

Rychlé zhodnocení zdravotního rizika metanolu v lihovinách (Rapid risk assessment - RRA)

Rychlé hodnocení zdravotních rizik bylo vyžádáno z MZ ČR. Podstatná část tohoto hodnocení má charakter, který může být sdílen s veřejností. Následující text proto uvádí zásadní části RRA vysvětlující podstatu a dimenzi zdravotního rizika metanolu v lihovinách pro konečného spotřebitele v ČR.

1. Identifikace a charakterizace nebezpečnosti metanolu v „lihovinách“

Tato část se snaží identifikovat škodlivé efekty způsobené metanolem, který je přijímán „per os“, s důrazem na akutní expozici (do jednoho dne) a nikoli z hlediska chronické expozice, která si zasluhuje další pozornost. Především se však snaží charakterizovat dávky metanolu v etanolu, které by mohly být označeny jako „tolerovatelná“ a „toxická“.

Poznátky identifikující a charakterizující nebezpečnost metanolu zjištěné v dostupné literatuře, relevantní danému případu:

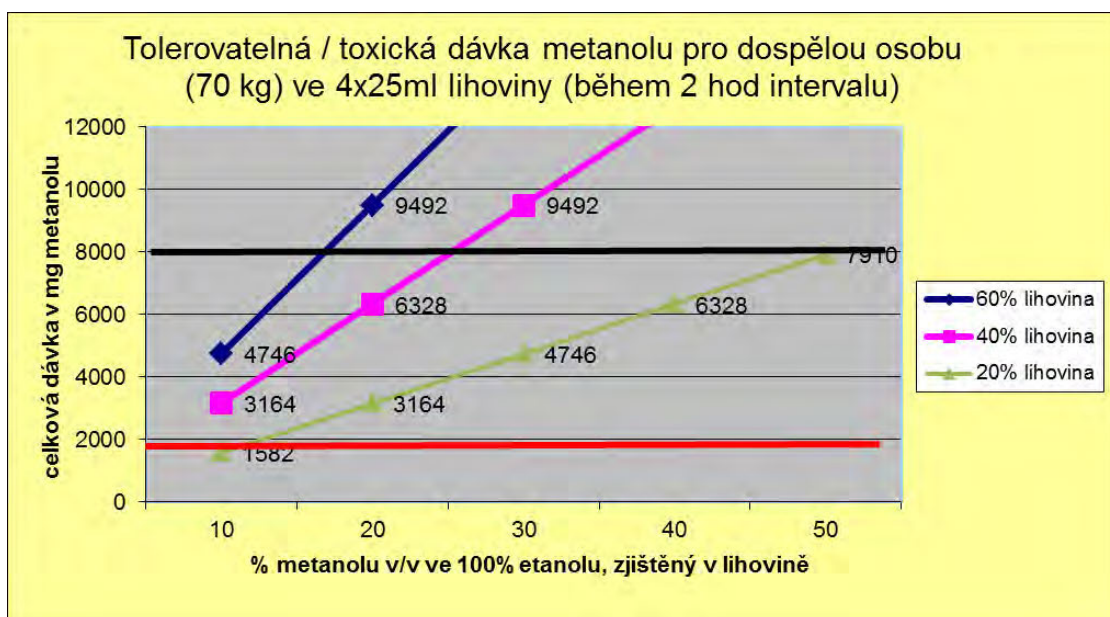
Charakterizovat nebezpečnost metanolu ve směsi s etanolem je mimořádně obtížné, ne-li nemožné. Jde o směs „jedu“ a „antidota“, které je samo pro organismus „jedem“. Mimo jiné záleží na rychlosti konzumace lihoviny a množství, které ovlivňuje reakci enzymatického systému jater, záleží na objemu a kombinaci alkoholických nápojů, které ovlivňují vylučování z organismu močí, na pořadí jejich konzumace, atd. Následuje výčet důležitých faktů z prostudované literatury:

1. Toxicita metanolu se projeví, až je metanol metabolizován alkohol dehydrogenázou na formaldehyd a následně na kyselinu mravenčí. Toxicita metabolitů metanolu – formaldehydu je 33 x vyšší a kyseliny mravenčí 6x vyšší (Plaziac a kol., 2003).
2. NOAEL (no-adverse-effect level) po perorálním podání není pro metanol stanoven. Požití více než 4 g čistého metanolu způsobí toxické symptomy jako bolest hlavy, nevolnost, zvracení a závratě. Požití více než 10 g metanolu způsobí oslepnutí a více než 24 g způsobí smrt (IPCS, 2002; Azmak, 2006).
3. Lidská alkoholdehydrogenáza má 20x větší afinitu k etanolu, než k metanolu (Tephly, 1991; Haffner a kol., 1992). Při simultánní konzumaci metanolu a etanolu v lihovině dochází k inhibici metabolismu metanolu a redukci tvorby toxických produktů. Ochranná funkce etanolu závisí na jeho koncentraci v krvi.
4. Aktivita alkoholdehydrogenázy je zvýšena u chronických pijáků alkoholu. Zvedá se již po jednom týdnu expozice etanolu. Pak tito lidé mohou rychleji odbourávat etanol a tak snižovat jeho ochranný efekt vůči metabolizaci metanolu (Paine a Davan, 2001).
5. Přirozená koncentrace metanolu v krvi, jak plyne z empirických pozorování, činí asi 1 mg/100 ml (Paine a Davan, 2001)..
6. Maximální „tolerovatelná“ koncentrace metanolu v krvi, která není spojována s poškozením organismu je 5 mg/100 ml, pro jakkoli dlouhou dobu (Paine a Davan, 2001).
7. Koncentrace metanolu 5 mg/100 ml krve by se u dospělé osoby (70 kg, 55% tělesné hmotnosti je voda = 39 litrů) vytvořila po konzumaci 1950 mg metanolu, pokud by

v průběhu 1-2 hod tato osoba vypila 4x25ml lihoviny s přibližně 2 objemovými % metanolu v litru lihoviny (Paine a Davan, 2001).

8. Existuje obecná shoda na faktu, že koncentrace metanolu v krvi ve výši přesahující 20 mg/100 ml, dostatečně opravňuje k zahájení léčby (Paine a Davan, 2001). Tuto hodnotu lze tedy považovat za dávku již toxickou.
9. Toxikokinetika metanolu zahrnuje informaci, že poločas metanolu v krvi je okolo 140 min. (Paine a Davan, 2001).
10. Koncentrace etanolu v krvi vyšší než 100 mg/100 ml totálně inhibuje aktivní katabolismus metanolu. Koncentrace metanolu v krvi klesá velmi pomalu (1-2 % za hodinu) prostřednictvím exkrece močí (pití alkoholických nápojů má mimo jiné i diuretické účinky) a vydechováním (Haffner a kol., 1992).
11. Koncentrace etanolu v krvi 100 mg/100 ml vznikne po konzumaci cca 36 g etanolu během jedné hodiny a následné konzumace 6,5 g za hodinu. Za těchto podmínek by koncentrace metanolu v krvi klesla na fyziologickou úroveň během cca 40 hodin (Paine a Davan, 2001).
12. Vypití 100 ml 40% lihoviny může blokovat katabolismus metanolu po dobu asi 10 hod. V té době metanol perzistuje v těle a může být rozložen po uplynutí těchto 10 hodin, přičemž vznikne toxický efekt, často např. až 24 hod po požití směsi etanolu s metanolem. Proto při racionálním hodnocení jednorázových dávek nelze brát obsah etanolu příliš v potaz. Tato situace byla u pacientů popsána mnohokrát.

Následující graf sumarizuje odhad dávky metanolu v mg / osobu (70 kg t.hm.) po vypití 4 x 25 ml lihoviny v průběhu 2 hodin, přičemž se uvažuje deklarace 20, 40, 60 % obsahu etanolu na štítku a modelový objemový podíl metanolu ve 100% etanolu. *Příklad: analýza zjistila 30 objemových % metanolu ve 100% etanolu „40% lihoviny“. Jaká byla dávka metanolu při vypití 4x25 ml lihoviny? Dávka byla 9492 mg metanolu, tedy vyšší než minimální toxická dávka uvažovaná ve výši 8000 mg metanolu a více než 4x vyšší než tolerovatelná dávka ve výši 2000 mg metanolu. (hustota metanolu: 1 ml = 0,791g)*



Závěry z rychlé charakterizace nebezpečnosti:

1. Podle dostupné literatury lze za „**tolerovatelnou dávku**“ považovat přívod 2 g metanolu (= 2,5 ml) pro osobu o hmotnosti 70 kg, vypitou v průběhu 1-2 hodin v lihovině s deklarovaným obsahem 40% etanolu.
2. Podle dostupné literatury lze za „**toxickou dávku**“ považovat přívod 8 g metanolu (= 10 ml) pro osobu o hmotnosti 70 kg, vypitou v průběhu 1-2 hodin v lihovině s deklarovaným obsahem 40% etanolu.

Nejistoty:

1. hodnoty HBGV platí pro případ vypití celkového množství 100 ml lihoviny ve 4 dávkách á 25 ml v uvedeném intervalu do 2 hod. Při jiných okolnostech, tj. dávce, čase, fyzickém charakteru osoby, opakování dávky, aj. může být situace jiná. Všechny další úvahy v tomto RRA jsou extrapolací z těchto definovaných podmínek a mohou být zatíženy chybou, jejíž dimenzi prakticky nelze popsat.

2. Hodnocení expozice lihovinám

Data, která by popsala individuální spotřebu lihovin, jsou velmi omezená. Získat pravdivý obraz o distribuci spotřeby naráží na psychologický problém respondentů pravdivě popisovat velikost spotřeby. Obecná tendence je spotřebu snižovat. Při porovnání údajů o produkci alkoholických nápojů obecně a jejich individuální spotřebou vychází většinou rozdíl ve výši 30-50%. To téměř znemožňuje provedení hodnocení expozice. V takové situaci je asi výhodnější pracovat s modelem předpokládané spotřeby. Údaje o spotřebě etanolu na hlavu a rok jsou v tomto případě prakticky bezcenné, indikují pouze dimenzi průměrné spotřeby. Přesto, určitá data z epidemiologických studií jsou k dispozici.

Epidemiologická data o spotřebě alkoholu a lihovin získaná ve studii SISP 04

Studie individuální spotřeby potravin byla realizována CHPŘ (v současné době CZVP) SZÚ v letech 2003-2004 na reprezentativním vzorku populace ČR ve věku od 4 do 90 let. Použitou metodou byl opakovaný 24h recall.

Bylo zjištěno, že nejvyšší frekvence konzumace lihovin je ve věkové kategorii „Muži 60 a více let“, u této kategorie byla současně zjištěna i nejvyšší úroveň konzumovaných dávek. Další v pořadí byla skupina „Muži 18 – 59 let“, a to jak z hlediska frekvence konzumace, tak i velikosti konzumovaných dávek. Střední hodnota (50percentil) spotřeby lihovin u konzumenta z kategorie „Muži 60 a více let“ dosahovala hodnoty 100 g/osobu/den. Střední hodnota (50percentil) spotřeby lihovin u konzumenta v kategorii „Muži 18 – 59 let“ byla 50 g/osobu/den.

Nejvyšší hodnoty spotřeby u konzumentů (95 percentil) dosahovaly úrovně 200 g lihovin/osobu/den (muži 18 – 59 let i muži 60+ let). Z výsledků vyplývá, že k nejčastěji konzumovaným lihovinám v ČR patří ovocné destiláty, bylinné likéry, rum a vodka.

Kolik osob v ČR může vypít více než 100 ml 40% lihoviny za den?

S ohledem na charakterizaci nebezpečnosti metanolu v lihovinách bychom si mohli položit otázku, jaký je počet osob, u kterých může denní spotřeba lihovin dosáhnout hodnotu 100, případně 200 ml. V tomto kritickém scénáři předpokládáme, že tuto dávku vypijí během 1-2 hodin a že jde o 40% lihovinu. Je zanedbán přepočítání v/w. Podle údajů studie SISP 04 by to mohlo být asi 131 tisíc osob se spotřebou 100 ml, spotřebu 200 ml přesáhne ještě dokonce 23,4 tisíc osob (cca 95 percentil ve všech populačních skupinách). Některé parametry pro odhad shrnuje následující tabulka:

Věková kategorie (roky)	Počet osob v populaci ČR	Procento konzumentů	Počet osob konzumujících lihoviny	Počet osob konzumujících >100 ml 40% lihoviny/den	Počet osob konzumujících >200 ml 40% lihoviny/den
Muži 18 - 59	3170151	7	220707	66212	11035
Muži 60+	1045453	7,5	78724	39362	3936
Ženy 18 - 59	3053442	4,3	130979	19647	6549
Ženy 60+	1399723	2,7	38424	5764	1921
Celkem	8668769		468833	130985	23442

K počtu osob konzumujících lihoviny je potřeba podotknout, že odhad je zřejmě podhodnocen. Dimenzi tohoto „misreportingu“ ale nelze spolehlivě odhadnout.

3. Charakterizace rizika

Klasickou charakterizaci zdravotního rizika nelze provést, protože nejsou dostupná data o obsahu metanolu v etanolu týkající se daného případu.

Jediné, co lze provést, je zamyslet se nad platnými limity obsahu metanolu v etanolu lihovin podle nařízení EP č. 110/2008:

1. Metanol se vyskytuje přirozeně v některých alkoholických nápojích v maximální koncentraci do 18 g metanolu na litr etanolu o koncentraci 100 % (0,72 % (v/v) ve 40 % etanolu) (Bindler a kol., 1988).
2. Maximální hygienický limit v lihovinách je 1500 g metanolu na hektolitr etanolu o koncentraci 100 % objemových (= 15 g metanolu na litr etanolu o koncentraci 100 % objemových)
3. Hustota metanolu je 0,791 g/ml. 15 g metanolu se rovná 19 ml metanolu na litr 100% etanolu tzn. 1,9 % objemových metanolu.
4. 40 % lihovina legálně obsahuje maximálně 0,76 % objemových metanolu. 0,76 % objemových metanolu se rovná 7,6 ml metanolu/litr 40 % lihoviny, tj. 6 g metanolu/litr 40 % lihoviny (při hustotě 0,791 g/ml).
5. Na základě publikovaných informací o pacientech intoxikovaných metanolem, kombinovaných dat získaných ze studií s pokusnými osobami a informací o expozičních limitech v oblasti pracovního lékařství byla stanovena tolerovatelná („bezpečná“) denní dávka metanolu u dospělých osob 2 g a toxická dávka 8 g (Paine a Davan, 2001).
6. Za těchto okolností by k dosažení 2 g dávky metanolu bylo potřeba vypít 1/3 litru 40% lihoviny s limitním obsahem metanolu v etanolu (15g/litr 100% etanolu).

7. K dosažení toxické dávky 8 g by bylo potřeba vypít 1,2 litru 40% lihoviny s limitním obsahem metanolu v etanolu (15g/litr 100% etanolu).
8. Nejistota těchto úvah spočívá v předpokladu, že jde o osobu zdravou, s dostatečným zásobením kys. listovou, s předpokladem, že vstřebávání metanolu a etanolu, a také jeho vylučování probíhá jako v modelovém případě (Paine a Davan, 2001), což nemusí být pravda.

Závěry RRA:

1. „Podrobné a komplexní zhodnocení rizika obsahu metanolu v lihovinách určených ke konzumaci konečným spotřebitelem z hlediska zdravotního rizika“ není za dané situace proveditelné. Bylo logicky nahrazeno tzv. rychlým hodnocením zdravotního rizika (RRA). To konstatuje, že asi 131 tisíc osob může být denně v ČR vystaveno dávce 100 ml a více 40% lihoviny (to představuje asi 40 ml etanolu, což je zhruba dvojnásobek denní max. „přiměřené“ dávky etanolu). Počet osob je tak vysoký, že další hodnocení rizika ztrácí smysl vzhledem k riziku důsledků dlouhodobé expozice etanolem.
2. S ohledem na modelovou dávku 100 ml 40% lihoviny vypité dospělou, zdravou osobou (70 kg t.hm.) v intervalu do 2 hod by tolerovatelná „denní“ dávka metanolu mohla dosahovat 2 g metanolu. Toxická dávka metanolu by pak činila 8 g.
3. „Zhodnocení rizika s jasným závěrem, od jaké hodnoty je zjištěné množství metanolu nutné klasifikovat jako zdraví poškozující“ je závislé nejen na obsahu metanolu v etanolu, ale především na spotřebě lihovin. V tomto směru nemůže dát zdravotník doporučení jiné než s odkazem na tzv. max. „přiměřenou“ denní dávku etanolu (24 ml pro muže a 16 ml pro ženy).
4. Pokud vezmeme v úvahu výše uvedené závěry, pak je nejvyšší hodnota obsahu metanolu v etanolu lihovin podle nařízení EP č.110/2008 (15g metanolu na litr 100% etanolu, tj. 6g metanolu v litru 40% lihoviny) stále „bezpečná“.
5. Pokud ze studie SISP04 plyne, že 95 percentil spotřeby konzumenty lihovin (24 tisíc dospělých mužů a žen) je zhruba 200 ml 40% lihoviny, pak by expoziční dávka metanolu z „bezpečné“ lihoviny činila asi 1,2 g metanolu, což by stále představovalo MOE = 6,7.
6. Oproti tomu, cca 40 g metanolu v 1 litru 40% lihoviny (100g/litr 100% etanolu) představuje jistotu toxického efektu pro minimálně 5% spotřebitelů lihovin v ČR (24 tisíc osob), konzumentů v ČR, vzhledem k množství obvykle vypitého alkoholu.
7. Výše uvedené výpočty uvedené pod bodem 5 a 6 mají mechanistický charakter zatížený značnou nejistotou. Jde o extrapolace, které se neopírají o experimentální data.

Zpracoval: J.Ruprich et al., CZVP

Reference

AZMAK, D. Methanol related deaths in Edirne. *Leg Med.*, 2006, vol. **8**, p. 39-42.

BINDLER, F., VOGES, E., LAUGEL, P. The problem of methanol concentration admissible in distilled fruit spirits. *Food Addit Contam* , 1988, **5**, p. 343–351.

HAFFNER, H.T., WEHNER, H.D., SCHEYTT, K.D., BESSERER, K., The elimination kinetics of methanol and the influence of ethanol. *Int J Leg Med*, 1992, vol. **105**, p. 111–114.

IPCS, International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph 335: Methanol (<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim335.htm>), 2002.

PAINE, A., DAVAN, A.D., Defining a tolerable concentration of methanol in alcoholic drinks. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2001, vol. **20**(11), p. 563-568.

PLAZIAC, C., LACHAPELLE, P., CASANOVA, C., Effects of methanol on the retinal function of juvenile rats. *Neurotoxicology*, 2003, vol. **24**, p. 255-260.

TEPHLY, T.R., The toxicity of methanol. *Life Sci*, 1991, **48**, p. 1031–1041.

NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 110/2008 ze dne 15. ledna 2008 o definici, popisu, obchodní úpravě, označování a ochraně zeměpisných označení lihovin a o zrušení nařízení Rady (EHS) č. 1576/89