

K METODICE HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK – AKTUALIZACE POSTUPU EPA V HODNOCENÍ RIZIKA INHALAČNÍ EXPOZICE CHEMICKÝM LÁTKÁM

CONCERNING HEALTH RISK ASSESSMENT METHOD – UPDATED EPA PROCEDURE FOR DETERMINING RISK FROM INHALED CHEMICALS

BOHUMIL HAVEL

Krajská hygienická stanice Pardubického kraje, Územní pracoviště Svitavy

Hodnocení zdravotních rizik prováděné v ČR, například v rámci dokumentací hodnocení vlivů různých změrů na životní prostředí a veřejné zdraví (EIA), vychází v základních principech z klasické metodiky zpracované Americkou agenturou pro ochranu životního prostředí (US EPA).

Tato metodika je popsána v základním manuálu US EPA z roku 1989 (Risk Assessment Guidance for Superfund, Part A), ze kterého byla převzata i do metodických materiálů v ČR (např. Manuál prevence v lékařské praxi, díl VIII. Základy hodnocení zdravotních rizik, SZÚ Praha, 2000 a Metodický pokyn MŽP pro analýzu rizik kontaminovaného území – Příloha č. 4 Principy hodnocení zdravotních rizik, Věstník MŽP, 2005).

Je založena na výpočtu průměrné denní inhalační dávky ADDi, resp. při hodnocení karcinogenního účinku na výpočtu celoživotní průměrné celoživotní dávky LADDi a následné kvantitativní charakterizaci rizika s použitím referenční inhalační dávky RfDi, resp. směrnice karcinogenního rizika CPSi.

Pro výpočet ADDi bylo vedle dalších expozičních parametrů podstatné množství vzduchu vdechnutého za jednotku času (IR – Inhalation Rate) a tělesná hmotnost exponované osoby (BW – Body Weight). Hodnoty RfDi a CPSi pro mnoho látek uváděla US EPA v databázi RBC Tables, která byla (a u některých kolegů bohužel stále je) velmi oblíbeným a někdy jediným zdrojem dat při hodnocení zdravotních rizik.

Tento postup US EPA aktualizovala a současnou platnou metodiku hodnocení rizika při inhalační expozici chemickým látkám popisuje v dodatku zmíněného základního manuálu, publikovaném v lednu 2009 (1).

Tento postup navazuje na aktualizovanou metodiku k odvození referenčních koncentrací a doporučuje hodnocení rizika inhalační expozice chemickým látkám na základě inhalační koncentrace HEC (Hu-

man Equivalent Concentration) extrapolované z výchozích dat z experimentů u zvířat nebo profesionální expozice u lidí. Je zdůvodněn tím, že množství látky působící na cílový orgán není jednoduchou funkcí IR a BW, nýbrž jde o složitou interakci inhalované látky s respiračním traktem, kde mají významnou roli druhově specifické fyziologické parametry a fyzikálně-chemické vlastnosti dané látky. Věkové odlišnosti v IR a BW považuje US EPA za dostatečně zohledněné v rámci postupu odvození referenčních koncentrací, kde se počítá se zvýšenou citlivostí některých skupin populace. U odvození jednotek karcinogenního rizika, kde nejsou užívány faktory nejistoty, se EPA domnívá, že používaný postup je též dostatečně konzervativní k pokrytí rozsahu variací vlivem těchto věkově specifických faktorů.

Při extrapolaci z výsledků experimentů u pokusných zvířat, které jsou vesměs založeny na přerušované inhalační expozici, se výchozí údaj (POD – Point of Departure), např. NOAEL, přepočte na nepřetržitou expozici a dozimetricky upraví pomocí faktoru DAF (Dosimetric Adjustment Factor), který zohledňuje rozdílnost fyziologických parametrů daného druhu pokusného zvířete a člověka, relevantní charakteru látky a cílovému místu jejího účinku. Výsledkem je NOAEL[HEC] odpovídající koncentraci látky ve vzduchu, která u člověka vede ke stejné dávce v cílovém místě působení, ať již jde o různé etáže respiračního traktu nebo jiný vzdálený orgán.

Při extrapolaci z epidemiologických studií profesionální expozice se výchozí údaj o expozici, většinou v délce 8 hodin denně a 5 dní v týdnu, přepočte na nepřetržitou expozici 24 hodin denně, po 7 dní v týdnu.

Referenční koncentrace RfC je poté odvozena vydělením koncentrace NOAEL[HEC] součinem faktorů nejistoty (UF – Uncertainty Factor) zvolených s ohledem na charakter a nejistotu výchozích údajů. Obvykle se takto zohledňuje rozdílná citlivost jedinců v rám-

ci lidské populace, nejistota při extrapolaci ze zvířete na člověka, extrapolace z experimentů subchronické expozice na chronickou expozici, použití LOAEL místo NOAEL, popřípadě neúplnost výchozí databáze údajů.

Referenční koncentrace slouží ke kvantitativní charakterizaci rizika toxických účinků chemických látek nebo i účinku karcinogenního, pokud je vyvolán ne-genotoxickým prahovým mechanismem. EPA ji definuje jako odhad (s nejistotou přibližně v rozsahu jednoho řádu) úrovně kontinuální celoživotní inhalační expozice, která je pravděpodobně bez významného rizika nepříznivých účinků.

K charakterizaci rizika genotoxického karcinogenního účinku inhalační expozice chemickým látkám slouží podle nynější metodiky US EPA inhalační jednotka karcinogenního rizika IUR. EPA ji definuje jako horní hranici zvýšení celoživotního karcinogenního rizika v důsledku kontinuální expozice dané látky při koncentraci $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ v ovzduší. Pro karcinogenní látky s genotoxickým bezprahovým účinkem se odvozuje lineární extrapolací z výchozího údaje (POD) o expozici v experimentu u pokusných zvířat nebo při profesionální expozici u lidí, při které se již projevil tento účinek.

Postupem hodnocení expozice je odhad expoziční koncentrace (EC) hodnocených látek v ovzduší, kterou vdechuje exponovaná populace lidí. V podstatě jde o časově vážený průměr koncentrací, odvozených z výsledků měření nebo modelování imisních koncentrací látek ve vzduchu na hodnoceném místě, upravený pro zvolený expoziční scénář.

Při odhadu expoziční koncentrace je třeba nejprve stanovit pro hodnocenou situaci odpovídající expoziční scénář založený na trvání a frekvenci expozice.

Při hodnocení délky trvání expozice se zvažují tři možnosti, a sice akutní, subchronická a chronická expozice. US EPA doporučuje považovat za akutní expozici, expozici v trvání do 24 hodin, za subchronickou, expozici v trvání od 30 dnů do 10 % délky lidského života a za chronickou, expozici delší. Opakované krátkodobé expozice delší než 24 hodin i při trvání do 30 dnů doporučuje EPA považovat za subchronické.

Podstatnou úlohu zde hraje odborný úsudek hodnotitele rizika. Pečlivé zvážení je třeba zejména při volbě mezi akutní a subchronickou expozicí v případě opakovaných expozic, kde je třeba zvážit možnost akumulace látky v organismu, možnost překročení kapacity detoxikačních a eliminačních mechanismů, popřípadě ireverzibilních účinků.

Rozhodující však může být též existence vhodné referenční koncentrace pro danou látku, neboť např. americká ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) definuje své hodnoty MRL (Minimal Risk Levels) pro akutní expozici v trvání 1–14 dní, subchronickou 14–365 dní a chronickou nad 365 dní.

Při akutní expozici je zjištěná koncentrace v ovzduší totožná s koncentrací expoziční. V případě subchronické nebo chronické expozice je třeba zohlednit expoziční čas, frekvenci a délku trvání expozice.

Pro výpočet expoziční koncentrace je pak doporučena rovnice:

$$EC = (CA \times ET \times EF \times ED) / AT$$

kde:

EC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = expoziční koncentrace

CA ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = zjištěná koncentrace dané látky v ovzduší

ET (hodiny/den) = expoziční čas

EF (dny/rok) = expoziční frekvence

ED (roky) = trvání expozice

AT (ED v letech $\times 365$ dní/rok $\times 24$ hodin/den) = integrační doba.

V případě trvání expozice kratší než 1 rok je: EF (dny/týden), ED (týdny/trvání expozice), AT (hodiny/trvání expozice).

Při hodnocení karcinogenního rizika je k výpočtu EC pro charakterizaci rizika s použitím IUR doporučena rovnice:

$$EC = (CA \times ET \times EF \times ED) / AT$$

kde:

EC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = expoziční koncentrace

CA ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = zjištěná koncentrace dané látky v ovzduší

ET (hodiny/den) = expoziční čas

EF (dny/rok) = expoziční frekvence

ED (roky) = trvání expozice

AT (doba života v letech $\times 365$ dní/rok $\times 24$ hodin/den) = integrační doba.

V rámci expozičního scénáře mohou být využita data o chování exponované populace ve smyslu časového průběhu a frekvence pobytu a aktivit populace na místech, kde dochází k inhalační expozici. Tato místa, nazývaná mikroprostředí (MP), se mohou výrazně lišit jak koncentrací hodnocené látky v ovzduší, tak délkou a frekvencí pobytu a aktivitou jejich obyvatel či uživatelů (pobyt venku, v obydlí, ve škole, na pracovišti, ve sportovních zařízeních apod.). Z vyhodnocených specifických expozičních koncentrací pro jednotlivá MP je pak možné dospět k průměrné časově vážené expoziční koncentraci. Jako příklad EPA uvádí vysokou expozici těkavé látky uvolňované z vody při půlhodině sprchování denně a podstatně nižší expozici v bytě ve zbývajících dobách, nebo různé koncentrace látky ve venkovním a vnitřním ovzduší.

Pro výpočet expoziční koncentrace je v takovém případě doporučena rovnice:

$$EC_j = \sum_{i=1}^n (CA_i \times ET_i \times EF_i \times ED_i) / AT_j$$

kde:

EC_j ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = průměrná expoziční koncentrace pro expoziční periodu j

CA_i ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = zjištěná koncentrace dané látky v ovzduší v (MP)_i

ET_i (hodiny/den) = expoziční čas strávený v (MP)_i

EF_i (dny/rok) = expoziční frekvence pro (MP)_i

ED_j (roky) = trvání expozice pro expoziční periodu j

AT_j (hodiny) = integrační doba = ED_j $\times 24$ hodin/den $\times 365$ dní/rok.

Pro výpočet dlouhodobé nebo celoživotní průměrné expoziční koncentrace z jednotlivých expozičních period je doporučena rovnice:

$$EC_{LT} = \sum_{i=1}^n (EC_j \times ED_j) / AT$$

kde:

EC_{LT} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = dlouhodobá průměrná expoziční koncentrace

EC_i ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) = průměrná expoziční koncentrace pro expoziční periodu j

ED_j (roky) = trvání expozice pro expoziční periodu j

AT (roky) = integrační doba, přičemž při hodnocení karcinogenního rizika AT = délka života, při hodnocení rizika prahového účinku AT = suma ED pro jednotlivé expoziční periody.

US EPA pro takové případy ještě poznamenává, že pokud by v některém MP docházelo i k akutní expozici, mělo by být vedle rizika chronické expozice vyhodnoceno pro toto MP i riziko akutní expozice srovnáním akutní expoziční koncentrace s odpovídající krátkodobou referenční koncentrací.

K výběru vhodných referenčních hodnot (RfC a IUR) US EPA pochopitelně upřednostňuje databázi IRIS, popřípadě předběžné prozatímní hodnoty (PPRTVs – Provisional Peer-reviewed Toxicity Values) a až v dalším pořadí hodnoty z jiných zdrojů, jako je California EPA, ATSDR a databáze HEAST. (Pozn.: pro autorizované hodnocení zdravotních rizik v ČR jsou ovšem místem přednostní volby referenčních hodnot databáze WHO a evropských odborných institucí, jako je nizozemský RIVM nebo SZÚ Praha).

V situacích, kdy není potřebná referenční koncentrace pro odpovídající délku expozice k dispozici, uvádí EPA, že je možné použít nejbližší referenční koncentraci pro delší expozici jako konzervativní odhad, který bude projektivní pro kratší trvání expozice.

K vlastní charakterizaci rizika se u hodnocení bezprahového karcinogenního účinku násobí expoziční koncentrace jednotkou karcinogenního rizika, tedy $ILCR = IUR \times EC$. V případech, kdy by byla expoziční koncentrace vyšší než POD použitý pro lineární extrapolaci, nelze však IUR použít a je třeba vycházet z výchozích podkladů.

U karcinogenních látek s mutagenním mechanismem účinku, u kterých nebyla zohledněna při odvození IUR specifická data o citlivosti v raném období života (např. při odvození na základě studií profesionální expozice),

US EPA doporučuje upravený výpočet podle dodatku k manuálu k hodnocení karcinogenního rizika z roku 2005 (2). Podstatou tohoto postupu je vynásobení IUR 10krát pro období do 2 let věku, resp. 3krát pro období 2–16 let.

Rovnice k výpočtu $ILCR$ je pak:

$$ILCR = (IUR \times EC_{<2 \text{ roky}} \times 10) + (IUR \times EC_{2-16 \text{ let}} \times 3) + (IUR \times EC_{>16 \text{ let}}).$$

Na první dojem tato aktualizace původní metodiky může působit složité a nepříliš srozumitelně. Ve skutečnosti je však racionálním zjednodušením původního postupu, ve kterém se zveličoval vliv variability hodnot dechového objemu a tělesné hmotnosti, ve skutečnosti nepříliš významný ve srovnání s nejistotou odvození referenční koncentrace při použití běžných faktorů nejistoty.

LITERATURA

1. US EPA. Risk Assessment Guidance for Superfund (RAGS). Volume I: human health evaluation manual (part F, supplemental guidance for inhalation risk assessment) [Internet]. Washington, DC: US EPA; 2009 [updated 2009 Jul 10; cited 2011 Jan 5]. Available from: <http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/ragsf/index.htm>.
2. US EPA. Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens (EPA/630/R-03/003F) [Internet]. Washington, DC: US EPA; 2005 [cited 2011 Jan 5]. Available from: http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/childrens_supplement_final.pdf.

Došlo do redakce: 31. 5. 2010

Přijato k tisku: 25. 2. 2011

*MUDr. Bohumil Havel
KHS Pardubického kraje
Územní pracoviště Svitavy
Polní 2*

568 02 Svitavy

E-mail: bohumil.havel@khspsc.cz