

HODNOCENÍ POTENCIÁLNÍ ADITIVITY A INTERAKCÍ VE SMĚSÍCH CHEMICKÝCH LÁTEK V PRACOVNÍM PROSTŘEDÍ

EVALUATION OF THE POTENTIAL ADITIVITY AND INTERACTIONS IN MIXTURES OF CHEMICAL SUBSTANCES IN THE WORKING ATMOSPHERE

ZDENĚK FIALA¹, ADOLF VYSKOČIL², FRANCOIS LEMAY², JAN KREMLÁČEK¹, VLADIMÍR
KRAJÁK³, LENKA BORSKÁ¹, PETER BEDNARČÍK⁴, IVAN KUČERA⁵, ONDŘEJ FIALA⁶,
TOMÁŠ BORSKÝ⁶

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové

²University of Montreal, Medical Faculty, Montreal, Canada

³Zdravotní ústav se sídlem v Hradci Králové, Hradec Králové

⁴Univerzita obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové

⁵Krajská hygienická stanice Královéhradeckého kraje, Hradec Králové

⁶Medtec-VOP spol. s r. o., Hradec Králové

SOUHRN

Expozice směsím látek mohou indukovat biologické interakce, které výrazně ovlivňují výslednou odpověď organismu. Česká verze databáze „miXie“, prezentovaná v této publikaci, zvyšuje spolehlivost odhadu aditivního a interakčního potenciálu dané směsi látek (aditivity, supra-aditivity, infra-aditivity) a může usnadňovat rozhodovací procesy v hygieně práce, průmyslové toxikologii a pracovním lékařství. Strukturu databázové aplikace tvoří celkem 647 HTML dokumentů, shrnujících dostupné hygienicko-toxikologické údaje o každé látce. Údaje zahrnují cílové orgány, účinky na cílové orgány, mechanismy těchto účinků a toxikokinetické charakteristiky. Další součástí aplikace je 32 HTML dokumentů, charakterizujících třídy podobných biologických (toxických) účinků a 209 PDF dokumentů, charakterizujících binární interakce. Spolehlivost výstupů databáze je limitována stávající úrovní našich znalostí o problematice biologických interakcí. Databáze je koncipována jako otevřený systém, umožňující provádění změn podle úrovně aktuálních poznatků.

Klíčová slova: směsi chemických látek, biologické interakce, pracovní expozice, databáze

SUMMARY

Exposure to mixtures of substances can induce biological interactions that significantly affect the final response of the organism. The Czech version of the database „miXie“, presented in this publication, increases the reliability of an estimate of the additive and interaction potential of any mixture of substances (additivity, supra-additivity, infra-additivity), and can facilitate decision-making processes in the field of occupational hygiene, industrial toxicology and occupational medicine. The structure of the database application consists of 647 HTML documents, summarizing the hygienic-toxicological data on each substance. The data include target organs, effects on target organs, mechanisms of adverse effects and toxicokinetic characteristics. Another part for application consists of 32 HTML documents, describing classes of similar biological (toxic) effects and 209 PDF documents describing binary interactions. The reliability of the outputs from the database is limited to the current level of our knowledge on biological interactions. The database is designed as an open system that allows making changes according to the level of current knowledge.

Key words: mixtures of chemical compounds, biological interactions, occupational exposure, database

Úvod

Expozice směsím látek mohou v exponovaném organismu vyvolávat biologické interakce, které výrazně ovlivňují výslednou odpověď organismu (1). Aditivita představuje expoziční situaci, kdy výsledný účinek směsi na daný orgán nebo systém je roven součtu účinků složek

směsi. Synergie (kosynergie) je obecně definována jako situace, kdy výsledný účinek směsi na daný orgán nebo systém je vyšší než součet účinků složek směsi. Zvýšení toxického potenciálu směsi je v tomto případě zapříčiněno vzájemnou indukcí toxického potenciálu všech složek. Potenciace charakterizuje situaci, kdy výsledný účinek směsi na daný orgán nebo systém je vyšší než

součet účinků jednotlivých komponent směsi. Zvýšení toxického potenciálu směsi je přisuzováno pouze některým složkám, zatímco jiné složky mohou být bez účinku. Koalitivita představuje situaci, kdy se toxický účinek objevuje až po smísení složek směsi, přičemž žádná ze složek nevyvolává toxický účinek sama o sobě. Antagonismus prezentuje situaci, kdy konečný účinek směsi je nižší než součet účinků složek. Antagonismus se přitom může projevovat na úrovni receptorové, fyziologické či biochemické. Vedle uvedených interakcí existuje množství případů, kdy složky směsi působí nezávisle a případy, kdy se toxikokinetické interakce mohou objevit i u směsí látek s odlišnými typy účinků. Povaha biologických interakcí a jejich stupeň závisí na koncentracích (dávkách) jednotlivých komponent, na pořadí ve kterém jsou komponenty do směsi přidávány a na časových intervalech mezi přidáváním jednotlivých komponent (2).

Stávající legislativa ochrany veřejného zdraví zohledňuje pouze v omezené míře vliv biologických interakcí složek expoziční směsi na její konečný účinek. Nicméně, renomované světové organizace, odpovědné za identifikaci, regulaci a kontrolu chemických faktorů v pracovním prostředí, důrazně doporučují jejich další výzkum a aplikaci poznatků do praxe. V této souvislosti vydala U.S. Environmental Protection Agency (3) a Agency for Toxic Substance and Disease Registry (4) významné dokumenty, týkající se možností predikce interakcí a jejich kvantifikace. Stávající praxe průmyslové hygieny řeší problematiku interakcí ve směších, v souladu s platnou legislativou, akceptováním aditivity u účinků působících na stejný orgán nebo systém. Tento přístup, jenž nezohledňuje i ostatní formy interakcí, však v sobě skrývá nebezpečí systematického podhodnocování či nadhodnocování skutečného expozičního rizika (5, 6).

Aktuální legislativa České republiky (7) uvádí, že pokud dvě nebo více látek působí na týž orgán nebo systém, předpokládá se, že působí aditivně, pokud nejsou vědecky podložené informace o opaku. Stejný přístup k řešení této problematiky deklaruje i významná světová organizace American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (8), jejíž dokumenty se staly základem pro tvorbu a modifikace expozičních limitů řady rozvinutých průmyslových států. Aplikace tohoto principu a výše uvedených doporučení U. S. EPA a ATSDR však při běžném hodnocení úrovně zdravotních rizik pracovního prostředí přináší řadu obtíží. Důvodem bývá nejčastěji komplikovaná komplexní analýza primárních a sekundárních literárních zdrojů, týkající se informací o cílových orgánech nebo systémech. Profesionální úsudky tak mohou být zatíženy určitou dávkou nejistoty, která snižuje jejich validitu.

Česká verze databáze „miXie“, prezentovaná v této publikaci, zvyšuje spolehlivost odhadu interakčního potenciálu dané směsi látek a může usnadňovat rozhodovací procesy v oblasti hygieny práce, průmyslové toxikologie a pracovního lékařství. Spolehlivost výstupů databáze je limitována stávající úrovní našich znalostí o problematice biologických interakcí.

Metodika

Prezentovaná databáze je českou modifikací kanadské interakční databáze „miXie“, která byla vytvořena

v rámci spolupráce mezi IRSST Montréal, Université de Montréal a Lékařskou fakultou UK v Hradci Králové (9–12).

Analýzy prvního stupně (výsledky analýz sekundárních literárních zdrojů)

Databáze byla konstruována ve dvou fázích jako soubor analýz prvního stupně a soubor analýz druhého stupně. Cílem první fáze, podrobně popsané v předcházejících publikacích (9, 11, 13), bylo vytvoření a zpracování souborů kritických údajů o vybraných průmyslových škodlivinách, uvedených v Nařízení vlády 361/2007 Sb. (7) a doplněných vybranými látkami z dokumentace ACGIH (8). ACGIH definuje limit TLV-TWA (Threshold Limit Value-Time Weighted Average), kterému v české legislativě odpovídá PEL (přípustný expoziční limit), TLV-STEL (Threshold Limit Value-Short-Term Exposure Limit), jehož obdoba není v české legislativě vyjádřena a TLV-C (Threshold Limit Value-Ceiling), kterému odpovídá česká NPK-P (nejvyšší přípustná koncentrace). ACGIH uvádí TLV-C jen pro látky působící akutně, zatímco česká legislativa uvádí NPK-P pro většinu látek. U látek vybraných z dokumentace ACGIH byl jako alternativa limitu PEL použit limit TLV-TWA a jako alternativa limitu NPK-P limit TLV-C. TLV-STEL byl použit jako přibližná alternativa NPK-P pro látky z dokumentace ACGIH, pro které není stanoven TLV-C.

Studované kritické údaje se týkaly cílových orgánů, účinků na cílové orgány, mechanismů účinků a toxikokinetických charakteristik vybraných látek. Zdrojem dat pro konstrukci první fáze byly sekundární literární databáze. Informace byly vybírány pouze z takových studií, které sledovaly reálné expoziční koncentrace. S ohledem na koncentrační variabilitu toxických účinků byly u látek hodnoceny cílové orgány, systémy a účinky u lidí pouze pro expozice do hodnoty NPK-P nebo (pro látky bez NPK-P) do hodnoty pětinasobku (zdůvodnění viz následující odstavec) PEL (8).

Pro látky vybrané z dokumentace ACGIH byly účinky a cílové orgány u lidí hodnoceny pro expozice do hodnoty TLV-C nebo TLV-STEL (na základě epidemiologických studií). U látek, kde byla stanovena pouze TLV-TWA byly účinky a cílové orgány u lidí hodnoceny pro expozice do hodnoty pětinasobku TLV-TWA. Pětinasobek PEL, resp. TLV-TWA byl zvolen na základě deklarace ACGIH, která uvádí, že žádná koncentrační odchylka expoziční hladiny nesmí překročit v jakémkoliv časovém intervalu pětinasobek TLV-TWA (8).

V případech nedostupnosti dat z epidemiologických studií byla použita data z experimentálních studií na zvířatech. V těchto situacích byly účinky a cílové orgány hodnoceny pro koncentrace do hodnoty stonásobku PEL (TLV-TWA) nebo NPK-P (TLV-STEL, TLV-CV). Násobek 100 používá ACGIH pro ty případy, kdy nejsou k dispozici humánní data a limity jsou sestavovány pouze na základě dat z experimentů. Násobek zahrnuje faktor 10 pro extrapolaci z LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) na NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) a faktor 10 pro redukci nejistot vyplývajících z použití různých druhů zvířat (8). Výjimku z tohoto postupu tvořilo hodnocení karcinogenních účinků, neboť experimentální studie často pracují s koncentracemi převyšujícími výše uvedený stonásobek.

Po zkompletování souboru účinků všech hodnocených látek bylo v dalším kroku první fáze provedeno jejich rozdělení do tříd podobných účinků, přičemž všechny účinky na daný orgán nebo systém byly považovány za podobné, bez ohledu na stupeň specifity tohoto účinku. Hlavním důvodem uvedeného postupu byla nejednotná specifikace účinků ve studiích. Soubor všech nalezených účinků vykazoval různý stupeň specifity a zahrnoval jak účinky více obecné, tak i účinky více specifické. V některých případech zahrnovaly účinky obecné několik účinků více specifických. Definice podobnosti účinků v orgánech či systémech musela mít proto takovou šíři, aby databáze byla schopna analyzovat i interakce mezi látkou, pro kterou jsou k dispozici detailní humánní toxikologická data a látkou, pro kterou jsou k dispozici pouze omezená experimentální data, a pro kterou byl pracovní limit stanoven na základě fyzikálně-chemické analogie s látkou jinou (8). Tento přístup má však svá omezení a musí při něm být zohledňován způsob, jakým bylo fyzikálně-chemické porovnání prováděno.

V konečném kroku první fáze byly účinky rozděleny do 32 tříd podobných účinků (tab. 1) a byla vytvořena první elektronická aplikace. Obr. 1 zachycuje algoritmus rozhodovacího procesu analýzy prvního stupně, který určuje, zda u hodnocené směsi dvou či více látek lze očekávat aditivitu účinku/účinků a následně, zda má být pro kvantifikaci rizika expozice použito individuálních limitů nezávislých složek směsi (7), či zda má být proveden níže uvedený výpočet charakterizující směsnou expozici. Hodnota výrazu na levé straně rovnice bývá označována jako „Additive Mixture Formula“ (8) nebo jako „Hazard Index“. Proměnné k_1 až k_n reprezentují naměřené koncentrace jednotlivých látek, PEL_1 až PEL_n jsou stanovené hodnoty PEL jednotlivých látek a $NPK-P_1$ až $NPK-P_n$ jsou stanovené hodnoty NPK-P jednotlivých látek. Součet poměrů naměřených koncentrací k jejich PEL nebo NPK-P nesmí přesahovat číslo 1:

$$\frac{k_1}{PEL_1} + \frac{k_2}{PEL_2} + \dots + \frac{k_n}{PEL_n} \leq 1$$

$$\frac{k_1}{NPK-P_1} + \frac{k_2}{NPK-P_2} + \dots + \frac{k_n}{NPK-P_n} \leq 1$$

Analýzy druhého stupně (výsledky analýz primárních literárních zdrojů)

Cílem druhé fáze (analýzy druhého stupně) byla identifikace dalších možných interakcí ve směsích. Analyzovány byly směsi, které se často vyskytují v pracovním ovzduší, a pro které existují v primárních literárních zdrojích nezbytné hygienicko-toxikologické informace. Získané datové soubory byly inkorporovány do druhé elektronické aplikace. Funkční integrací první a druhé elektronické aplikace pak následně vznikl systém umožňující odhady potenciální aditivity, supra-aditivity (synergie, potenciace, koalitivita) a infra-aditivity (antagonismus, nezávislé účinky) (10).

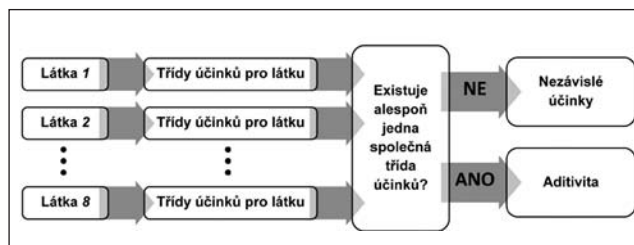
Z důvodu omezeného množství údajů o hygienicko-toxikologické problematice komplexních směsí byly jako základ druhé fáze vzaty dostupné výsledky testování binárních směsí pro různé varianty 647 látek základní databáze. Aktuální informace o binárních směsích byly získány z databází POLTOX (Pollution and Toxicology, Cambridge Scientific Abstracts, International Food Information Service, U.S., National Library of Medicine), MIXTOX (Toxicologic Interaction DataBase, U.S. Environmental Protection Agency), TOXNET (Toxicology Data Network, U.S. National Library of Medicine)

Tab. 1: Třídy podobných toxických účinků (jedna látka může být zařazena do více tříd)

Třída účinků	Název třídy účinků	Počet látek ve třídě
1	Poškození zraku	354
2	Iritace horních cest dýchacích	367
3	Iritace dolních cest dýchacích	155
4	Porucha transportu kyslíku	62
5	Poruchy krevní koagulace	4
6	Leukopenie	7
7	Metabolická acidóza	1
8	Stimulace bazálního metabolismu	2
9	Antityreoidální účinek	4
10	Poškození imunitního systému	1
11	Poškození jater	115
12	Poškození sleziny	1
13	Poškození ledvin	76
14	Gastrointestinální poruchy	4
15	Poškození srdečního systému	25
16	Vazokonstrikce	7
17	Vazodilatace	12
18	Poškození autonomního nervového systému	37
19	Poškození centrálního nervového systému	122
20	Poškození periferního nervového systému	19
21	Ototoxický účinek	1
22	Svalová stimulace	1
23	Poškození kosti	7
24	Zubní fluoróza	10
25	Zubní eroze	2
26	Argyrie	2
27	Poškození kůže	152
28	Poškození mužského pohlavního systému	27
29	Poškození ženského pohlavního systému	6
30	Poškození embryonální a fetální	10
31	Poškození teratogenní	15
32	Rakovina	137

a PUBMED (U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health). Byl vytvořen přehled hygienicko-toxikologických informací o vybraných binárních směsích, kterým mohou být osoby v pracovních podmínkách vystaveny, a pro které existuje alespoň jeden důkaz o existenci reálné expozice. Při sestavování přehledu byla použita následující kritéria a přístupy:

1. Přesná specifikace obou látek použitých v experimentu nebo pozorovaných v pracovním či mimopracovním prostředí.
2. Identifikace látek pomocí registračního čísla CAS.
3. Specifikace odpovídajících PEL/NPK-P (TWA, STEL, CV) z českého právního předpisu (7) v platném znění a ze zdrojů ACGIH (14).



Obr. 1: Algoritmus rozhodovacího procesu analýzy prvního stupně.

4. Ověření reálnosti hodnocených binárních směsí v praxi. Ověřování bylo provedeno s pomocí údajů databází pracovních expozic NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) a NOES (National Occupational Exposure Survey) a na základě informací poskytnutých českou hygienickou službou.
5. Porovnání výsledků získaných z primárních zdrojů s informacemi ze zdrojů sekundárních, reprezentovaných databázemi ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), HSDB (Hazardous Substances Data Bank), ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) a MSDS (Material Safety Data Sheet).

Komentovaný přehled vybraných binárních směsí byl inkorporován, včetně odpovídajících toxikologických informací a literárních referencí, do druhé elektronické aplikace. S ohledem na koncentrační variabilitu toxických účinků byly v této databázi hodnoceny pouze interakce pozorované (popisované) při reálných expozičních koncentracích (viz výše, bod 4). Jako maximální reálné koncentrace u lidí byly brány expozice do hodnoty NPK-P nebo (pro látky bez NPK-P) do hodnoty pětinasobku PEL (14). Pro látky vybrané z dokumentace ACGIH byly interakce hodnoceny pouze pro expozice do hodnoty TLV-C nebo TLV-STEL. U látek, kde byla stanovena pouze TLV-TWA byly účinky a cílové orgány u lidí hodnoceny pro expozice do hodnoty pětinasobku TLV-TWA (14).

V případech nedostupnosti dat z epidemiologických studií byla použita data z experimentálních studií na zvířatech. V těchto situacích byly interakce hodnoceny pro expozice do hodnoty stonásobku PEL (TLV-TWA) nebo NPK-P (TLV-STEL, TLV-CV). Násobek 100 používá ACGIH pro ty případy, kdy nejsou k dispozici humánní data a limity jsou sestavovány pouze na základě dat z experimentů. (14). Výjimkou z tohoto pravidla (maximálně stonásobku) byly případy hodnocení karcinogenních účinků, neboť odpovídající experimenty pracují velmi často s koncentracemi stonásobek převyšujícími.

Výsledky a diskuse

Struktura databáze

Strukturu databáze tvoří celkem 647 HTML dokumentů shrnujících dostupné toxikologické údaje o každé vybrané látce (cílové orgány, účinky na cílové orgány, mechanismy účinků a toxikokinetické charakteristiky). Dalšími součástmi je 32 HTML dokumentů charakterizujících třídy podobných biologických (toxických) účinků (včetně seznamu účinků a seznamu látek zařazených do této třídy) a 209 PDF dokumentů souvisejících s charakterizací hodnocených binárních interakcí.

Vlastní aplikace byla naprogramována v jazyce „JavaScript“, informační management zajišťuje program Microsoft Access 2000. Data jsou vkládána prostřednictvím programu CSharp (Microsoft Visual Studio. NET2003). Oba uvedené programy jsou generátorem HTML a PDF dokumentů (10).

Analýza prvního stupně je prováděna pomocí booleovských výpočtů, kde každá látka je chápána jako soubor tříd podobných účinků. Analýza druhého stupně je prováděna pomocí vyhledávacích tabulek binárních interakcí. Formálně je aplikace rozdělena do dvou oblastí. První z nich obsahuje vstupní (operační) panel s ovládacími komponentami pro zadávání uživatelských dat. Obsahuje seznam pro výběr látek, odpovídající expoziční limity a vstupní pole pro zadávání hodnoty expozice. Druhá oblast nabízí řadu příkazů a odkazů, z nichž nejdůležitější příkaz (označený Σ) slouží ke spuštění procesu hodnocení a zobrazení výsledků (obr. 2).

Po aplikaci výše uvedených kritérií druhé fáze (viz část Metodika) bylo z původního souboru hygienicko-toxikologických dat vybráno celkem 675 experimentů s 209 případy binárních směsí obsahujících celkem 114 látek (několik studií uvádělo výsledky pro více než jednu kombinaci látek). U 24 směsí byla následně potvrzena supra-aditivita (synergie, potenciace a koaktivita) (tab. 2), u tří směsí infra-aditivita (antagonismus) a u dvou směsí aditivita (tab. 3). U ostatních směsí nebylo možno provést konečné zhodnocení z důvodu nízkého počtu hygienicko-toxikologických údajů. Celkem u 97 binárních směsí bylo hodnocení založeno na výsledcích pouze jediného experimentu, opačný extrém představovalo vyhodnocení binární interakce oxid dusičitý a ozon, který popsalo celkem 37 experimentů.

Funkce databáze

Pro hodnocenou směs lze pomocí databáze (a) identifikovat kombinace látek, u kterých je možné předpokládat aditivitu, a pro které je možné vypočítat součet poměrů naměřených koncentrací k jejich PEL nebo NPK-P a (b) identifikovat dvojice látek, u kterých je možné předpokládat supra-aditivitu či infra-aditivitu. Panel s komponentami pro zadávání uživatelských dat (obr. 2) obsahuje celkem 8 řádků pro zadávání jednotlivých složek směsi (L1–L8). Každý řádek obsahuje okénko dvou seznamů s možností volby (Látka a Expoziční limit) a okénko pro zadávání aktuálních vstupních dat (Expozice). Z prvního seznamu uživatel vybírá látky přítomné v hodnocené směsi (647 látek z Nařízení vlády č. 361/2007 Sb. a z dokumentace ACGIH). Po zvolení látky se aktivuje druhé okénko s možností volby regulačního limitu PEL, NPK-P (či jejich analogie TLV-TWA, TLV-STEL, TLV-CV, blíže viz metodika). ACGIH akceptuje kombinaci regulačních limitů pro výpočet R_m (součet poměrů naměřených koncentrací k jejich odpovídajícím regulačním limitům), zatímco Nařízení vlády č. 361/2007 Sb. připouští tuto možnost pouze pro PEL a NPK-P. Do třetího okénka musí být zadána naměřená hodnota expozice odpovídající typu vybraného regulačního limitu. Po zadání příkazu „ Σ “ provede program zhodnocení kombinací těch účinků látek ve směsi, pro které může být uvažována aditivita, a pro každou odpovídající kombinaci vypočte hodnotu podílu naměřené expozice a odpovídajícího regulačního limitu (Analýza prvního stupně). Hyper-

#	Látka	Expoziční Limit (EL)	Expozice (E)	E / EL
L1	Toluen	PEL : 200 mg/m ³	120	60%
L2	Xylen (všechny izomery)	PEL : 200 mg/m ³	90	45%
L3	Styren (monomer)	PEL : 100 mg/m ³	40	40%

Σ Kritéria pro vyhledávání

Analýza prvního stupně; výsledky analýzy sekundárních literárních zdrojů

1 nalezená kombinace

1

Σ [L1 [60%] • L2 [45%] • L3 [40%]]

≈ [T1 T2 T19]

≈ 145%

L1 : Toluen
Zdroj EL : CZ 361/2007
EL = 200 mg/m³ (PEL)
Hodnota expozice = 120 mg/m³ (PEL)

L2 : Xylen (všechny izomery)
Zdroj EL : CZ 361/2007
EL = 200 mg/m³ (PEL)
Hodnota expozice = 90 mg/m³ (PEL)

L3 : Styren (monomer)
Zdroj EL : CZ 361/2007
EL = 100 mg/m³ (PEL)
Hodnota expozice = 40 mg/m³ (PEL)

T1 = POŠKOZENÍ ZRAKU
T2 = IRITACE HORNÍCH CEST DÝCHACÍCH
T19 = POŠKOZENÍ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Přehled účinků jednotlivých látek v toxikologických třídách

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15	T16	T17	T18	T19	T20	T21	T22	T23	T24	T25	T26	T27	T28	T29	T30	T31	T32
L1	X	X																	X												X	
L2	X	X																	X													
L3	X	X	X																X	X												X
	3	3	1																3	1										1		1

Analýza druhého stupně; výsledky analýzy primárních literárních zdrojů

Binární směs

Toluen

Xylen (všechny izomery)

Interakce

Supraaditivita

Analýza

Byly nalezeny čtyři studie (z toho dvě na lidech), které prokázaly inhibici metabolismu xylenů i toluenu při simultánní expozici. Jedna studie, která byla provedena na dvou druzích zvířat, prokázala kosynergii účinků na centrální nervový systém.

Závěr

Na základě dostupných dat doporučujeme pro tato rozpouštědla vzít v úvahu vzájemný interakční účinek (inhibici metabolismu)

Viz dokumentace

Binární směs

Styren (monomer)

Toluen

Interakce

Než rozhodnout

Analýza

Byly nalezeny 3 studie na zvířatech s i.p. a inhalační aplikací. Výsledky nedovolují závěry ohledně dopadu možných interakcí.

Závěr

V souladu se správným vědeckým přístupem bude pro potvrzení této interakce zapotřebí ještě dalších studií. Prozatím doporučujeme vzít v úvahu výsledek první databázové analýzy.

Viz dokumentace

Obr. 2: Operační panel databáze (příklad hodnocení směsí par organických látek).

Tab. 2: Binární směsi se supra-aditivitou účinků (synergie, potenciace, koalitivita)

První složka směsi	Druhá složka směsi
Aspirin (kyselina acetylsalicylová)	Etanol
Etanol	Hliník, rozpustné soli (jako hliník)
Etanol	Sírouhlík
Etanol	Měď (prach, dýmy)
Etanol	Dimetylformamid
Etanol	Xylen (všechny izomery)
Arzen, kov a anorganické sloučeniny (jako arzen), vyjma arzenovodíku	Kadmium, kov a sloučeniny (jako kadmium)
Arzen, kov a anorganické sloučeniny (jako arzen), vyjma arzenovodíku	Selen a sloučeniny (jako selen)
Oxid dusičitý	Ozon
Carbaryl	Malation
Oxid uhličitý	Oxid uhelnatý
Oxid uhelnatý	Nikotin
Chromu (III) sloučeniny (jako chrom)	Kobalt a jeho anorganické sloučeniny (jako kobalt)
Chromu (VI) sloučeniny, nerozpustné ve vodě (jako chrom)	Ozon
Disulfiram	Warfarin
EPN	Malation
Mangan, prach a sloučeniny (jako mangan)	Rtuť a sloučeniny vyjma alkylsloučenin a arylsloučenin (jako rtuť)
Mangan, prach a sloučeniny (jako mangan)	Metylizobutylketon
Mangan, prach a sloučeniny (jako mangan)	Olovo a anorganické sloučeniny olova (jako olovo)
Rtuť ve všech formách vyjma alkylsloučenin (jako rtuť)	Selen a jeho sloučeniny (jako selen)
Metyletylketon (MEK, 2-butanon)	Xylen (všechny izomery)
Nikl, rozpustné sloučeniny (jako nikl), s výjimkou nikltetrakarbonylu	Oxid vanadičný, prach a dýmy (jako oxid vanadičný)
Nikl, rozpustné sloučeniny (jako nikl), s výjimkou nikltetrakarbonylu	Ytrium, kov a sloučeniny (jako ytrium)
Toluen	Xylen (všechny izomery)

textové odkazy zajišťují přístup k definicím tříd podobných účinků (T_1 – T_{32}), seznamům látek pro každou třídu a k toxikologickým charakteristikám všech zadaných látek (L_1 – L_9). V případě, že pro jakoukoliv dvojici látek z hodnocené směsi existuje záznam v databázi binárních interakcí, zobrazí program informace o typu interakcí (supra-aditivita, infra-aditivita), stručnou analýzu stavu a závěr zhodnocení relevantních primárních literárních dat (Analýza druhého stupně). Hypertextový odkaz zajišťuje přístup k odpovídající dokumentaci (charakteristikám hodnocených experimentů).

Tab. 3: Binární směsi s aditivitou a infra-aditivitou účinků (antagonismus)

První složka směsi	Druhá složka směsi
Infra-aditivita	
Etanol	Metanol
Kadmium, kov a sloučeniny (jako kadmium)	Selen a sloučeniny (jako selen)
Chromu (VI) sloučeniny, rozpustné ve vodě (jako chrom)	Ozon
Aditivita	
Kadmium, kov a sloučeniny (jako kadmium)	Olovo a anorganické sloučeniny olova (jako olovo)
Rtuť a sloučeniny vyjma alkylsloučenin a arylsloučenin (jako rtuť)	Selen a jeho sloučeniny (jako selen)

U výsledků analýzy druhého stupně bychom mohli teoreticky očekávat vyšší úroveň spolehlivosti odhadu, neboť tyto výsledky se opírají o prokázanou toxicitu binárních směsí. Výsledky analýzy prvního stupně jsou odvozovány na základě dat týkajících se toxicity jednotlivých látek. Bohužel však, pro většinu binárních směsí nebyl v primárních literárních zdrojích nalezen dostatek adekvátních toxikologických údajů. Navíc, u většiny dvojic není zcela jasný mechanismus společného kritického účinku. S ohledem na uvedené skutečnosti je třeba výsledky analýz druhého stupně považovat zatím za nástroj spíše podpůrného charakteru.

Je zřejmé, že zájem hygienicko-toxikologické komunity o problematiku interakcí je věcí poměrně novou a postrádá dostatečné literární zázemí. V důsledku této skutečnosti akceptovala řada organizací obecný přístup k hodnocení potenciální aditivity směsí na základě kompilace informací získaných ze studií účinků jednotlivých látek. V případě absence literárních informací o účincích konkrétní směsi (analýza 2. stupně) doporučujeme proto akceptovat v programu „miXie“ výsledky analýzy prvního stupně jako výchozí hypotézu o existenci aditivity (pakliže neexistují důkazy o opaku).

Příklady výstupů hodnocení směsí látek

První příklad, zachycený na obr. 2, hodnotí expozici směsí toluenu, xylenů (směs všech izomerů) a styrenu o hypotetických koncentracích 120, 90 a 40 mg/m³. Z výsledků analýzy prvního stupně vyplývá, že biologické účinky látek v dané směsi (celkem 8 účinků) lze zařadit do tří společných tříd podobných účinků: třída T_1 (poškození zraku), třída T_2 (iritace horních cest dýchacích) a třída T_{19} (poškození centrálního nervového systému). Lze tedy předpokládat, že účinky látek hodnocené směsi působí na tytéž orgány a systémy. Hodnota součtu podílů naměřených hladin expozice a odpovídajících limitů (145 %) naznačuje reálnou možnost překročení hygienických limitů PEL dané směsi. Výsledky analýzy druhého stupně indikují supra-aditivní účinky binární směsi toluen a xylene (směs všech izomerů) v oblasti inhibice metabolismu.

Druhý příklad popisuje obecně expozici směsí par rtuti, trichloretylenu a tetrachloretylenu. Z výsledků analýzy prvního stupně vyplývá, že všechny biologické

účinky látek v dané směsi (celkem 10 účinků) lze zařadit do 9 tříd podobných účinků (tab. 4). Jedná se o poškození zraku (T_1), iritaci horních cest dýchacích (T_2), poškození jater (T_{11}), poškození ledvin (T_{13}), poškození CNS (T_{19}), poškození periferního nervového systému (T_{20}), poškození mužského reprodukčního systému (T_{28}), poškození ženského reprodukčního systému (T_{29}) a rakovinu (T_{32}). Z analýzy vyplývá, že nejvíce ohroženými systémy jsou ledviny a CNS, na které působí všechny tři látky. Je pravděpodobné, že mechanismus toxického účinku rtuti na nervový systém a na ledviny bude jiný, než mechanismy toxických účinků trichlorethylenu a tetrachlorethylenu. Nicméně, při společném působení par rtuti a obou rozpouštědel lze očekávat zvýšené riziko klinicky závažného poškození obou těchto systémů a rizikovost expozice je nutno posuzovat podle hodnoty součtu podílů naměřených hladin expozice a odpovídajících limitů.

Závěr

Prezentovaná databáze umožňuje získat informace o existenci potenciální aditivity a interakcí v konkrétních směsích škodlivin vyskytujících se v pracovním prostředí. Zjednodušuje a usnadňuje rozhodování pracovníků oborů hygieny práce, průmyslové toxikologie a pracovního lékařství. V žádném případě však nemůže nahrazovat komplexní profesionální hodnocení expozičního scénáře. Autorský kolektiv uvítá případné komentáře, které pomohou dále zlepšovat efektivitu prezentovaného systému. Po oponentním řízení bude databáze přístupná na internetových stránkách Ústavu hygieny a preventivního lékařství Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Poděkování

Databáze „miXie“ je českou aplikací kanadského interakčního modelu a byla vytvořena v rámci spolupráce mezi IR.SST Montréal, Université de Montréal, Lékařskou fakultou UK v Hradci Králové a firmou Medtec-VOP, spol. s r. o., Hradec Králové. Finančně byly práce podpořeny výzkumným projektem INTERCHEM/OVMEDTEC20093.

LITERATURA

1. Feron VJ, Cassee FR, Groten JP, van Vliet PW, van Zorge JA. International issues on human health effects of exposure to chemical mixtures. *Environ Health Perspect.* 2002 Dec;110 Suppl 6:893-9.
2. Mumtaz M, editor. Principles and practice of mixtures toxicology. 1st ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2010.
3. U.S. Environmental Protection Agency (US EPA). Supplementary guidance for conducting health risk assessment of chemical mixtures: risk assessment forum technical panel. EPA/630/R-00/002. Washington, D.C.: US EPA; 2000.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Guidance manual for the assessment of joint toxic action of chemical mixtures. Atlanta: ATSDR; 2004.
5. Proctor NH, Hughes JP, Hathaway GJ, et al. Proctor and Hughes' chemical hazards of the workplace. 3rd ed. New York: Van Nostrand Reinhold; 1991.
6. Yang RSH, editor. Toxicology of chemical mixtures case studies, mechanisms, and novel approaches. San Diego: Academic Press; 1994.
7. Nařízení vlády č. 361/2007 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví při práci. Sbírka zákonů ČR. 2007;částka 111:5086-236.
8. American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs and other occupational exposure values [CD ROM]. Cincinnati: ACGIH; 2006.

Tab. 4: Třídy podobných toxických účinků směsi par rtuti, trichloethylenu a tetrachlorethylenu

Látka	Biologické účinky	Zařazení biologických účinků do tříd podobných účinků (číslo třídy)	Společné třídy podobných účinků
Rtuť (páry)	Poškození CNS; Poškození ledvin; Poškození periferního nervového systému; Poškození reprodukčního systému samců; Poškození reprodukčního systému samic (s výjimkou účinků teratogenních a poruch embryonálních a fetálních);	Poškození ledvin (T_{13}) Poškození CNS (T_{19}) Poškození periferního nervového systému (T_{20}) Poškození mužského reprodukčního systému (T_{28}) Poškození ženského reprodukčního systému (T_{29})	Poškození ledvin (T_{13}) + Poškození CNS (T_{19})
Trichloetylen (páry)	Poškození CNS; Poškození jater; Poškození ledvin; Rakovina;	Poškození jater (T_{11}) Poškození ledvin (T_{13}) Poškození CNS (T_{19}) Rakovina (T_{32})	
Tetrachloretylen (páry)	Deprese CNS; Iritace horních cest dýchacích; Iritace oka; Poškození CNS; Poškození jater; Poškození ledvin; Rakovina;	Poškození zraku (T_1) Iritace horních cest dýchacích (T_2) Poškození jater (T_{11}) Poškození ledvin (T_{13}) Poškození CNS (T_{19}) Rakovina (T_{32})	

9. Vyskočil A, Drolet D, Viau C, Brodeur J, Tardif R, Gérin M, et al. Database for the toxicological evaluation of mixtures in occupational atmospheres. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2004 Dec;18(3):235-42.
10. Vyskočil A, Drolet D, Viau C, Lemay F, Lapointe G, Tardif R, et al. A web tool for the identification of potential interactive effects of chemical mixtures. *J Occup Environ Hyg*. 2007 Apr;4(4):281-7.
11. Fiala Z, Vyskočil A, Lemay F, Kremláček J, Borská L, Drolet D, et al. Health risk evaluation of exposure to mixtures of chemicals in occupational air. *Chem Listy*. 2007;101(14):S94-6.
12. Fiala Z, Vyskočil A, Drolet D, Fiala O, Kremláček J. Hodnocení aditivity ve směsích chemických látek. In: Jurkovičová J, Štefániková Z, editors. *Životné podmienky a zdravie: zborník vedeckých prác*. Bratislava: Úrad verejného zdravotníctva SR; 2011. p. 257-66.
13. Fiala Z, a kol. *Zdravotní rizika pracovních expozic směsím látek*. 1. vyd. Brno: MSD; 2008.
14. American Conference of Governmental and Industrial Hygienists (ACGIH). *Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices*. 7th ed. 2010 Supplement. Cincinnati: ACGIH; 2010.

Došlo do redakce: 31. 10. 2011

Přijato k tisku: 9. 1. 2012

*Prof. Ing. Zdeněk Fiala, CSc.
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové
E-mail: fiala@lfhk.cuni.cz*