalších chemikálií. Vzniklé polymery se následně využívají pro výrobu hnojiv, papíru, překližek, izolací, dřevotřískových desek a dalších spotřebních produktů. Z těchto materiálů se uvolňuje do ovzduší jen minimální množství, nicméně vzhledem k rozšířenosti této látky v interiérech, nejsou její koncentrace zanedbatelné.

Formaldehyd má nežádoucí účinky na lidský organismus, které se projeví pálením očí a sliznic, svěděním kůže, pocitem sucha v krku vedoucí ke kašli, bolestí hlavy, únavností, u alergiků zhoršením obtíží a dalšími nespecifickými příznaky. (3)

Podle hodnocení IARC¹⁰ je formaldehyd pro člověka prokázaným karcinogenem.

4.1.2 Kyselina mravenčí

Kyselina mravenčí, též kyselina metanová, je nejjednodušší karboxylovou kyselinou se vzorcem HCOOH. Jedná se o bezbarvou, na vzduchu dýmající, ostře zapáchající kapalinu. Vzhledem k faktu, že neobsahuje žádný uhlíkatý řetěz, je považována za nejsilnější karboxylovou kyselinu. Je obsažena v mravenčím jedu, ve včelím jedu, v kopřivách, ale také v ovoci. (18) Používá se k výrobě barviv, na odstraňování bradavic, na čištění vodního kamene, ve vlasových přípravcích nebo také jako přídatná látka do potravin. (3) Ve včelařství se hojně využívá k léčbě onemocnění včel zvaného varroáza. (19)

Při kontaktu s lidskou kůží začíná leptat, což se projeví zčervenáním a svěděním kůže. Jsou známé též mutagenní účinky a poškození vedoucí ke tkáňovému dušení.

Tato kyselina je inhibátorem cytochrom oxidázy v mitochondriích, čímž způsobuje útlum dechového centra. (12)

4.2 Časový průběh s projevy intoxikace

Pečlivá anamnéza by měla být základem u vysoce rizikových pacientů, kteří vykazují typické příznaky otravy metanolem. Počáteční příznaky se zpravidla objeví v rozmezí 12-24 h po požití látky. Interval mezi požitím látky a projevem symptomů souvisí s požitým objemem metanolu a množstvím etanolu současně požitého. Při požití obou látek se může asymptomatická latentní perioda ještě prodloužit.

Hladiny metanolu v krvi dosahují vrcholových hodnot v rozmezí 30 - 90 minut po požití a často nekorelují s dobou výskytu symptomů.

Zpočátku se intoxikace metanolem může projevovat podobně jako intoxikace etanolem, ale pacient jeví jen mírné známky opilosti. V iniciální fázi patří mezi projevy intoxikace nezřetelná řeč, porucha schopnosti úsudku, symptomy deprese CNS a ataxie. Po latentním období se mohou vyskytnout bolesti hlavy, nevolnost, zvracení a bolesti v epigastriu. V pozdějších fázích ospalost, která se může prohlubovat k otupělosti až kómatu. Mohou se objevit také křečové stavy, jako komplikace narušení metabolických pochodů nebo v důsledku poškození mozkového parenchymu.

¹⁰ International Agency for Research on Cancer – Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny

Při závažných intoxikacích dochází k multiorgánovému selhání a smrti. V souvislosti s chronickou expozicí byly hlášeny případy, kdy se u pacienta rozvinula axonální polyneuropatie, dále pak onemocnění motoneuronu připomínající amyotrofickou laterální sklerózu.

Ztráta zraku v souvislosti s vdechnutím par metanolu byla popsána již v roce 1910. Kyselina mravenčí se hromadí v zrakovém nervu, což má za následek záblesky světla a rozmazané vidění. U pacientů se zpočátku může projevit snížená ostrost zraku přecházející až do tzv. „Scintillating scotoma“, což znamená nejběžnější vizuální auru předcházející migrénu. (17) Někteří pacienti udávají specifický subjektivní popis „sněhové bouře“. Objektivní fyzikální vyšetření může odhalit dilataci zornic, chybějící fotoreakci a hyperémii optického disku. (16)

4.3 Vyšetření

Fyzikální vyšetření přispívá k vyloučení jiných příčin změn mentálního stavu a zrakové dysfunkce, tedy dvou nejběžnějších příznaků otravy metanolem. V počáteční fázi otravy metanolem se mohou vyskytnout příznaky připomínající stav po opojení alkoholem, pacient tedy nemusí ihned vyhledat lékařskou pomoc. S postupným rozvojem symptomů se většina vztahuje k metabolické acidóze. Projeví se jako tachykardie, tachypnoe, hypertenze a poruchy duševního stavu. V pokročilých případech může následovat i plicní edém nebo akutní respirační tíseň, vyžadující invazivní zajištění dýchacích cest. S velkým množstvím požitého metanolu se rozvíjí deprese srdeční kontraktility, která se projeví jako oběhový kolaps vedoucí k příznakům srdečního selhání, srdečních arytmií nebo obojího.

Progrese neurologických symptomů se projeví od ospalosti až do strnulosti a bezvědomí. Během neurologického vyšetření je zásadní zjištění očních nálezů a vyšetření očního pozadí. V časném průběhu intoxikace metanolem se vyskytuje překrvení optického disku. Reakce na světlo je ohrožena a následně ztracena. Může být pozorováno malé nebo žádné poškození sítnice. (17)

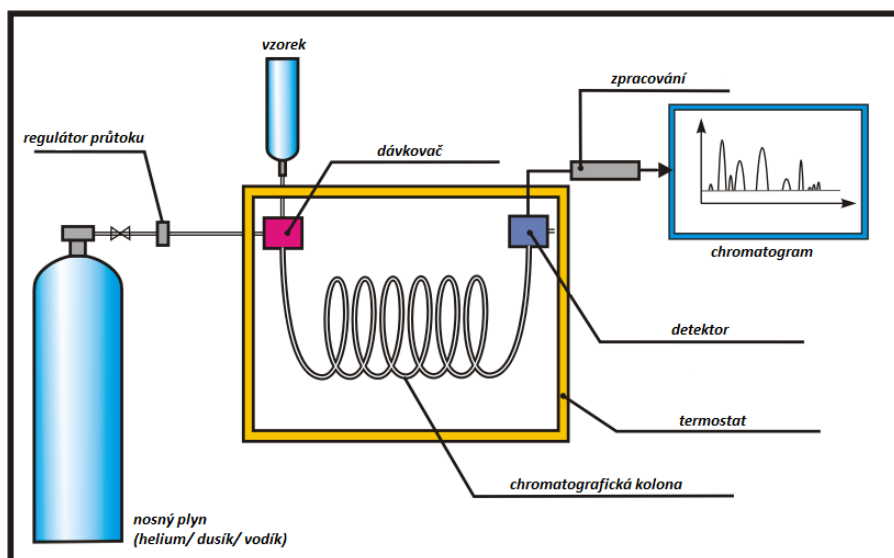
5 Metody stanovení metanolu

Metanol je lidskými smysly nepoznatelný. Bezbarvá kapalina s typicky alkoholovým zápachem je od etanolu prakticky nerozeznatelná. Pro určení metanolu v kapalině je třeba využít odborných analytických metod, mezi které patří:

- plynová chromatografie,
- Ramanova spektroskopie,
- infračervená spektroskopie,
- fotometrické metody.

5.1 Plynová chromatografie

Plynová chromatografie je analytická a separační metoda, která slouží k dělení a stanovení plynů, kapalin i pevných látek. Výhodou této techniky je její jednoduchost, rychlost provedení a požadavek malého množství vzorku k analýze. Tato metoda je tvořena dvěma fázemi. První fáze je mobilní – pohyblivá, která je zajištěna nosným plynem. Jako nosný plyn je využíván vodík, dusík, argon či helium. (21) Druhá fáze je stacionární – nepohyblivá. Ta je tvořena u náplňových kolon pevnou látkou, jakou je například aktivní uhlí, oxid hlinitý, silikagel, polymerní sorbenty apod. Kolona je součástí chromatogramu a v její vnitřní části je uložena stacionární fáze. Celý průběh plynové chromatografie začíná kolonou se stacionární fází, kde neustále proudí nosný plyn. Zkoumaný vzorek se nastříkne do nástřikové komory – injektoru. Tam se odpaří a nosným plynem jsou složky vzorku unášeny ke konci kolony. Každá složka vzorku má svoji vlastní rychlost, kterou se pohybuje v závislosti na distribuční konstantě. Látky postupně vystupují z kolony a vstupují do detektoru. Detektor následně vyhodnocuje separované látky v nosném plynu. Výsledek je tvořen grafickým záznamem, který se nazývá chromatogram. (20) Celý proces plynové chromatografie probíhá v přístroji, který se nazývá plynový chromatograf, který je přehledněji popsán ve schématu, viz obrázek 1.



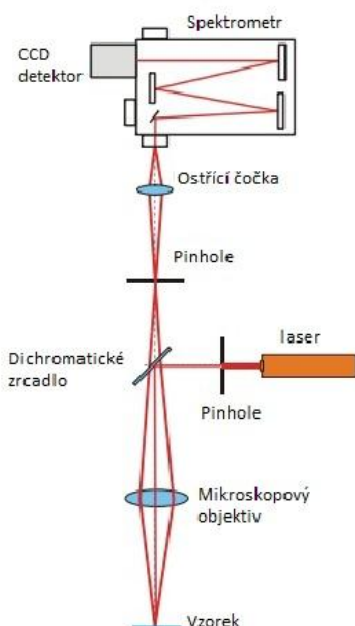
Obrázek 1 Schéma plynového chromatografu¹¹

5.2 Ramanova spektroskopie

Ramanova spektroskopie je vibrační molekulová metoda, která se používá k identifikaci látek obsažených ve zkoumaném vzorku. Má velice široké pole působnosti. Využívá se u látek pevných, kapalných i plyných a to v odvětví biologie, mineralogie, lékařství, chemie, farmacie či geochemie. (23) Podstatou této metody je interakce laserového paprsku s elektrony zkoumaného materiálu, jedná se o tzv. Ramanův jev. Ten souhrnně popisuje proces, při kterém dochází k posunu vlnové délky rozptýleného záření od excitačního záření. Každá látka má charakteristický posun vlnové délky a proto lze tento jev využít pro identifikaci látek obsažených ve zkoumaném vzorku. Laserový paprsek excituje elektron ze základního stavu do stavu virtuálního. Při návratu zpět z virtuálního stavu se vyzáří foton o stejné vlnové délce, jako měl původní foton a nenese žádnou analytickou informaci. Pokud nastane situace, že elektron po excitaci do virtuálního stavu se vrátí do kvantově vyšší vrstvy, než ze které byl vyražen, vyzáří se foton s větší vlnovou délkou. Tyto fotony se nazývají Stokesovy. Ovšem pokud se elektron původně nacházel na vyšší hladině a vrací se po excitaci do základní hladiny, vyzáří se foton o menší vlnové délce, tzv. Anti – Stokesův foton. Důležitou analytickou informaci nesou rozdíly mezi frekvencemi použitého laserového zdroje a Stokesovými a Anti - Stokesovými fotony. Ramanova spektroskopie je i z velké části doplňkovou metodou u infračervené spektroskopie.

¹¹

Zdroj:<https://www.google.cz/search?q=plynov%C3%A1+chromatografie&espv=2&biw=1920&bih=955&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwib4NCCiZPMAhVJVZQKHd6XCnAQsAQIRw>



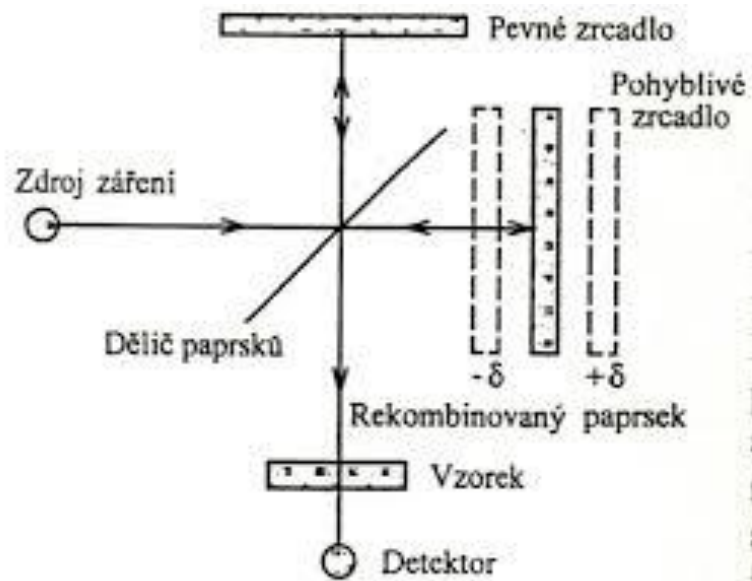
Obrázek 2 Schéma Ramanova spektrometru¹²

Popis složení Ramanovy spektroskopie je znázorněn na schématu, viz obrázek 2. Obecně lze říci, že přístroj by měl obsahovat funkční excitační laser, spektrometr, detektor, filtrační a ostřicí pomůcky. (22)

5.3 Infračervená spektroskopie

Metoda infračervené spektroskopie je založena na absorpci infračerveného záření o různé vlnové délce, které prochází zkoumaným vzorkem. V závislosti na změně dipólového momentu molekuly dochází ke změně rotačně vibračních energetických stavů molekuly. Tato analytická technika je určena především pro identifikaci a strukturální charakteristiku organických a anorganických látek. Velikost zkoumaného vzorku může být i velmi malá, dokonce i 100 krát menší než velikost makového zrnka. Během vibrace molekul musí dojít ke změně dipólového momentu, aby mohla nastat absorpce infračerveného záření. Výsledným analytickým výstupem je infračervené spektrum. Graficky zobrazuje funkční závislost energie na vlnové délce dopadajícího záření. (24) Složení infračerveného spektroskopu je znázorněno na schématu, viz obrázek 3.

¹² Zdroj: <http://www.lao.cz/aplikace-79/mereni-spektralnich-charakteristik-98/ramanova-spektroskopie-216>



Obrázek 3 Schéma infračerveného spektrometru¹³

13

Zdroj:https://www.google.cz/search?q=infra%C4%8Derven%C3%A9+spektrometrie&espv=2&biw=1920&bih=955&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiHrOnlhJPMAhWKmZQKHdEGCQcQ_AUIBigB#imgrc=C4u-iS811ZVOoM%3A

6 Způsoby léčby otravy metanolem

V rámci první pomoci se doporučuje pro dospělé vypít 150-200 ml 40% destilátu, jako je například vodka nebo koňak. Pro děti jsou dávky pochopitelně upraveny individuálně, ale obecně vzato se udává přibližně 1,5 ml 40% alkoholu zředěného vodou nebo džusem. Čím dříve se intoxikovaná osoba dostane pod dohled odborníků, tím větší naději na přežití má. Časné podání antidota, v tomto případě etanol a Fomepizol, minimalizuje toxické účinky metabolitů metanolu. Po uplynutí 8-10h od požití bez lékařské pomoci se zvyšuje morbidita i mortalita.

Pro přijetí do zdravotnického zařízení jsou udávána kritéria jak pro observaci nebo pro hospitalizace na JIP. U pacientů jejichž celková dávka 100% metanolu nepřesáhla 0,1 mg/kg jsou většinou přijati k observaci na 6-12 h s kompletním laboratorním vyšetřením, ale jejich stav nevyžaduje žádnou specifickou léčbu. Pacienti se závažnějším stavem, u kterých se projeví porucha zraku, porucha vědomí, metabolická acidóza nebo hladina metanolu nad 200 mg/l jsou indikováni k hospitalizaci na JIP. Nicméně, v jakémkoliv případě intoxikace metanolem by se mělo postupovat dle doporučených terapeutických postupů. (25)

6.1 Zajištění základních životních funkcí

V prvním kroku je třeba uvolnit dýchací cesty, zajistit jejich průchodnost a dostatečnou ventilaci i za cenu intubace, tedy invazivního zajištění dýchacích cest, kterou provádí lékař. V rámci kompetencí zdravotnického záchranáře se používají supraglotické pomůcky. Následně zajistit přístup do žilního řečiště, aby bylo možné podávat léky nebo nezbytné tekutiny a elektrolyty z důvodu jejich deficitu. Pacient je po celou dobu na monitoru, kde se opakovaně měří tlak, puls, saturace, dechová frekvence a natáčí se 12-ti svodové EKG. Dále je důležité sledovat stav vědomí, výdej moči eventuelně CVT. (25)

6.2 Dekontaminace GIT

Metanol se velmi rychle absorbuje, proto z velké většiny případů je jakákoliv možnost dekontaminace GIT prakticky zbytečná. Pacient by se musel dostavit k lékaři do 1 h od požití metanolu a to je malá pravděpodobnost. V případě že se tak stane, je vhodné odsát žaludeční obsah přes nasogastrickou sondu. Podání aktivního uhlí je bezvýznamné. (25)

6.3 Vyšetření

Ihned po přijetí pacienta je důležité provést odběry krve. Metanol v krvi se projeví nejdříve 2 h po požití, ale je důležité znát i další hodnoty. Stanovit množství etanolu v krvi, kyselinu mravenčí, ionty, pH, bikarbonát, aniontový gap, glukózu, krevní plyny (především u pacientů s útlumem CNS nebo metabolickou acidózou). Následně dle vývoje klinického stavu lze udělat vyšetření na jaterní testy, ureu, amylázy. Hodnota metanolu není ovšem spolehlivým prognostickým faktorem. Čas hraje důležitou roli. Hodnoty pod 10 mg/l se považují za stopová množství. Dosáhne-li hodnota metanolu v krvi 100 mg/l, mohou být již přítomny zrakové problémy, od 200 mg/l se objeví první příznaky poškození CNS, od 400 mg/l se jedná o těžkou až velmi těžkou otravu a v rozmezí 1000 mg - 2500 mg/l se ve většině případů stává dávkou smrtelnou. Nicméně v pozdním stadiu intoxikace není korelace mezi hladinou metanolu v krvi a tíží intoxikace, protože metanol již může být metabolizován. Závažnost otravy více souvisí se stupněm acidózy, zvýšením osmolality a aniontového gapu. Dalším důležitým prognostickým faktorem je hyperventilace. Laboratorní vyšetření jsou nezbytnou součástí následovanou po neurologickém vyšetření, vyšetření zraku a ledvin a výsledné hodnoty jsou úzce spojeny s klinickým nálezem lékaře. (25)

6.4 Antidotum

Antidota podávané při intoxikaci metanolem zpomalují jeho metabolismus a to kompetitivní inhibicí alkoholdehydrogenázy, protože jak etanol tak Fomepizol mají větší afinitu k tomuto enzymu a zabraňují tak vzniku toxických metabolitů vzniklých při metabolismu metanolu. Proto je vhodné léčbu zahájit často ještě před potvrzením diagnózy, zvláště u pacientů, u kterých se projevuje těžká acidóza, poruchy vědomí a poruchy zraku. Nicméně pokud je pacient symptomatický – dyspnoe, hypoxémie, zmatenost, ataxie, nezřetelná řeč apod. a výsledky toxikologického vyšetření jsou k dispozici do 2 h, lze s podáním antidota počkat. (25) Zahájení léčby antidoty se řídí následujícími kritérii. Koncentrace metanolu v plazmě je vyšší než 6,2 mmol/l nebo pacient požil toxické množství metanolu (0,1 ml/kg) a osmolální okno je více než 10 mmol/l. Při suspektním požití metanolu se vyhodnocují ještě přídatná kritéria, z nichž alespoň dvě má pacient splňovat. Mezi ně patří hodnota arteriální pH nižší než 7,3, hladina sérového hydrogenuhličitanu je nižší než 20 mmol/l nebo je osmolální okno vyšší než 10 mmol/l. Mezi základní antidota patří etanol a Fomepizol doplněné hemodialýzou a kyselinou listovou. (16)

6.4.1 Etanol

Etanol je látka, která má vyšší afinitu k alkoholdehydrogenáze než metanol. Vzhledem k tomu, že se žádný etanolový lék nevyrábí, je nutné si ho vytvořit sterilizací 40% až 50% alkoholu magistraliter a následně připravit 10% sterilní roztok. Pacient, kterému je takto připravený roztok podáván, je hospitalizován na JIP, neboť hrozí útlum dechového centra a CNS. Monitorování hladin etanolu je zpočátku důležité každou hodinu až do dosažení terapeutické hladiny a dávek, pak postačí měření jednou za 2-4 h, eventuelně 3x denně. Koncentraci etanolu je vhodné udržovat u dospělých v rozmezí 1-2 ‰, u dětí 1 ‰. Pokud se koncentrace etanolu pohybuje pod 1 ‰, je prakticky bez terapeutického efektu.

Během podávání etanolu je důležité kontrolovat hladinu glykémie, protože, zvláště u dětí, hrozí riziko hypoglykémie. (25)

Etanol je možné podat jak intravenózně tak i perorálně. Pokud se při vstupní kontrole pohybuje hladina etanolu pod 1 g/l, je nutné podat úvodní dávku v rozmezí 7,5-10 ml/kg 10% etanolu v infuzi 5% glukózy během 30 minut. Je potřeba dosáhnout požadované hladiny etanolu v séru 1,3 g/l. Požadovaná úvodní dávka podaná perorálně představuje množství 0,8-1 ml/kg 95% etanolu za stejnou dobu. Po dosažení požadované hladiny etanolu v séru jsou zapotřebí udržovací dávky, které se průměrně pohybují okolo 1,4 ml/kg/h 10% etanolu i.v. nebo 0,15 ml/kg/h 95% etanolu p.o. (16)

Ukončení léčby etanolem je možné, pokud je hladina metanolu již nedetekovatelná nebo je pod 50 mg/l a zároveň odezněla acidóza a známky systémové toxicity. (25)

Během monitorování pacienta je třeba sledovat i hrozící nežádoucí účinky, mezi které patří hypoglykémie, opilost, pankreatitida a lokální flebitida. (16)

6.4.2 Fomepizol

V jednom balení se nachází 5 ampulí po 20 ml, přičemž 1 ml obsahuje 5 mg účinné látky. S chemickým názvem 4-metylpirazol se jedná o látku, která původně byla antidotem pouze pro intoxikaci etylenglykolem, až později byla schválena i jako antidotum pro intoxikaci metanolem. Fomepizol je specifickým inhibitorem alkoholdehydrogenázy s vyšší afinitou než metanol a s maximálním účinkem za 1,5-2 h. Ve srovnání s etanolem je jeho podání výhodnější, protože nevyžaduje monitorování hladiny, netlumí CNS, nezpůsobuje hypoglykémii ani opilost a může předejít nebo omezit potřebu hemodialýzy. (25) Jeho použití je však limitováno vysokou cenou a nedostupností v mnoha nemocnicích. Největší efekt má podání Fomepizolu dříve než se objeví signifikantní množství toxických metabolitů. I tak je považován za lék volby pro jeho jednoduchost a bezpečnost. (16)

Existuje několik případů, kdy je preferována indikace Fomepizolu před etanolem. A to především v případě, kdy hladina metanolu se pohybuje v rozmezí 500-1000 mg/l nebo hladina kyseliny mravenčí je nad 400 mg/l. Další možností je stav, kdy je pH krve pod 7,0 a hladina metanolu 500 mg/l nebo je pH krve pod 7,0 a hladina metanolu 300 mg/l s tím, že pacient není schopen hyperventilace. Vhodnější použití Fomepizolu se doporučuje při poruchách vědomí, u těhotných žen (etanol kontraindikován), u dětí (nezpůsobuje hypoglykémii), při současném vlivu tlumivých látek (opioidy, sedativa, hypnotika apod.) nebo pokud není možné monitorování hladin etanolu či není dostupná jednotka intenzivní péče. (25)

Fomepizol je možné podat intravenózně i perorálně ve stejných dávkách. Aplikuje se až do poklesu hladiny metanolu v séru pod 0,2 g/l. Intravenózní podání je třeba aplikovat pomalu, protože při rychlém podání by mohlo dojít k iritaci, bolestem hlavy, křečím, zvýšení jaterních aminotransferáz nebo kožnímu výsevu. Úvodní dávka je 15 mg/kg podávána po dobu 30 minut. Následně je aplikována udržovací dávka 10 mg/kg v maximálně 4 dávkách na 12 h. Po uplynutí 48 h je možné dávku zvýšit až na 15 mg/kg. Pokud současně je pacient napojen na hemodialýzu, je potřeba jí přizpůsobit dávkování. Dávka Fomepizolu je stejná, ale udržovací dávka se podává už po 6 h a následně se upravuje podání po 4 h. To z důvodu, že je hemodialýzou odstraňován. (16) V interakci s etanolem snižuje jeho eliminaci o 40 %, naopak etanol snižuje eliminaci Fomepizolu o 50 %. (25)

6.4.3 Kyselina listová

Kyselina listová, respektive její aktivní forma kyselina folinová (Leukovorin), se využívá jako doplňková léčba při intoxikaci metanolem. (16) Její hlavní funkce je především zvyšování clearance mravenčanů. Způsobuje tedy oxidaci kyseliny mravenčí na oxid uhličitý a vodu. (25) Přípravek je možné podat i při pouhém podezření na otravu. Dávkování pro dospělé je doporučeno v dávce 1 mg/kg s maximem podání 50 mg i.v. po 4-6 h. Dávkování u dětí je 1-2 mg/kg po 4-6 h. (16)

6.4.4 Hemodialýza

Hemodialýza je jedna z eliminačních metod mimotělního očišťování krve. K připojení nemocného na přístroj je zapotřebí cévní přístup pro hemodialyzační katétr nejčastěji cestou vena jugularis interna, vena subclavia nebo vena femoralis. Hemodialýza funguje na základě principu difúze (přesun rozpuštěné látky z místa o vyšší koncentraci do místa nižší koncentrace) a filtrace krve. Mimotoělní oběh probíhá na dialyzačním přístroji, ve kterém krev protéká sety a dialyzátorem, kde je polopropustná membrána a v protisměru protéká dialyzační roz-

tok. Skrz membránu prostupují škodlivé látky o nízké molekulární hmotnosti a voda do dialyzačního přístroje, který je odplavuje. Očištěná krev se následně vrací zpět do těla pacienta. Krev přichází do styku s cizím materiálem a hrozí riziko srážení, je proto nutné zároveň zahájit antikoagulační terapii, v tomto případě nejčastěji heparinem. U nemocných s krvácivými projevy je místo heparinu podáván proplach fyziologickým roztokem každých 15-30 minut.(15)

V případě intoxikace metanolem hemodialýza eliminuje toxické alkoholy a jejich metabolity a zároveň koriguje metabolickou acidózu. U stabilnějších pacientů bez známek poruchy zraku a renálního selhání s mírnější metabolickou acidózou bývá postačující podání hydrogenuhličitanu a Fomepizolu. Hemodialýza není vždy nevyhnutelná. (16)

Indikací k akutnímu zahájení hemodialýzy je hladina metanolu v krvi nad 500 mg/l, kyseliny mravenčí nad 200 mg/l, těžká acidóza s pH nižším než 7,3, selhávání ledvin, oční poruchy nebo známky CNS toxicity nebo požití více než 25 ml čistého metanolu.

Jiné typy eliminačních metod jako například peritoneální dialýza, hemoperfúze či forsírovaná diuréza jsou bez efektu. (25)

7 Otravy metanolem ve světě

O toxicitě metanolu se po dlouho dobu pochybovalo. Při pokusech na laboratorních zvířatech se nedařilo dosáhnout symptomů ani důsledků otrav, které se projevovaly na lidech. Výjimku tvořila prasata, u kterých se později ukázalo, že jsou daleko citlivější na metanol než lidé. První vlny masových otrav metanolem proběhly v USA, Rusku, Maďarsku a Německu na počátku 20. století. Ani masová otrava metanolem v roce 1911 v Berlíně nezměnila názor většiny odborníků. Otravy metanolem se tak začaly dokumentovat až od dvacátých let 20. století, na základě hromadné otravy dělníku v přístavu v Hamburku. Ve světě však pokračovaly nadále a to nejen v zemích třetího světa, ale i v zemích dobře rozvinutých. Metanol se dostal do lihovin buď záměrně, nebo omylem, především za vidinou většího zisku.

Pravděpodobně největším problémem u otrav metanolem byla a je pozdní doba, kdy se postižené osoby dostávají k lékaři a zjistí, že jejich stav není jen běžnou kocovinou. (26) Například v České republice se všichni pacienti, kteří byli hospitalizováni a zemřeli, dostavili do nemocnice nejdříve 12 h po požití metanolu. Úmrtnost se i proto pohybuje v rozmezí 30 – 40 %¹⁴. V případě hromadných otrav v rozsahu více evropských států má veliký význam spolupráce s Evropskou asociací toxikologických středisek (EAPCCT)¹⁵ a s projektem ASHT III¹⁶. (27)

7.1 Německo

První hromadná intoxikace metanolem proběhla v Německu v roce 1911. Celá událost dostala název „Berlínský vánoční týden“. V konečném důsledku zemřelo více než 160 lidí. Všichni byli otráveni ve stejné hospodě, když popíjeli ten samý nápoj. Ovšem tato událost ještě nepřesvědčila odborníky, že otrava byla způsobena požitím metanolu. Toxicita nápoje byla přisuzována příměsím, které se v tekutině vyskytovaly. Projevy intoxikace se po požití stejného množství tekutiny u různých lidí lišily natolik, že vznikl i názor poukazující na hypersenzitivitu osob na jinak v tu dobu zdraví údajně neškodlivý metanol. Změna pohledu na možnou toxicitu metanolu nastala až v roce 1923 na základě další hromadné otravy v přístavním městě v Hamburku. Loď, která plula z New Yorku, převážela tekutinu, ve které byl chemicky čistý metanol. Poté, co dělníci tekutinu v přístavu požili, došlo k masové intoxikaci metanolem, o jehož jedovatosti následně nebylo pochyb. (27)

¹⁴ Zdroj: http://urgentnimediceina.cz/casopisy/UM_2013_02.pdf

¹⁵ Více informací na <http://www.eapcct.org/>

¹⁶ Více informací na <http://www.vfn.cz/o-nemocnici/veda-a-vyzkum/granty-vfn/asht-phase-iii.html>

7.2 Spojené státy americké

První zmínky o hromadných intoxikacích v zámoří se datují od roku 1904. Důvodem byla zvýšená výroba a zároveň spotřeba tzv. „Bootleg whisky“, tedy whisky vyráběné nezákonným způsobem. K falšování docházelo smícháním metanolu a lihoviny s whisky. Důsledkem bylo více jak 300 případů intoxikovaných lidí. Celá událost si vyžádala 156 mrtvých. Smrt souvise-la především s pitím falšovaných nápojů, ale jsou zaznamenány také případy úmrtí z důvodu inhalace metanolu nebo jeho absorpce přes kůži. (28)

Vládní funkcionáři se pokusili o zamezení ilegální konzumace alkoholu. V letech 1926 - 1933 vyhlásili ve Spojených státech amerických prohibici. Ta spočívala v tom, že do průmyslového etanolu byl přidáván metanol. Jednalo se spíše o demonstrativní a nepřiliš promyšlené opatře-ní, které se jako účinné nazvat nedalo. (29)

V roce 1951 v Atlantě při výrobě pašovaného alkoholu chybovali pašeráci, kteří do výrobku nezáměrně přidali směsi obsahující metanol (ředidla, rozpouštědla). Během 5 dnů stihlo spo-třebovat pašovaný alkohol 323 lidí. Nápoje byly kontaminovány 35-40% metanolem. Fatální následky měla chyba pašeráků pro 41 lidí. (28)

Ve Spojených státech amerických se používaly ředidla jako levnější a dostupnější alkoholické nápoje, protože obsahovaly značné množství etanolu. V roce 1968 došlo k chybné záměně složení v ředidle „Kentucky“. (27) Výrobce použil místo 60 % etanolu 70 % metanolu. Chyba při výrobě ředidla způsobila 18 případů otrav, z toho 8 smrtících. (29)

Ve státní věznici v jižním Michiganu se používalo ředidlo pro správný chod kopírovacích strojů. V roce 1979 bylo však toto ředidlo využito pro tzv. „Home-made“ destiláty. Bylo pro-kázáno 46 případů otrav 3% metanolem a 3 úmrtí. (28)

7.3 Indie

Zatímco v jiných státech světa se hledají letopočty, kdy došlo k hromadným intoxikacím způ-sobených metanolem, v Indii se hledá rok, kdy k něčemu takovému nedošlo. Rok co rok umí-rají stovky lidí na otravu metanolem. Za posledních 30 let se číslo smrtících případů pohybuje v řádkách tisíců. (32) Hrozba je především u venkovských obyvatel, kteří si mohou dovolit koupit alkohol pouze domácí vyrobený. Výrobci navíc často obohacují své likéry o další látky, aby dodali výslednému nápoji výraznější chuť. Nejen metanol tedy zabíjí v těchto kra-jích, ale také pesticidy či dusičnan amonný. Ačkoliv má Indie velice přísné zákony proti pro-deji nelegálního alkoholu, nezákonná výroba alkoholických nápojů se natolik rozšířila, že je

pro indické úřady těžko kontrolovatelná. V celé Indii jsou zatím pouze 3 státy, ve kterých je vyhlášena alkoholová prohibice. Při porušení a prodeji zdravotně závadných alkoholických nápojů hrozí trest smrti. Část problému určitě spočívá i v tom, že ověřený legálně vyráběný alkohol pochází především z tuzemských oblastí, tedy pro chudší obyvatelstvo nedostupný z důvodu vysokých daní. (32) Pro představu jsou uvedeny případy s největší úmrtností:

- v roce 1981 Karnataka okolo 308 mrtvých,
- v roce 1986 a 1987 Gujarat okolo 310 mrtvých,
- v roce 1992 Odisha více než 200 mrtvých,
- v roce 2008 Karnataka okolo 150 mrtvých,
- v roce 2009 Gujarat okolo 140 mrtvých,
- v roce 2011 Sangrampur okolo 170 mrtvých,
- v roce 2015 Bombaj více než 90 mrtvých.

7.4 Estonsko

Na začátku září v roce 2001 došlo k loupeži deseti 200 litrových barelů metanolu z firmy Baltfet, která se zabývá zpracováním průmyslových tuků, esterů a krmiv. Aby se loupež pokusili zakrýt, vrátili na místa ty samé barely ovšem prázdné. Metanol se postupně šířil mezi pašeráky. V konečné fázi došlo ke smíchání metanolu s vodou a chuťovými přísadami a lahve byly polepeny falešnými etiketami různých známých značek. Přes 100 lidí se nápoje stihlo napít, než se distribuci zamezilo. Všichni pašeráci, kteří se podíleli na tomto činu, byli odsouzeni k odnětí svobody nepodmíněně v různých délkách trvání. Celkem 147 pacientů bylo přijato k hospitalizaci v nemocnicích. U 111 pacientů byl metanol prokázán v séru, u zbylých 36 nikoliv. V konečném zúčtování došlo k 68 úmrtím, z toho 25 bylo v nemocnicích a 43 lidí bylo nalezeno mimo nemocnice. Dalších 26 přeživších lidí zemřelo v následujících 6 letech. (31)

7.5 Nigérie

Místní spotřebitelé ve 4 okresech v Rivers State odkupovali domácí vyráběný gin zvaný „Ogogoro“. Úředníkům v oblasti veřejného zdraví byly postupně hlášeny případy s náhlou slepotou, bolestmi břicha, zvracením, tlakem na hrudi a podobně. Následné vyšetřování ukázalo, že postižené osoby pily gin ve stejné restauraci v jednom okrese. Nicméně nebylo jisté, jestli se jedná o jeden zdrojový bod, protože i v dalších třech okresech v Rivers State byly hlášeny případy s obdobnými příznaky. Nápoj „Ogogoro“ byl kontaminován metanolem úmyslně za cílem snížit výrobní náklady. Gin je dostupný i pro obyvatele nižších tříd a může vy-

volat závislost. Úmrtí jsou spojovány také s konzumací psího masa, protože většina otrávených osob ho v tu dobu pozřela. Jen o pár týdnů později došlo k podobné události v jiné části Nigérie, v oblasti Ondo. U lidí se projevovaly příznaky jako bolesti hlavy, rozmazané vidění, slepota nebo ztráta vědomí. Původně to bylo přisuzováno hněvu bohů, kterým vesničané poškodili svatyni. Následně se ukázalo, že lidé vypili gin obsahující metanol, stejně jako v případě Rivers State. Celá událost si během 6 týdnů vyžádala 90 mrtvých. Metanol v Nigérii už zabíjel více než nemoc Ebola. Nigerijské úřady zakázaly prodej ginu „Ogogoro“. Následná opatření byla založena na větší opatrnosti tamních občanů a sledování potencionálních zdrojů hrozících metanolovou kontaminací nápojů nebo potravin. (30)

7.6 Shrnutí dalších případů intoxikace metanolem ve světě

Během přípravy balených míchaných alkoholických nápojů ve Španělsku byl do výroby přidán metanol. Stalo se tak v roce 1963 a zemřelo podle oficiálních záznamů 51 lidí. Neoficiální zdroje udávají až stovky obětí, zejména na Kanárských ostrovech. Metanol zabíjel i na dalších ostrovech. V roce 1998 zemřelo otravou metanolem okolo 200 lidí na Madagaskaru. I v evropských severských zemích se několik případů odehrálo. Zejména v Norsku v letech 2002-2004 bylo nahlášeno 51 případů intoxikací metanolem. V nemocnici zemřelo 9 lidí a mimo ni dalších 8. Zdroj nápoje, který obsahoval 20 % metanolu a 80 % etanolu, pocházel z jižní Evropy. Metanol zabíjel i v oblasti Malé Asie. V letech 2004, 2005, 2011 a 2015 zemřelo v Turecku dohromady 81 lidí. V Asii a především v Africe je hlavním důvodem otrav metanolem levná cena, snížené nároky na výrobu a dostupnost pro všechny třídy společnosti. V Kambodže bylo v roce 2012 přijato do nemocnic 318 lidí s podezřením na otravu metanolem, z nichž 49 zemřelo. V africké Libyi, kde je prodej a spotřeba alkoholu nelegální, zemřelo v roce 2013 51 lidí. Další případy metanolových kauz ve světě proběhly ještě v Rusku, Itálii či ve státě Papua Nová Guinea¹⁷.

¹⁷ Informace o podkapitole 7.6 na https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_methanol_poisoning_incidents

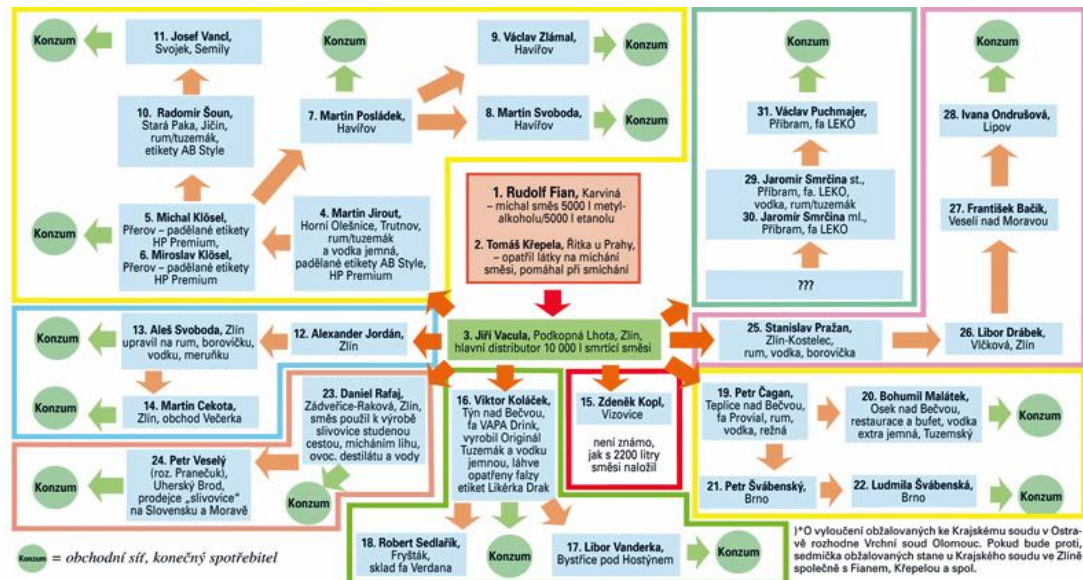
8 Metanolová kauza v ČR

Česká republika není jediným státem v Evropě, který by se ve 21. století potýkal s problémem kontaminace alkoholických nápojů metanolem. Obdobné události s podobným rozsahem se odehrály také v Estonsku, Norsku a Turecku. Po vzniku samostatné České republiky se jedná o druhou největší tragickou událost, co se týká počtu obětí, hned po záplavách v roce 1997. Smutnou shodou okolností je fakt, že jak při zmíněných povodních, tak při hromadných otravách metanolem, bylo nejvíce obětí z Moravskoslezského kraje. Ovšem úmrtí byly hlášeny i z ostatních krajů, mimo Plzeňský kraj, kde dosud nebylo zjištěno žádné poškození zdraví v souvislosti s požitím závadného alkoholu. Několik případů bylo zaznamenáno také u našich státních sousedů, tedy na Slovensku a v Polsku. Během vyšetřování se ukázalo, že již v květnu roku 2012 zemřela žena na otravu metanolem. Zjistilo se však, že s následnou vlnou otrav pravděpodobně nesouvisí. (33)

8.1 Obecná charakteristika události

Celá kauza se rozpoutala 3. září 2012 v Havířově, kde byla nahlášena první oběť a skončila na konci února roku 2014, kdy zemřel poslední člověk na následky požití alkoholického nápoje kontaminovaného metanolem. Dlouhé roky přehlížená činnost nelegálního obchodování s lihem došla tak daleko, že způsobila úmrtí několika desítek lidí. Podle výpovědi pachatelů existuje více zdrojů, odkud mohl smrtící metanol pocházet. Nicméně v rámci schématu, vytvořeného na základě celé události, je velice přehledně zobrazen průběh kauzy od počátku výroby až po koncový prodej, viz obrázek 4. Na začátku byli dva muži, kteří připravili minimálně 15 000 litrů závadného alkoholu, z čehož asi 1/3 se nepodařilo dohledat. Sháněli si látky potřebné pro smíchání dané směsi a sami míchání prováděli. (33) Výsledné zdraví škodlivé produkty obsahovaly množství metanolu v rozmezí 20-50 % a etanolu 50-80 %. (27) Následně byl kontaktován hlavní distributor kontaminovaného alkoholu, který měl spojení na několik dalších lidí v různých částech České republiky, kterým závadnou směs rozesílal. Hlavní i vedlejší odběratelé tekutinu rozlili do připravených skleněných či plastových obalů, polepili falešnými etiketami a nechali transportovat do koncových odběratelských stanovišť. (33) Výsledný alkohol vypadal stejně jako originální lahev rumu, vodky nebo místních lihovin (meruňkovice, švestkovice apod.). (34) Vadné alkoholické nápoje se prodávali jak na černém trhu, tak i v běžných obchodech. Vznikla tak rozsáhlá distributorská síť téměř po celé České republice. Aféra měla dopad mimo jiné také na tržbu tuzemských obchodníků s tvrdým alkoholem. Jejich tržby klesly meziročně o 12 % a lidé začali upřednostňovat dražší zahraniční

lihoviny. V souvislosti s tímto případem policie stíhala přibližně sedm desítek lidí a celou kauzu mělo na starosti zlínské státní zastupitelství.



Obrázek 4 Distributorská síť metanolové kauzy ČR 2012¹⁸

Po potvrzení diagnózy, že úmrtí způsobila otrava metanolem, se o celý případ začalo zajímat také TIS. Stejně tak jako Ministerstvo zdravotnictví byli denně informováni o vývoji situace a celou ji monitorovali. TIS rozeslalo do všech nemocnic standardizovaný registrační formulář pro potencionální registraci pacientů otrávených metanolem. Pacienti byli léčeni v 30 různých nemocnicích ve 13 krajích. Pro laboratorní potvrzení otravy kvantitativní analýzou metanolu v séru bylo k dispozici 15 toxikologických anebo forenzních laboratoří. V rámci stanovení diagnózy akutní intoxikace metanolem byl tak problém s omezenými možnostmi stanovení a monitorování hladiny metanolu v séru. Tuto možnost mají laboratoře vybavené plynovou chromatografií, do kterých museli své vzorky posílat spádové nemocnice. Mohlo to způsobit jak prodloužení při stanovení diagnózy a případného podání antidota, tak i zbytečně dlouhé provádění metod sekundární eliminace. TIS naléhavě zažádalo ministerstvo zdravotnictví o povolení distribuce Fomepizolu. Díky bleskové a pohotové reakci byl následující den už dodán do nemocnic. (34)

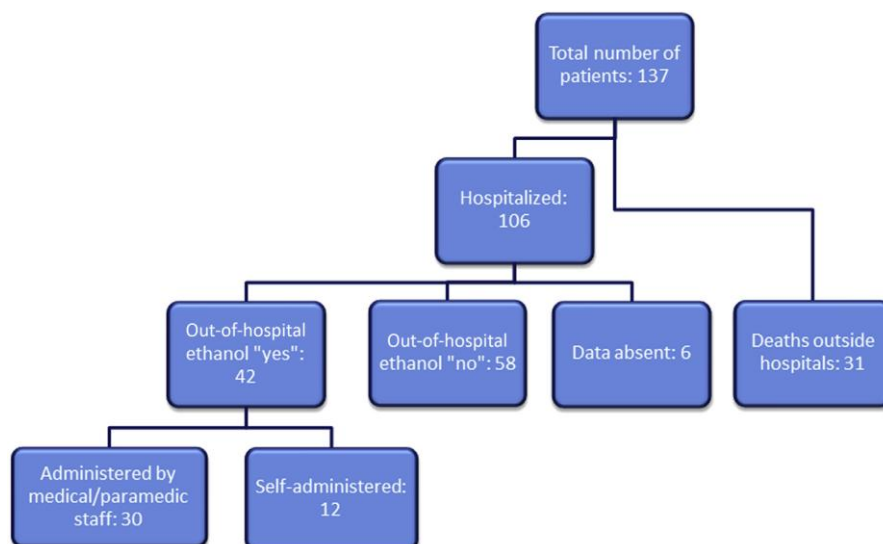
¹⁸ Zdroj: <http://www.novinky.cz/krimi/336887-soud-tvrde-ztrestal-metanolove-zabijaky-padly-do-zivotni-tresty.html>

Velký podíl na zvládnutí celé situace mělo také Norsko, především lékař Knut Erik Hovda MD, PhD, který do České republiky přivezl 30 balení účinného antidota jako dar, přičemž 1 balení (5 dávek) vyjde zhruba na 1000 eur. Antidotum Fomepizol bylo přidáno na WHO Essential Medicines List¹⁹ až v roce 2013, i z toho důvodu je dostupnost tohoto léku zvláště v rozvojovém světě stále obtížná. (34)

8.2 Výsledný dopad na obyvatelstvo

Během necelých dvou let, kdy metanolová aféra probíhala, bylo závadným alkoholem intoxikováno celkem 137 lidí. V nemocnicích bylo přijato 106 pacientů. Z toho 61 bylo transportováno zdravotnickou záchrannou službou a 39 pacientů se dopravilo samo nebo prostřednictvím policie na oddělení urgentního příjmu. Mimo zdravotnická zařízení zemřelo 31 lidí, celkem si událost vyžádala 48 obětí. Již v PNP se u lidí s příznaky intoxikace metanolem zahajovala léčba. Schéma ukazuje, že 42 lidí požilo etanol ještě před vstupem do nemocnice, viz obrázek 5. Ve většině případů byl etanol podán posádkou zdravotnické záchranné služby a 12 lidí si ho vzalo samo. Při požití nápoje kontaminovaného metanolem je jeden z velkých problémů časová prodleva mezi požitím metanolu a následným kontaktem s lékařem. Ze 100 pacientů se pouze 12 % dostalo do nemocnice do 12 hodin. Největší procento intoxikovaných, tedy 61 %, se dostalo do zdravotnických zařízení do 48 h a zbylých 13 % až po dvou dnech. Chybějících 14 % je neznámých. (35)

¹⁹ Více informací na <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>



Obrázek 5 Schéma podání etanolu²⁰

Stav vědomí byl pro poskytnutí léčby etanolem v PNP limitující. Etanol byl podán pouze pacientům, kteří byli při vědomí s GCS vyšším než 10 a projevovaly se u nich příznaky související s možnou intoxikací metanolem. Jednalo se o 78 pacientů s GCS vyšším než 10. Ve 27 případech byl etanol podán záchranáři, ve 12 případech se pacient napil sám před kontaktem se zdravotnickým personálem. Etanol nebyl v PNP podán 39 pacientům s GCS vyšším než 10. Z nich 28 bylo hospitalizováno během následujících dvou týdnů. Zbylých 22 pacientů mělo GCS 10 nebo nižší a etanol jim v PNP podán nebyl. Výjimku tvořili 3 pacienti s GCS nižším než 10, kterým byl etanol též podán již v PNP. U jednoho z nich následovalo bezvědomí a vážná acidóza s hladinou metanolu v séru 19 mmol/l. Pacienti, u kterých se neprojevovaly příznaky intoxikace, měli vyšší střední koncentraci etanolu než ti, u kterých s příznaky projevíly. Nejčastější klinické symptomy zahrnovaly poruchy zraku, dušnost, gastrointestinální obtíže, bolesti na hrudi, závratě, somnolence až koma. (35)

8.3 Léčba

Mezi základní možnosti léčby, které byly využity, patří etanol, Fomepizol, hemodialýza a bikarbonáty. Aby bylo možné použít daný léčebný postup, musel pacient splňovat určitá kritéria. Hydrogenuhličitanu byly používány u pacientů s metabolickou acidózou směřující k úplné nápravě. Protože množství Fomepizolu bylo omezené, začínalo se standardně podáním etanolu v takové dávce, aby se rychle dosáhlo sérové koncentrace v rozmezí 21,7 – 32,6 mmol/l.

²⁰ Zdroj: Zakharov et al\, Out-of-hospital Ethanol\, Ann Emerg Med 2016 Online\,pdf

Pokud se jednalo o vážnou otravu, byl pacientovi podán Fomepizol. To bylo posuzováno podle následujících kritérií:

- hladina metanolu v séru vyšší než 15,6 mmol/l nebo hodnota mravenčanu vyšší než 8,9 mmol/l a $\text{pH} \leq 7$,
- hladina metanolu v séru vyšší než 9,4 mmol/l a $\text{pH} \leq 7$ u pacientů s neschopností hyperventilace ($\text{pCO}_2 < 3,07 \text{ kPa}$).

Léčba Fomepizolem byla zastavena a nahrazena etanolem v okamžiku, kdy hladina metanolu v séru dosáhla hodnoty nižší než 9,4 mmol/l a hodnota pH byla v normě.

Hemodialýza byla použita u pacientů, u kterých se vyskytovaly následující hodnoty:

- metanol v séru vyšší než 15,6 mmol/l,
- metabolická acidóza s pH nižším než 7,3,
- nebo přítomnost vizuální toxicity (poruchy zraku). (34)

Hemodialyzační módy, intermitentní hemodialýza (IHD) a kontinuální veno-venózní hemodialýza / hemodiafiltrace (CVVHD/HDF), byly založeny na několika faktorech, mezi které patří hemodynamická stabilita pacienta při příjmu či závažnost otravy, ale také dostupnost hemodialýzy na pracovišti. Menší nemocnice měly k dispozici většinou jen CVVHD/HDF. Hemodialýza nebyla použita u zhruba 30 pacientů z důvodu, že nesplňovali kritéria použití, přibližně 25 jich přežilo bez následků. V třech případech nebyla použita z důvodu negativního metanolu v séru, koma při přijetí a závažné metabolické acidózy korigované hydrogenuhličitanem až do úmrtí pacienta. Diagnóza intoxikace metanolem byla stanovena až po smrti (první případ celé kauzy). Dva pacienti zemřeli po neúspěšné resuscitaci. (34)

Z celkového počtu pacientů jich 10 nedostalo žádnou protilátku. U 5 z nich z důvodu úmrtí a to tak, že u třech byla diagnóza určena až post mortem a 2 zemřeli dříve, než se stihla zahájit specifická léčba. Tři pacienti se uzdravili bez následků. Při přijetí do nemocnice měli nízké hladiny metanolu v séru (1,9, 3,1 a 6,2 mmol/l) a byli bez metabolické acidózy. Zbylí dva pacienti se zotavili s následky. První byl přijatý s hodnotami metanolu v séru 5,3 mmol/l, ale s pH 7,2. Protože sám před přijetím požil etanol, měl hodnotu etanolu v séru 49,5 mmol/l. Druhý byl přijat v bezvědomí s těžkou metabolickou acidózou, ale s negativními výsledky na přítomnost metanolu v séru. (34)

8.4 Soudní proces

Celý soudní proces trval bez mála 2 roky. Odsouzení byli jednotlivci, ale také tzv. osoby zlínské a ostravské větve. Poprvé zasedal ostravský krajský soud a to 16. srpna 2013. Ten poslal na 8 let do vězení dva muže, kteří údajně poslali do oběhu 80 litrů alkoholu obsahujícího 50 % metanolu, což způsobilo smrt jednoho člověka a čtyřem dalším vážné zdravotní problémy. Vrchní soud však rozsudek zrušil a vrátil tak líčení Krajskému soudu v Ostravě. Ten rozsudky změnil a jeden muž dostal 4 roky nepodmíněně a druhý tříletou podmínku. Další soudní proces pokračoval až v roce 2014 konkrétně 21. 2. ve Frýdku-Místku. Tamní soud poslal do vězení na 5 let jednoho muže za nelegální získání lihu, ze kterého namíchal rum obsahující smrtící množství metanolu a způsobil smrt jednoho člověka a u dalšího oslepnutí. Další 4 obžalovaní měli jít do vězení na 3 roky. Podle neoficiálních tiskových zdrojů bylo všech 5 trestů odvolacím soudem změněno na podmíněné. Pravděpodobně nejsledovanější soudní proces proběhl 21. 5. 2014 v Krajském soudu ve Zlíně. Byly vyneseny rozsudky v tzv. zlínské větvi metanolové kauzy. Dvou hlavním mužům celé události, kteří míchali kontaminovanou směs, uložil soud doživotní tresty za obecné ohrožení. Následně hlavní distributor závadné směsi dostal 15 let nepodmíněně. Souzeno bylo dalších sedm lidí, kterým soud přidělil tresty v rozmezí 8 až 21 let nepodmíněně. Ty ovšem Vrchní soud zrušil a v květnu roku 2015 zlínský krajský soud snížil délku trestů na rozmezí 5,5 až 9 let. Soudní proces v rámci metanolové kauzy se přesunul do Žďáru nad Sázavou, kde byl 8. září 2014 odsouzen jeden muž na 3 roky a 4 měsíce za prodej závadného alkoholu, po jehož požití zemřel člověk. Během odvolacího řízení 4. prosince 2014 Krajský soud v Brně potvrdil 4,5 roku vězení nepodmíněně jednomu muži za prodej otráveného alkoholu, následkem jeho požití zemřel člověk. Druhý stěžejní soudní proces proběhl 15. dubna 2015. Krajský soud ve Zlíně soudil 6 členů tzv. ostravské větve metanolové kauzy. Obžalovaní dostali tresty v rozmezí 5,5 až 8,5 roku vězení nepodmíněně. Pravděpodobně měli na svědomí 9 lidských životů. Sedmý člen byl nakonec zproštěn viny. V souvislosti s metanolovou kauzou v České republice bylo celkem obviněno přes 70 lidí, nejčastěji za obecné ohrožení na zdraví. (33)

9 Opatření v souvislosti s MK v ČR

První potvrzené informace o zdravotních potížích pacientů, které byly způsobeny otravou metylalkoholem, byly nahlášeny 6. září 2012 na oddělení ARO v nemocnici v Havířově. Příčinou jejich stavu byla konzumace alkoholických nápojů kontaminovaných metanolem. V souvislosti s touto zprávou reagovalo na stav Ministerstvo zdravotnictví a Toxikologické informační středisko, které vydalo doporučení, jak postupovat při podezření na otravu metylalkoholem. Do průběhu celé kauzy se dále zapojily Policie ČR společně s Celní správou, krajské hygienické stanice, ČOI, SZPI, členové HZS a další. (36)

9.1 Popis situace

Ministerstvo zdravotnictví zareagovalo na vývoj situace 12. září 2012. Prvotním opatřením bylo vyhlášení plošného zákazu prodeje a rozlévání lihovin typu destilátů a tuzemáků s obsahem etanolu vyšším než 30 % ve stáncích, stáncích s občerstvením a dalších mobilních provozech či zařízeních. Dosavadní vývoj situace vedl k názoru, že hlavní příčinou otrav je prodej a konzumace levných alkoholických nápojů ve stánkovém prodeji. Ve stejný den zasedala také vláda, která vydala Usnesení č. 675, ve kterém uložila ministru zdravotnictví zřídit dočasný krizový štáb. Mezi členy dočasného krizového štábu byli zařazeni:

- náměstek ministra vnitra,
- vrchní ředitelka pro ochranu veřejného zdraví a řízení hygienické služby Ministerstva zdravotnictví,
- náměstek ministra zemědělství,
- náměstek ministra průmyslu a obchodu,
- generální ředitel Generálního ředitelství cel,
- policejní prezident.

Jejich úkolem bylo zajištění pravidelného hodnocení aktuální situace v rámci intoxikace metanolem a následné efektivity realizovaných opatření.

V rámci rostoucího počtu úmrtí vyhlásil dne 14. září 2012 ministr zdravotnictví rozšíření mimořádných opatření na veškeré provozovny potravinářských podniků a zakázal nabídky k prodeji a prodej lihovin s obsahem etanolu od 20 %. Důvodem této změny bylo potvrzení, že kontaminované lihoviny byly zakoupeny v kamenných obchodech a objevily se nové druhy. Na webové stránky byl, po konzultaci s Policií ČR, přidán seznam závadných lihovin, který byl postupně aktualizován. (36)

K dalšímu opatření došlo 20. září 2012. Po diskuzi s Evropskou komisí se rozšířila mimořádná opatření o zákaz vývozu lihovin s obsahem od 20 % etanolu za hranice České republiky. Výsledkem diskuzí o bezpečnosti lihovin vyráběných v České republice bylo vydání vyhlášky Ministerstva financí č. 310/2012 Sb., kterou se zavedla pro všechny lihoviny s obsahem etanolu nad 20 % vyrobených po 27. září 2012 nová kontrolní páska. Na vzniku potřebných opatření pracovala také vláda ČR, která svým Nařízením č. 317/2012 Sb. stanovila formulář dokladu o původu některých druhů lihu, destilátů a některých druhů lihovin. Lihoviny uváděné na trh České republiky musí mít prohlášení o původu lihu a lihoviny. Na základě informací z vyšetřování Policie ČR bylo zveřejněno mimořádné opatření ministrem zdravotnictví. Umožňovalo uvedení na trh lihovin vyrobených do 31. prosince 2011 bez dalších podmínek. Lihoviny vyrobené od 1. 1. 2012 do 27. 9. 2012 mohly být uvedeny na trh až po jejich dovybavení prohlášením o původu. U lihovin, které byly již otevřené nebo ve spotřebitelských obalech s poškozenou kontrolní páskou, bylo stanoveno 60 dnů pro možnost předání vzorku k provedení analýzy. V případě, že nebyl ve stanovené lhůtě doložen protokol o zkoušce vzorku, musela být taková balení zlikvidována. Pokud nebylo možné doložit doklad o původu lihovin v původních spotřebitelských baleních vyrobených od 1. 1. 2012 do 27. 9. 2012, nebylo možné uvést je na trh a bylo nutné je též zlikvidovat. (36)

9.2 Činnost v rámci mimořádné situace

Pozornost orgánů veřejného zdraví se zvýšila poté, co byla ministerstvem zdravotnictví 10. září 2012 vyhlášena mimořádná kontrolní akce. Kontrola byla zaměřena především na původ a dokumentaci alkoholických nápojů, které byly nabízeny v provozovnách společného stravování. Jednalo se zejména o bary, restaurace či pivnice, především v Moravskoslezském kraji, kde bylo nejvíce zaznamenaných případů otrav metanolem. V rozmezí 5 dnů bylo celkem provedeno 43 kontrol v předem vytipovaných zařízeních společného stravování. Krajská hygienická stanice Moravskoslezského kraje zahájila svoji kontrolní činnost ihned poté, co jí byly oznámeny z nemocnice první případy otrav metanolem. Ve stánku v Havířově byly objeveny podezřelé barely s alkoholem, u kterých bylo okamžitě zakázáno jejich čepování. Následně byla kontaktována Policie ČR společně s Celní správou.

Ve druhém týdnu v září se konaly Havířovské slavnosti, kde se kontrola zaměřila především na čepování tvrdého alkoholu, který byl na dané akci zakázán. Byl zjištěn pouze jeden případ týkající se medoviny, která nebyla uložena v obalu vhodném pro styk s potravinami, a nebyly doklady o jejím původu. (36)

Ministerstvo zdravotnictví zveřejnilo na svých webových stránkách oficiální stanoviska k mimořádným opatřením. Byli vyčleněni pracovníci, kteří odpovídali na spoustu emailů, telefonátů a dalších dotazů od lidí. Současně byla také zajištěna komunikace s Evropskou komisí. Informace související s kauzou byly pravidelně vkládány do Systému RASFF²¹. Státní zdravotní ústav v Praze zřídil informační linku a webovou stránku, na které byly zveřejněny informace s nejčastějšími dotazy od veřejnosti. Dalším krokem bylo umožnění kontroly lihovin pro veřejnost, kdy byly povoleny na jednoho člověka 3 kontroly vzorku zdarma a další placené. Pravidelně byla informována média, kterým byly poskytovány aktuální informace o počtu provedených kontrol jednotlivými dozorovými orgány, včetně následných výsledků, počtu hospitalizovaných lidí a o počtu úmrtí. (36)

9.3 Činnost pracovních skupin

Dne 12. 9. 2012 byly na krajských úrovních ustanoveny pracovní skupiny a ještě téhož dne proběhlo první zasedání. Jejich činnost byla koordinována řediteli krajských hygienických stanic. Členy pracovních skupin byli zástupci krajských hygienických stanic, SZPI, ČOI, orgánů Celní správy, HZS, Policie ČR a zástupců krajských úřadů, odboru zdravotnictví, odboru krizového řízení a živnostenských odborů. Pracovní skupiny se scházely z počátku denně, v Moravskoslezském kraji dokonce i dvakrát denně, později podle potřeby na základě vývoje situace. Komunikace mezi členy skupiny probíhala pravidelně i mimo schůzky. Na jednotlivých schůzkách se mimo jiné projednávala zjištění jednotlivých skupin i operativně přímo z terénu jednotlivých provozoven. Dále se řešily kompetence při výkonu kontrol, aby nedocházelo k jejich překrývání a snižování účinnosti. Hodnocení pracovních skupin bylo velmi pozitivní. Každý si plnil svědomitě své úkoly dle kompetencí, jakými disponoval. Hasičský záchranný sbor zpřístupnil všem kontrolním složkám vkládání dat do systému GIS. Prostřednictvím pracovní skupiny byly předávány informace obecním úřadům za účelem zabezpečit informovanost občanů o vyvarování se konzumace alkoholu, zejména z neověřených a neidentifikovatelných balení. (36)

9.4 Kontrolní činnost

Kontroly byly prováděny Krajskými hygienickými stanicemi. Zaměřovaly se především na dodržování mimořádných opatření, na doklady o původu a způsobu nabytí lihovin. Cílové oblasti byly především problematické provozovny zejména stánkový prodej, provozovny „nižší“ cenové skupiny, asijské provozovny a tržnice, výčepy, herny a bary, kde lihoviny

²¹ Systém, který umožňuje rychlé a účinné sdílení informací o nebezpečných potravinách nebo krmivech mezi členy: Evropská komise, členské státy EU a EFTA a Evropský úřad pro bezpečnost potravin

představují hlavní nabídku. V některých krajích byly organizovány i společné kontroly kontrolních orgánů. Na požádání poskytovala doprovod Policie ČR v případě rizikových či večerních a nočních kontrol. Řada kontrol proběhla i na popud Policie ČR z důvodu podezření na výskyt lihovin neznámého původu. Velice dobrá spolupráce fungovala s Celní správou. Ta byla přivolávána v případech, když se objevily lihoviny neznámého původu, lihoviny s porušenými kontrolními páskami nebo bez kontrolních pásek, i pokud nebyly doloženy patřičné doklady o lihovinách. V období od 10. 9. do 8. 10. 2012 bylo krajskými hygienickými stanicemi provedeno celkem 24 051 kontrol. Zjištěno bylo 1254 porušení mimořádných opatření. Nejčastěji se jednalo o:

- prodej lihovin bez dohledání původu a nabývacích dokladů,
- prodej lihovin s obsahem etanolu vyšším než 20 %,
- prodej lihovin s obsahem etanolu od 20 % vyrobených v roce 2012 bez prohlášení o původu. (36)

V souvislosti se zjištěnými porušeními byly na místě ukládány finanční pokuty, v desítkách případů ve výši přibližně 75 000 Kč. Pokud nebyly doloženy doklady o původu lihovin ani do druhého dne od kontroly, byly požádány orgány Celní správy, aby lihoviny zabavily. Obdobným způsobem se postupovalo i v případech, kdy byly nalezeny lihoviny podezřelého původu, s porušenými kontrolními páskami nebo bez nich. Z vlastní kontroly krajských hygienických stanic i dalších dozorových orgánů bylo zahájeno několik set správních řízení. Po poradě vedoucích odborů hygieny výživy a předmětů užívání krajských hygienických stanic byla připravena metodika pro kontrolu sledovatelnosti lihovin. V naprosté většině provozovatelé veřejného stravování spolupracovali při kontrolách a dodržovali nastolená mimořádná opatření, přesto se v některých případech setkávali kontroloři s verbální agresí provozovatelů, zejména asijských tržnic či hospod a diskoték. Po uvolnění trhu s lihovinami byly zjištěny nedostatky související především s nejasností působení mimořádných opatření nebo se způsobem jejich naplnění. Laboratorní analýzy vzorků lihovin, odebraných krajskými hygienickými stanicemi, byly prováděny Celně technickou laboratoří se sídlem v Praze, Hasičským záchranným sborem Plzeňského kraje, Zdravotním ústavem se sídlem v Ostravě a v Ústí nad Labem. (36)

10 Závěr

Cílem práce bylo především seznámení se s toxikologií metanolu a s průběhem metanolových kauz ve světě i v České republice. Pokud nastane otrava metanolem u člověka, není snadné to hned odhalit. Následná léčba je i proto náročná, a pokud pacient přežije, může mít po zbytek života trvalé následky. Protože metanol patří do skupiny alkoholu, bylo třeba se na počátku něco o této skupině dozvědět. Podrobněji je uveden též alkohol etanol, který má s metanolem pravděpodobně nejvíce společného. Obě dvě látky jsou na první pohled natolik stejné, že je snadné je zaměnit. Proto je v práci kladen důraz také na toxikologii etanolu, alkoholické nápoje či na metody, kterými lze odhalit přítomnost jednotlivých látek ve zkoumaném vzorku. Vzhledem k faktu, že metanol měl nedávno negativní dopad i na Českou republiku je průběh metanolové kauzy pečlivě rozepsán a s tím i související veškerá opatření. Pro možnost porovnání průběhů či následků jednotlivých metanolových kauz, které proběhly v posledních dvou stoletích v různých státech světa, byly sepsány podstatné informace vypovídající o jejich průběhu.

Při sbírání informací o dané problematice jsem využíval literárních a elektronických zdrojů. Z počátku psaní práce jsem čerpal především z knižní literatury, nicméně postupně jsem přešel na internetové zdroje. Využíval jsem hodně informace poskytnuté zahraničními servery, které z mého pohledu poskytovaly kvalitnější a větší množství informací než ty české. Šlo především o servery, které podávaly informace o metanolových kauzách jak ve světě, tak v České republice. Odborné články byly ověřovány informacemi z knižní literatury, na jejichž základě jsem sepisoval jednotlivé kapitoly. Pomocí emailové komunikace se mi podařilo získat informace přímo od Ministerstva zdravotnictví, konkrétně odboru ochrany veřejného zdraví, a od pana MUDr. Sergeje Zacharova, Ph.D., který se přímo zabýval studii souvisejícími s metanolovou kauzou v České republice. Tímto bych jim rád poděkoval za ochotu a spolupráci při poskytování informací.

Myslím si, že přístroje a techniky k rozpoznání otravy metanolem a k následné léčbě by měly být součástí více nemocnic a to nejen v České republice. Nejedná se o případy, které by se děly každý den, nicméně pokud se objeví, jde většinou o velice závažné stavy. Je třeba, aby zdravotnický a lékařský personál byl dobře informován o dané problematice a byl schopen náležitě reagovat. S tím souvisí i malá dostupnost antidota Fomepizolu, který je nezbytný pro léčbu otrav metanolem a jeho zásoby by se měly do budoucna navýšit.

Na práci lze navázat výzkumem, který by se zabýval porovnáním účinností antidot Fomepizolu a etanolu a jejich podáním v souvislosti s celkovým zdravotním stavem pacienta a jeho laboratorními hodnotami.

11 Použitá literatura

- 1) **MARHOLD, Josef.** *Přehled průmyslové toxikologie: organické látky.* 1. vyd. Praha: Avicenum, 1986, 1700 s.
- 2) **LAZAREV, Nikolaj Vasil'jevič.** *Chemické jedy v průmyslu.* Praha: SZN, 1959, 723 s.
- 3) **McMURRY, John.** *Organická chemie.* 2. vyd., Brno: VUTIUM, 2015, 1200 s. ISBN 978-80-214-4769-1.
- 4) **VACÍK, Jiří.** *Přehled středoškolské chemie.* 4. vyd., Praha: SPN, 1999, 365 s. ISBN 80-7235-108-7.
- 5) **BŘÍŽĎALA, Jan.** Alkoholy, fenoly a ethery. *E-ChemBook.* [online], 2012 [cit. 2016-02-20]. Dostupné z: <http://www.e-chembook.eu/alkoholy-fenoly-a-ethery>
- 6) **KADLEC, Pavel, Karel MELZOCH a Michal VOLDŘICH.** *Co byste měli vědět o výrobě potravin?* 1. vyd. Ostrava: Key Publishing, 2009, 536 s. ISBN 978-80-7418-051-4.
- 7) Zákon č. 379/2005 Sb., o opatřeních k ochraně před škodami působenými tabákovými výrobky, alkoholem a jinými návykovými látkami a o změně souvisejících zákonů. In: *Sbírka zákonů.* 19. 8. 2005. ISSN 1211-1244.
- 8) Zákon č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů § 18 písm. a), d), h), i), j), a k). In: *Sbírka zákonů.* 24. 4. 1997. ISSN 1211-1244.
- 9) **CHLÁDEK, Ladislav.** *Pivovarnictví.* 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2007, 218 s. ISBN 978-80-247-1616-9.
- 10) **KADLEC, Pavel, Karel MELZOCH a Michal VOLDŘICH.** *Technologie potravin II.* 1. vyd. Praha: VŠCHT, 2008, 236 s. ISBN 978-80-7080-510-7.
- 11) **ZIMA, Tomáš.** *Revue České lékařské akademie: Etanol – toxicita a mechanismus účinku.* Praha: Česká lékařská akademie, 2013, 9(9). ISSN 1214-8881.
- 12) **POHANKA, Miroslav.** *Přehled Toxikologie.* 1. vyd. Hradec Králové: Univerzita obrany, 2013, 55 s. ISBN 978-80-7231-353-2.
- 13) **POHANKA, Miroslav.** *Toxikologie* [prezentace]. 2013, 145 s. [cit. 2016-02-11].

- 14) **FERNANDEZ, Elizabeth**. Ethanol Toxicity. *Medscape*. [online]. 2016 [cit. 2016-04-10]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1010220-overview>
- 15) **KLENER, Pavel**. *Vnitřní lékařství*. 4., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2011, 1174 s. ISBN 978-80-7262-705-9.
- 16) **ŠEVČÍK, Pavel**. *Intenzivní medicína*. 3., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Galén, 2014, 1195 s. ISBN 978-80-7492-066-0.
- 17) **KORABATHINA, Kalyani**. Methanol Toxicity. *Medscape*. [online]. 2016 [cit. 2016-04-10]. Dostupné z: <http://emedicine.medscape.com/article/1174890-overview>
- 18) **BŘÍŽDALA, Jan**. Karboxylové kyseliny. *E-ChemBook*. [online]. 2012 [cit. 2016-02-20]. Dostupné z: <http://www.e-chembook.eu/karboxylove-kyseliny>
- 19) **ČERMÁK, Květoslav, Bronislav GRUNA, Jana HAJDUŠKOVÁ, Pavel HOLUB, Zdeněk KLÍMA, Ivo KOVAŘÍK, Stanislav NAVRÁTIL, Petr TEXL, František TEXL, Lukáš RYTINA a Zdeněk TŮMA**. *Včelařství*. 1. vyd. České Budějovice: PSNV, 2016, 179 s. ISBN 978-80-260-9090-8.
- 20) **ZACHAŘ, Pavel a David SÝKORA**. *Plynová chromatografie*. VŠCHT v Praze, [online], 2014 [cit. 2016-02-25]. Dostupné z: <http://old.vscht.cz/anl/lach2/GC.pdf>
- 21) **MCNAIR, Harold Monroe a James M. MILLER**. *Basic gas chromatography*. 2. vyd. Hoboken: John Wiley & Sons, 2009, 239 s. ISBN 978-0-470-43954-8.
- 22) **KOŘÁN, Pavel**. Ramanova spektroskopie. *Lasery a optika*. [online], [2014] [cit. 2016-04-15]. Dostupné z: http://ufmi.ft.utb.cz/texty/kzm/KZM_07.pdf
- 23) **DENDISOVÁ, Marcela, Pavel ŽVÁTORA a Pavel MATĚJKA**. Ramanova spektrometrie. *VŠCHT v Praze*. [online] 2014 [cit. 2016-02-25]. Dostupné z: <http://old.vscht.cz/anl/lach2/RAMAN.pdf>
- 24) **KSANDR, Zbyněk, Petr ADÁMEK a Emanuela JANEČKOVÁ**. *Infračervená spektroskopie*. 1. vyd. Praha: SNTL, 1975, 130 s.

- 25) Toxikologické informační středisko. Odborné doporučení pro intoxikaci-metanol.[online], 2015 [cit. 2016-02-27]. Dostupné z: <http://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/methanol2/METANOL-odborne-doporuceni-TIS-akt-8-2-2015.pdf>
- 26) **ZAKHAROV, Sergey**. *Intoxikace Metylalkoholem* [online]. 2014, 1(1) [cit. 2016-04-05]. Dostupné z: <http://www.angisrevue.cz/revue/archiv/cislo/detail/39/>
- 27) **ZAKHAROV, Sergey, Daniela PELCLOVÁ, Tomáš NAVRÁTIL, Zdenka FENCLOVÁ a Vít PETRIK**. Urgentní medicína: *hromadná otrava metanolem v české republice v roce 2012: srovnání s „metanolovými epidemiemi“ v jiných zemích*. [online], 2013, 59 s. 16(2) [cit. 2016-04-06]. ISSN 1212-1924.
- 28) **FISHBEIN, Lawrence**. Methanol Environmental Health Criteria 196. *International Programme on Chemical Safety*. [online], 1997. [cit. 2016-03-24]. Dostupné z: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc196.htm>
- 29) **ZAKHAROV, Sergey, Daniela PELCLOVÁ a Tomáš NAVRÁTIL**. Srovnání hromadných otrav methanolem v ČR a v jiných zemích. [online], 2013, 23 s. [cit. 2016-03-26]. Dostupné z: <http://docplayer.cz/4076543-Otrav-methanolem-v-cr-a-v-jinych-zemich.html>
- 30) **KATTEY, Kattey**. Methanol Poisoning in Rivers State, Nigeria. *Global Health Now*. [online], 2015 [cit. 2016-03-15]. Dostupné z: <http://www.globalhealthnow.org/news/methanol-poisoning-in-rivers-state-nigeria>
- 31) **PAASMA, Raido, Knut Erik HOVDA, Artur TIKKERBERI a Dag JACOBSEN**. Methanol mass poisoning in Estonia: Outbreak in 154 patients. *Clinical Toxicology*. 2007, 45(2): 152-157. ISSN 1556-3650.
- 32) **GHOSH, Palash**. Last Call: Poor Indians Continue To Die From Alcohol Poisoning From Liquor Laced With Industrial Chemicals. *International Business Times*. [online], 2013 [cit. 2016-03-21]. Dostupné z: <http://www.ibtimes.com/last-call-poor-indians-continue-die-alcohol-poisoning-liquor-laced-industrial-chemicals-1434038>
- 33) **MAREK, Jiří**. Metanolová kauza v ČR. *InvArena*. [online], 2015, 1 s. [cit. 2016-04-05]. Dostupné z: <http://www.invarena.cz/?p=21391>

34) **ZAKHAROV, Sergey, Daniela PELCLOVÁ, Tomáš NAVRÁTIL, Pavel URBAN, Pavel DIBLÍK, Pavel KUTHAN, Jaroslav A. HUBÁČEK, Michal MIOVSKÝ, Jiří KLEMPÍŘ, Manuela VANĚČKOVÁ, Zdeněk SEIDL, Alexander PILÍN, Zdenka FENCLOVÁ, Vít PETRIK, Kateřina KOTÍKOVÁ, Olga NURIEVA, Petr RIDZON, Jan RULÍŠEK, Martin KOMARC a Knut Erik HOVDA.** Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features. *Clinical Toxicology*. 2014, 52(10): 1013-1024 s. ISSN 1556-3650.

35) **ZAKHAROV, Sergey, Daniela PELCLOVÁ, Pavel URBAN, Tomáš NAVRÁTIL, Olga NURIEVA, Kateřina KOTÍKOVÁ, Pavel DIBLÍK, Ivana KURCOVÁ, Jaromír BĚLÁČEK, Martin KOMARC, Michael EDDLESTON a Knut Erik HOVDA.** Use of Out-of-Hospital Ethanol Administration to Improve Outcome in Mass Methanol Outbreaks. *Annals of Emergency Medicine*. 2016, 68(5):1-10. ISSN 0196-0644.

36) Ministerstvo zdravotnictví ČR, OVZ. *Metanолоvá kauza*. [pdf.]. Praha: Odbor ochrany veřejného zdraví, [2016], 8 s. [cit. 2016-04-02].