

Metanol: hrozba intoxikace je stále aktuální

Daniela Pelclová, Sergey Zakharov

Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hromadné otravy metanolem se vyskytují celosvětově relativně často, avšak jen vzácně jsou při nich k dispozici kompletní klinická a laboratorní data pacientů. V České republice bylo dokumentováno přibližně 138 případů otrav, 107 pacientů bylo hospitalizováno. Dalších 31 osob zemřelo mimo nemocnice. Asi 60 % hospitalizovaných pacientů přežilo intoxikaci bez následků, ze zbylých 40 % přibližně polovina zemřela a polovina přežila s poškozením CNS a/nebo zraku. V české studii se podařilo využít moderních diagnostických metod. Byl prokázán pozitivní efekt přednemocniční první pomoci perorálním antidotem a srovnatelný efekt účinek etanolu a fomepizolu při nemocniční terapii. Byla zjištěna vyšší účinnost terapie intermitentní než kontinuální hemodialýzy. Nebyla nalezena žádná souvislost mezi mozkovým krvácením a systémovou antikoagulací během hemodialýzy. Vyšetření zobrazením magnetickou rezonancí odhalilo mozkové léze u více než 50 % vyšetřených osob. Při následném sledování pacientů za měsíce a roky bylo nalezeno zlepšení poškození zrakového nervu u pacientů s lézí mírného až středního stupně. Ojedinelé otravy se stále objevují.

Klíčová slova: antidotum – dlouhodobé sledování – hemodialýza – metanol – otrava metanolem – poškození CNS – poškození zraku

Methanol: the threat of intoxication is still there

Summary

Methanol mass poisoning occurs across the world quite frequently, but the complete clinical and laboratory data of the patients are only rarely available. Approximately 138 cases of poisoning were documented in the Czech Republic, 107 patients were hospitalized. Another 31 persons died out of hospital. About 60 % of the hospitalized patients survived intoxication without consequences, one half of the remaining 40 % died and the other half survived with the CNS and/or sight impaired. The Czech study successfully used modern diagnostic methods. A positive effect of the prehospital first aid with an oral antidote has been proven and a comparable effect of ethanol and fomepizole has been reached during hospital therapy. Higher efficiency of intermittent therapy has been determined as compared to continual hemodialysis. No connection was found between cerebral hemorrhage and systemic anticoagulation during hemodialysis. Magnetic resonance imaging revealed brain lesions in more than 50 % of the examined persons. During the follow-up visits over months and years improvement regarding the damage to the optic nerve was found in patients with a lesion of mild to medium degree. Isolated cases of poisoning still occur.

Key words: antidote – long-term follow-up – hemodialysis – methanol – methanol intoxication – CNS damage – vision impairment

Úvod Biotransformace

Metanol (methylalkohol, dříve tzv. dřevný líh) bývá požit nejčastěji záměnou za etanol v alkoholických nápojích a jiných výrobcích. Od etanolu se neliší svým vzhledem, chutí ani vůní. Bývá součástí některých nemrznoucích směsí, kapalin do ostříkovačů skel automobilů i jiných technických kapalin.

Člověk a primáti (na rozdíl např. od potkanů a myší – nižších savců) metabolizují metanol v játrech zejména alkoholdehydrogenázou (ADH) oxidací na více toxický formaldehyd a dále aldehyddehydrogenázou na kyselinu mravenčí.

Kyselina mravenčí blokuje cytochrom-c-oxidázu v mitochondriích, a vyvolává tím buněčnou hypoxii dopro-

vázenou nahromaděním laktátu. Kumulace kyseliny mravenčí a kyseliny mléčné vede k rozvoji těžké metabolické acidózy. Nejcitlivější k cytotoxickému účinku mravenčanu jsou neurony oční sítnice, axony zrakového nervu a neurony bazálních ganglií mozku. Rozvoj těžké metabolické acidózy potencuje účinek kyseliny mravenčí na centrální nervový systém (CNS) a usnadňuje její přechod hematoencefalickou bariérou. To vede k edému mozku a nekrotám i krvácení v oblasti putamen, nucleus pallidus a subkortikální bílé hmotě [1].

Oxidace kyseliny mravenčí na konečné produkty – oxid uhličitý a vodu – se katalyzuje jaterním enzymem formyltetrahydrofolátdehydrogenázou. Její kapacita je

malá a závisí na přítomnosti folátu jako kofaktoru oxidace. Zásoba folátu v lidském organismu je nízká, což má za následek kumulaci kyseliny mravenčí. Kyselina listová (nebo lépe její aktivní forma – kyselina folinová, leukovorin) se proto podává také při terapii otravy [2]. Biotransformací v játrech se eliminuje přibližně 75–80 % požitého metanolu, zbytek se vylučuje v nezměněné podobě plicemi a močí [3].

Oxidace metanolu na jeho toxické metabolity pomocí ADH může být úplně zablokována přítomností etanolu v séru o koncentraci 0,5–1,0 ‰ a jeho vazbou na ADH s vysokou afinitou. V tomto případě se metanol vylučuje z organismu podstatně pomaleji v nezměněné podobě ledvinami a plicemi, tzn. dalšími cestami bez biotransformace. Poločas eliminace se prodlužuje na 30–52 hod [4].

Rychlost biotransformace metanolu na metabolity závisí na dávce; při vysoké koncentraci metanolu probíhá přeměna (kinetikou nultého řádu) standardní rychlostí 85 mg/l/hod, tj. asi 10krát pomaleji ve srovnání s etanolem [2]. To také vysvětluje, proč etanolem nejsou chráněny osoby po požití komerčně výhodné směsi etanolu a levného metanolu v ilegálních lihovinách, pokud nedostanou další dávku etanolu.

Toxicita

Minimální toxická dávka je asi 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti čistého metanolu, smrtelná dávka představuje asi 1–2 ml/kg (100–200 ml).

Klinický obraz

Klinický obraz může být nejednoznačný, což vede k obtížím v diagnostice. Po mírné ebrietě a době latence, která může trvat někdy 24 a více hodin (obojí záleží také na přítomnosti a množství etylalkoholu v nápoji), se objevují nejprve gastrointestinální symptomy (nauzea, zvracení, bolesti břicha), pak dušnost jako kompenzační mechanismus progredující metabolické acidózy. Pacienti si často příliš pozdě uvědomují, že jejich stav není běžnou „kocovinou“. Poruchy vizu se projevují mlhavým viděním, poruchou barevného vidění, skotom, popřípadě světelnými záblesky a pocity oslnění, nebo naopak „zhasínáním“ a skotomy. Na očním pozadí bývá přítomna hyperemie a edém v oblasti n. opticus. Neurologické symptomy, zejména sopor a kóma, jsou projevy těžké otravy s rozvojem edému mozku a patří mezi prognosticky nepříznivé klinické příznaky.

Diagnostika

K diagnostickým obtížím vede i skutečnost, že metylalkohol v krvi bývá s odstupem několika dní od požití pod limitem detekce, avšak tento výsledek nevylučuje těžkou otravu. Spolehlivější je stanovení kyseliny mravenčí v krvi a moči, její maximální koncentrace bývají 2. až 3. den po požití (koncentrace v krvi nad 200 mg/l znamená těžkou otravu, nad 500 mg/l pravděpodobně trvalé následky) [5].

Velký osmolální gap, tedy rozdíl mezi změřenou osmolalitou krevního séra a osmolalitou vypočtenou nad 19 mmol/kg H₂O anebo velký aniontový gap, tj. rozdíl mezi součtem koncentrací kationtů (Na, K) a aniontů (Cl, HCO₃) v krevním séru nad 20 mmol/l, doprovázené me-

tabolickou acidózou (pH < 7,3) poskytují důležitou informaci o pravděpodobné otravě metanolem [6].

Antidota

Antidotem první volby je fomepizol (4-metylpirazol), účinně inhibující ADH, je však omezené k dispozici pro vysokou cenu přípravku. Nepůsobí opilst ani hypoglykemií, netlumí CNS a nevyžaduje monitorování hladiny v séru [7]. Fomepizol může vyvolat vzácně bradykardii a hypotenzi, bolesti hlavy, nevolnost, závratě a nystagmus [8].

Dalším antidotem je etylalkohol, podávaný per os (pro první pomoc 50–60 ml etylalkoholu, tj. 120–150 ml 40% destilátu) nebo v 5–10% intravenózní infuzi glukózy. Hladinu je třeba udržovat na výši 1–1,5 ‰, aby byla plně saturována ADH. Indikací je hladina metanolu v krevním séru více než 200 mg/l. Etanol může způsobit útlum CNS a respirační deprese, hypoglykemií, pankreatitidu [1,9]. Koncentrace etanolu v krvi je třeba opakovaně kontrolovat [10].

Všeobecně se přijímá, že vzhledem k vysoké závažnosti otravy metanolem by měl být etanol podáván co nejdříve po požití metanolu, aby se zabránilo tvorby mravenčanu [3]. Široká dostupnost etanolu ve srovnání s fomepizolem jej předurčuje pro první pomoc, ale bezpečnost a účinnost tohoto přístupu nebyla dosud hodnocena [11].

Při intoxikaci se také koriguje metabolická acidóza podáváním roztoku hydrogen karbonátu sodného, důležitá je péče o základní vitální funkce. Závažnost metabolické acidózy při příjmu do nemocnice je jedním z prognostických parametrů přežití akutní otravy metanolem i zrakových a CNS následků otravy [12,13].

Hemodialýza

Otravy metanolem jsou jednou z mála situací v klinické toxikologii, při nichž hrají mimotělní eliminační metody zásadní roli. Jak metanol, tak kyselina mravenčí jsou molekuly nízké molekulové hmotnosti (metanol 32 g/mol, mravenčan 46 g/mol) a jsou snadno odstranitelné hemodialýzou. Při ní se eliminační poločas metanolu zkracuje na 3–8 hod v závislosti na druhu hemodialýzy [13]. Hemodialýza je indikována v případě těžké metabolické acidózy, přítomnosti zrakových poruch a neurologické symptomatologie, při hladině metylalkoholu v krvi nad 500 mg/l nebo kyseliny mravenčí v krvi nad 200 mg/l. Dávky antidot je třeba zvýšit [2].

Nicméně studie porovnávající účinnost obou druhů hemodialýzy při korekci acidózy u akutních otrav metanolem neexistovaly. Vysvětlením je skutečnost, že většina ohnisek otrav metanolem se nachází v rozvojových zemích, ve kterých jsou technické prostředky omezené, avšak i ve vyspělých zemích může být přístup k eliminačním technikám v průběhu masové otravy metanolem limitovaný [11,14].

Otravy metanolem a recentní zkušenost v Česku

Přes tyto znalosti představují hromadné otravy metanolem skutečnou výzvu pro zdravotní systémy na celém světě po více než 100 let. Přes poskytnutou léčbu může

letalita přesáhnout 40 % [15] a u 25–33 % pacientů se mohou vyskytnout trvalé zdravotní následky [1].

Až do září roku 2012 byly otravy metanolem v České republice jen zcela ojedinělé již po více než 60 let. V srpnu roku 2012 bylo vyrobeno ve zlínském kraji českými podnikateli asi 10 000 litrů toxických lihovin, obsahujících metanol, určených mimo jiné pro výrobu kapaliny do ostřikovačů (v roce 2010 schváleno Evropskou komisí). Tyto lihoviny byly dále distribuovány několika nelegálním výrobcům destilátů. Alkohol vypadal identicky s originálními lahveři rumu, vodky, slivovice a meruňkovice. Všechny obsahovaly toxický metanol a etanol, konečný podíl se lišil od 20% metanolu : 80% etanolu až po 50% metanolu : 50% etanolu v různých druzích destilátů s celkovým obsahem alkoholů kolem 40 %. Toxický líh se prodával nejen na černém trhu, ale také v běžných obchodech. První 3 případy otravy metanolem se objevily 2. září 2012 v Havířově, zanedlouho se intoxikace vyskytly již v 11 krajích země. První 3 pacienti byli přijati v těžkém stavu, avšak žádný metanol v krvi u nich při přijetí nebyl zjištěn. Diagnóza otravy metanolem byla odhalena později, neboť analýza mravenčanu nebyla v nemocnici k dispozici. Řada pacientů zemřela doma a nedostala se včas do nemocnice [16,17].

Další osoby byly intoxikovány v následujících měsících roku 2012, koncem roku bylo zaznamenáno již 121 případů otravy (79 % muži, 21 % ženy), včetně 41 úmrtí (přibližně polovina mimo zdravotnická zařízení) a na začátku roku 2013. Sporadicky se ještě intoxikace objevují i v letech 2014–2016 [18].

Toxikologické informační středisko a výsledky jeho studií

Toxikologické informační středisko (TIS) kliniky pracovního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze, které lékaři v době hromadných otrav konzultovali, zpracovalo údaje o hromadné otravě metanolem v České republice na základě propouštěcích zpráv a dotazníků vyplněných ošetřujícími lékaři.

TIS dále provedlo 2 následné studie v letech 2012–2015, v rámci nichž pozvalo osoby, které prodělaly otravu metanolem k detailní zdravotní prohlídce ve spolupráci s několika českými i zahraničními vědeckými a zdravotnickými zařízeními.

Hlavní problémy, kterým obvykle čelí lékaři při propuknutí hromadné otravy metanolem, souvisí s pozdní diagnózou a nedostatkem antidot či omezenou dostupností hemodialýzy.

Hlavní výsledky retrospektivní studie i dvou follow-up studií, provedených za účasti odborníků z několika klinik VFN, lze shrnout takto:

I. Úloha měření sérového mravenčanu v diagnostice, léčbě a prognóze otravy

- měření mravenčanu při přijetí do nemocnice má zásadní význam pro terapii i odhad prognózy pacienta s akutní otravou metanolem; sérová koncentrace mravenčanu je významným ukazatelem závažnosti otravy u pacientů po 48 nebo více hodinách po požití metanolu, kdy je většina požitého metanolu již metabolizována [19]

- hladina mravenčanu v séru je rozhodujícím parametrem pro indikaci hemodialýzy u pacientů s koncentrací sérového metanolu pod 15,6 mmol/l, mravenčan v séru ve výši 11–12 mmol/l predikuje možné dlouhodobé zrakové a CNS postižení, velmi vysoká (90 %) pravděpodobnost závažných následků existuje u pacientů s koncentrací vyšší než 17 mmol/l a současně s koncentrací laktátu v séru 7,0 mmol/l a více a/nebo pH krve nižším než 6,87 [19]

II. Etanol pro přednemocniční první pomoc při podezření na otravu metanolem

Byla prokázána významná souvislost mezi přednemocničním podáním etanolu a lepším výsledkem otravy metanolem (přežití bez zrakových a CNS následků). Lze doporučit podání alkoholu s cílem dosáhnout hladiny etanolu v séru nejméně 1 000 mg/l (1 %, 22 mmol/l) ještě před potvrzením diagnózy [18].

III. Porovnání klinické účinnosti dvou antidot: fomepizolu a etanolu

V 74 % případů byl v ČR použit etanol; fomepizol samotný nebo v kombinaci s etanolem byl podán pouze každému 5. pacientovi. I když etanol je spojován s vyšším výskytem komplikací, česká studie ukázala, že obě antidota jsou srovnatelně účinná a nežádoucí účinky nebyly závažné [20–22].

IV. Srovnání intermitentní a kontinuální hemodialýzy pro odstranění kyseliny mravenčí a metanolu

Výhodnější je intermitentní hemodialýza s maximálním průtokem krve i dialyzátu díky vyšší rychlosti eliminace jak metanolu, tak mravenčanu. Při intermitentní hemodialýze byl kratší průměrný eliminační poločas metanolu 3,7 hod a mravenčanu 1,6 hod proti 8,1 hod a 3,6 hod při hemodialýze kontinuální [23].

V. Dlouhodobé zrakové léze po akutní otravě metanolem

- prevalence dlouhodobých poškození zraku při očním vyšetření s časovým odstupem několika měsíců po akutní otravě metanolem s provedením optické koherenční tomografie (OCT) byla vyšší (40 %) než v době propuštění z nemocnice po akutní intoxikaci, při níž bylo 22 % pacientů propuštěno z nemocnice bez subjektivních obtíží a oční vyšetření se rutinně neprovádělo [24]
- s odstupem několika let dochází k remyelinizaci zraového nervu ve 2 po sobě jdoucích vyšetřeních evokovaných zrakových potenciálů v případech, v nichž bylo poškození myelinových pouzder mírného až středního stupně, v těžkých případech ke zlepšení vodivosti nedošlo, závažnost poškození myelinu souvisela s tíží otravy a metabolické acidózy [25]

VI. Dlouhodobé poškození CNS po akutní otravě metanolem

- prevalence CNS následků akutní otravy metanolem byla při propuštění z nemocnice podceněna [26], vyšet-

ření zobrazením magnetickou rezonancí (MRI) odhalilo mozkové léze u 52 % následně vyšetřených osob, většinou šlo o bilaterální nekrózu putamen; dalšími zranitelnými oblastmi byly globus pallidus, mozkový kmen a subkortikální bílá hmota, hlavně ve frontální a parietooccipitální oblasti [27,28]

- mozkové krvácení zjištěné na MR bylo častější než léze bez krvácivých projevů, šlo o 63 % všech osob s CNS lézemi, nebyla nalezena žádná souvislost mezi mozkovým krvácením a systémovou antikoagulací během hemodialýzy [29]

Závěr

V České republice bylo dokumentováno přibližně 138 případů otrav, z toho 107 pacientů bylo hospitalizováno. Asi 60 % hospitalizovaných pacientů přežilo intoxikaci bez následků, ze zbylých 40 % přibližně polovina zemřela a polovina přežila s poškozením CNS a/nebo zraku [30]. Dalších 31 osob zemřelo mimo nemocnice.

Sporadické případy se však i po letech stále objevují, z kapalin pro ostříkovače skel automobilů i ze starých zásob destilátů, jak o tom v Praze hovořil v době akutní epidemie Dr. Erik Knut Hovda na základě norských zkušeností.

Práce byla podpořena projektem Univerzity Karlovy v Praze P25/1LF/2 a P 28/1LF/6 a projektem OPPK „Materiálně technická základna pro výzkum v oblasti diagnostiky a léčby civilizačních a onkologických onemocnění a jejich závažných rizik ve VFN v Praze“, reg. č. CZ.2.16/3.1.00/24012 spolufinancovaným z Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Literatura

1. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(40): 415–446.
2. Olson K, Anderson IB, Benowitz NL et al. *Poisoning & Drug Overdose*. 6th ed. McGraw-Hill Education (USA) 2011. ISBN 978–0071668330.
3. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360(21): 2216–2223.
4. Hovda KE, Andersson KS, Urdal P et al. Methanol and formate kinetics during treatment with fomepizole. *Clin Toxicol* 2005; 43(4): 221–227.
5. Hovda KE, Urdal P, Jacobsen D. Increased serum formate in the diagnosis of methanol poisoning. *J Anal Toxicol* 2005; 29(6): 586–588.
6. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N et al. Anion and osmolar gaps in the diagnosis of methanol poisoning: Clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med* 2004; 30(9): 1842–1846.
7. Brent J, McMartin K, Phillips S et al. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001; 344(6): 424–429.
8. Lepik KJ, Sobolev BG, Levy AR et al. Medication errors associated with the use of ethanol and fomepizole as antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 2011; 49(5): 391–401.
9. Megarbane B, Borron SW, Baud FJ Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005; 31(2): 189–195.
10. Hantson P, Haufroid V, Wallemacq P. Formate kinetics in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24(2): 55–59.
11. Paasma R. Clinical study of methanol poisoning: handling large outbreaks, treatment with antidotes, and long-term outcomes. University of Tartu Press: Tartu (Estonia) 2013. ISBN 978–9949–32–376–0 (pdf). Dostupné z WWW: <<http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5773/1/Paasma2013.pdf>>.
12. Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation

between outcome and antidotes – a multicenter study. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50(9): 823–831. Erratum in *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51(2):125.

13. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB et al. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005; 258(2): 181–190.

14. Roberts DM, Yates C, Megarbane B et al. [EXTRIP Work Group]. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015; 43(2): 461–472.

15. Paasma R, Hovda KE, Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae – a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6904-9-5>>.

16. Pelcova D, Zakharov S. Outbreak of methanol poisonings in the Czech Republic in September 2012. *EAPCCT News* 2012; 8–13.

17. Zakharov S, Navrátil T, Pelclová D et al. Hromadná otrava metanolem v České republice v roce 2012: Srovnání s „metanolovými epidemiemi“ v jiných zemích. *Urgentní medicína* 2013; 16(2):25–29.

18. Zakharov S, Pelcova D, Urban P et al. Use of Out-of-Hospital Ethanol Administration to Improve Outcome in Mass Methanol Outbreaks. *Ann Emerg Med* 2016; 68(1): 52–61.

19. Zakharov S, Kurcova I, Navrátil T et al. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116(5): 445–451.

20. Zakharov S, Navrátil T, Pelcova D. Fomepizole in the treatment of acute methanol poisonings: experience from the Czech mass methanol outbreak 2012–2013. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158(4): 641–649.

21. Zakharov S, Pelcova D, Navrátil T et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(8): 797–806.

22. Zakharov S, Navrátil T, Salek T et al. Fluctuations in serum ethanol concentration in the treatment of acute methanol poisoning: a prospective study of 21 patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(4): 666–676.

23. Zakharov S, Pelcova D, Navrátil T et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int* 2014; 86(1): 199–207.

24. Zakharov S, Pelcova D, Diblík P et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53(9): 884–892.

25. Urban P, Zakharov S, Diblík P et al. Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. *Int J Occup Med Environ Health* 2016; 29(3): 471–478.

26. Bezdicek O, Klempir J, Zakharov S et al. Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Cesk Slov Neurol* 2014; 77(3): 320–325.

27. Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J et al. Methanol Intoxication on Magnetic Resonance Imaging. *Cesk Slov Neurol* 2014; 77(2): 235–239.

28. Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Lett* 2015; 36(8): 737–744.

29. Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M et al. Acute methanol poisoning: Prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 119(2):228–238.

30. Zakharov S, Pelcova D, Urban P et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52(10): 1013–1024.

prof. MUDr. Daniela Pelclová, CSc., FEAPCCT

✉ daniela.pelclova@lf1.cuni.cz

Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 4. 5. 2016

Přijato po recenzi 7. 7. 2016