

TOXIKOLOGIE

(2007)

ZÁKLADNÍ POJMY

Toxikologie - vědní obor, který se zabývá studiem nepříznivých účinků chemických látek a přípravků (dále jen „CHLP“) na živé organizmy a ekosystémy, prevencí, diagnostikou a terapií poškození zdraví způsobených chemickými škodlivinami.

- *Obecná toxikologie*
- *Experimentální toxikologie*
- *Ekotoxikologie*
- *Speciální toxikologie*
- *Průmyslová toxikologie*
- *Genetická, klinická, veterinární, vojenská, ... toxikologie*

Chemická škodlivina (noxa) - látka schopná způsobit poškození zdraví, tj. vyvolat onemocnění nebo odchylku od normálního stavu organismu, které se mohou projevit v průběhu styku se škodlivinou, nebo následně, v pozdějších obdobích života, popřípadě až u potomstva.

Chemické látky - chemické prvky a jejich sloučeniny v přírodním stavu nebo získané výrobním postupem, včetně případných přísad nezbytných pro uchování jejich stability a jakýchkoli nečistot vznikajících ve výrobním procesu, s výjimkou rozpouštědel, která mohou být z látek odstraněna bez změny jejich složení nebo ovlivnění jejich stability.

Chemické přípravky – směsi nebo roztoky složené ze dvou nebo více chemických látek.

Účinek - projev interakce látky s organizmem, biologická změna vyvolaná nebo související s působením škodliviny.

Rozlišují se účinky místní, celkové a pozdní.

Odpověď – podíl populace organismů, u kterého se projeví sledovaný účinek (udává se např. v %).

Expozice - vystavení organismu působení látky, kontakt a vstup škodliviny do organismu.

Doba latence - časový interval mezi expozicí a projevy působení.

Dávka - množství škodliviny, které je podáno nebo pronikne do organismu; udává se většinou v jednotkách hmotnosti látky na kilogram tělesné hmotnosti (např. v $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), v případě opakované expozice se uvádí denní dávka (v $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}$).

Nebezpečnost škodliviny - potenciální schopnost vyvolat poškození zdraví v závislosti na jejích vlastnostech.

Nebezpečnost CHLP je tím větší, čím je

– účinná dávka menší

– menší rozdíl mezi neúčinnou a účinnou dávkou (větší strmost závislosti účinku na dávce)

– delší doba latence

– účinek závažnější a obtížněji léčitelný

– méně zřetelné varované působení (zápach, dráždění)

– ...

Žádná látka není zdraví zcela neškodná, ale mezi jejich nebezpečností jsou velmi významné rozdíly.

Není žádný zásadní rozdíl mezi xenobiotiky a „přírodními“ látkami, obojí mohou být málo i velmi nebezpečné.

Nebezpečné chemické látky a přípravky ve smyslu právních předpisů - CHLP, které mají jednu nebo více z 15 nebezpečných vlastností definovaných jednotnými předpisy ES (směrnice Rady 67/548/EHS, u nás zákonem č. 356/2003 Sb.).

Klasifikace - postup zjišťování nebezpečných vlastností CHLP, hodnocení zjištěných vlastností a následné zařazení CHLP do jednotlivých skupin nebezpečnosti.

Označování nebezpečných CHLP - v ES jsou povinně a jednotně používány:

- ***obrazové výstražné symboly (piktogramy)***
- ***R-věty (risk phrases) - standardní věty charakterizující specifickou rizikovost CHLP***
- ***S-věty (safety phrases) - standardní stručné pokyny pro nejvýznamnější opatření k ochraně před nebezpečnými vlastnostmi CHLP při zacházení***

Riziko - pravděpodobnost, že se v důsledku expozice látky projeví poškození zdraví.

Je tím vyšší, čím je nebezpečnost látky větší a čím méně bezpečný je způsob zacházení s ní (tj. čím je možná expozice vyšší).

Hodnocení rizika pro zdraví - postup sestávající ze 4 základních kroků:

- identifikace nebezpečnosti škodliviny,
- určení vztahu mezi dávkou a účinky,
- stanovení nebo odhad expozice,
- charakterizace rizika (tj. určení pravděpodobnosti, s jakou může expozice vést k poškození zdraví).

**NEBEZPEČNÉ VLASTNOSTI
CHEMICKÝCH LÁTEK
A PŘÍPRAVKŮ**

ÚČINKY LÁTEK A PŘÍPRAVKŮ

- **místní**
 - **žíravé**
 - **dráždivé**
- **celkové**
 - **vysoce toxické**
 - **toxické**
 - **zdraví škodlivé**
- **senzibilizující**
- **specifické pozdními**
 - **karcinogenní**
 - **mutagenní**
 - **toxické pro reprodukci**

LÁTKY A PŘÍPRAVKY S MÍSTNÍMI ÚČINKY

Místní (lokální) účinky - pozorovatelné změny až poškození v místě přímého kontaktu škodliviny s organizmem (kůže, sliznice trávicího nebo dýchacího ústrojí, spojivek, rohovky apod.).

Účinek může být různě závažný, od reverzibilního (překrvení, otok, zánět), po ireverzibilní nekrózu z poleptání (koroze).

Místní účinky CHLP se zkouší kožními a očními testy na králících; hodnotí se závažnost poškození na místě aplikace podle definované stupnice.

CHLP ŽÍRAVÉ

Žíravé jsou CHLP, které mohou zničit živé tkáně při styku s nimi.

Jedná se o CHLP, které v kožním testu na králících způsobí rozrušení kůže v celé vrstvě.

Bez testování se jako žíravé klasifikují CHLP s hodnotou pH 2 a nižší, nebo 11,5 a vyšší a organické hydroperoxydy.

Označení žíravých CHLP



žíravý

R 34 Způsobuje poleptání

R 35 Způsobuje těžké poleptání

Jako žíravé jsou klasifikovány např.

- **kyseliny (sírová, dusičná, halogenovodíkové, mravenčí, octová, máselná, valerová, heptanová)**
- **anhydridy kyselin (oxid sírový, siřičitý, dusičitý, chromový, acetanhydrid)**
- **halogenidy kyselin (chlorid fosforitý a fosforečný, bromid fosforitý, fosgen, acetylchlorid)**
- **zásady (hydroxid sodný, draselný, alkoholáty, amoniak, butylamin, diethylamin, triethylamin, cyklohexylamin, benzylamin, piperazin, morfolin)**
- **některé silně kyselé nebo zásaditě reagující soli (chlorid hlinitý, zinečnatý, cíničitý, titaničitý, sulfid sodný a draselný)**
- **silná oxidační činidla (fluor, brom, chlornany, dichromany, dusičnan stříbrný, organické hydroperoxydy, kyselina peroctová)**
- **fenoly (fenol, kresoly, xylenoly)**
- **aldehydy (formaldehyd, akrylaldehyd, glutaraldehyd)**
- **některé další látky (bílý fosfor, lithium, sodík, draslík, allyljodid, reaktivní organokovové sloučeniny aj.)**

CHLP DRÁŽDIVÉ

Dráždivé jsou CHLP, které mohou při okamžitém, dlouhodobém nebo opakovaném styku s kůží nebo sliznicí vyvolat zánět a nemají žíravé účinky.

Takto se klasifikují CHLP,

- které při kožním testu vyvolávají na kůži zánětlivé změny,*
- které při očním testu působí závažné poškození oka (hodnotí se stupeň a přetrvávání zakalení rohovky, poškození duhovky, zarudnutí a otok spojivek),*
- u kterých jsou z praxe známé výše uvedené účinky na člověka.*

Označení dráždivých CHLP



dráždivý

R 36 Dráždí oči

R 37 Dráždí dýchací cesty

R 38 Dráždí kůži

R 41 Nebezpečí vážného poškození očí

LÁTKY A PŘÍPRAVKY S CELKOVÝMI ÚČINKY

Jedná se o CHLP, které po vstřebání do krve vyvolávají otravy (intoxikace).

- *Akutní otrava - důsledek jednorázové nebo krátkodobé (např. jednodenní) expozice, zpravidla se zřetelnými projevy.*
- *Chronická otrava - vzniká následkem dlouhodobé expozice (měsíce, roky) malým dávkám škodliviny, které by jednorázově nebo krátkodobě žádné poškození nezpůsobily; projevy takové otravy nemusí být zpočátku zřetelné.*
- *Subchronická otrava - následek několikrát opakované expozice nebo expozice trvající omezenou dobu (např. několik dnů, tj. expozice ani akutní ani chronická).*

Pokud se látky vyznačují specifickým působením, nazývají se často škodliviny se systémovou toxicitou; podle cílových orgánů nebo systémů se pak označují např. jako:

- neurotoxické*
- hepatotoxické*
- nefrotoxické*
- hematotoxické*

Toxicita CHLP se zkouší na laboratorních zvířatech.

Testy akutní toxicity – cílem je zejména určit střední smrtné (letální) dávky, LD₅₀, nebo koncentrace, LC₅₀.

- LD₅₀ - dávka, která při jednorázové aplikaci ústy nebo na kůži způsobí úhyn 50% pokusných zvířat během definovaného období následného pozorování; udává se v miligramech na kilogram tělesné hmotnosti.***
- LC₅₀ - koncentrace škodliviny, která po 4hodinové inhalaci způsobí úhyn 50% pokusných zvířat během stanovené doby následného pozorování; udává se nejčastěji v miligramech škodliviny na litr nebo metr krychlový vzduchu, případně v ppm.***

Akutní toxicita orální

- *„klasická“ metoda stanovení LD_{50}*
- *metoda fixní dávky (5, 50, 300 a 2000 $mg.kg^{-1}$) (metoda nevyžaduje uhynutí zvířat)*
- *metoda stanovení třídy akutní toxicity (5, 50, 300 a 2000 $mg.kg^{-1}$) (ve srovnání s metodou stanovení LD_{50} vyžaduje o cca 70 % méně zvířat)*

Akutní toxicita dermální - stanovení LD_{50}

Akutní toxicita inhalační - stanovení LC_{50} (expozice 4 hodiny)

Preferují se metody, které využívají co nejmenší počty zvířat a minimalizují jejich utrpení.

Alternativní testy jsou vyvíjeny a zaváděny s perspektivou vytvoření GHS

- GHS - globálně harmonizovaný systém chemických látek a směsí*
- společný projekt OECD, výboru OSN pro přepravu nebezpečného zboží a Mezinárodní organizace práce*
- koordinuje Meziorganizační program pro řádné nakládání s chemikáliemi*

Testy s opakovanou expozicí – stanovují se dávky, které nezpůsobí žádný nepříznivý účinek (NOAEL) a dávky, které vyvolávají závažné, avšak ne smrtící účinky.

- ***subakutní testy (28denní)***
- ***subchronické testy (90denní)***
- ***chronické testy (18 nebo 24 měsíců, modelují celoživotní expozici)***
- ***NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) – nejvyšší dávka, která za celou dobu podávání nezpůsobila pokusným zvířatům žádné nepříznivé účinky; udává se v $\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$***
- ***LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) – nejnižší dávka, při které již byl zjištěn nepříznivý účinek; udává se v $\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$***

CHLP VYSOCE TOXICKÉ

Vysoce toxické jsou CHLP, které při vdechnutí, požití nebo při průniku kůží ve velmi malých množstvích způsobují smrt nebo akutní nebo chronické poškození zdraví.

Takto jsou klasifikovány CHLP s vysokou akutní toxicitou:

- s velmi nízkou hodnotou LD_{50} nebo LC_{50} (např. LD_{50} při podání ústy $\leq 25 \text{ mg.kg}^{-1}$), nebo*
- schopné vyvolat již při jediné velmi nízké dávce (např. při podání ústy $\leq 25 \text{ mg.kg}^{-1}$) závažné nevratné poškození.*

Takto klasifikované CHLP již v dávce menší než 1 gram mohou způsobit smrt nebo velmi závažné nevratné poškození zdraví dospělého člověka.

Označení vysoce toxických CHLP



**vysoce
toxický**

R 26 Vysoce toxický při vdechování

R 27 Vysoce toxický při styku s kůží

R 28 Vysoce toxický při požití

R 39 Nebezpečí velmi vážných nevratných účinků

Příklady vysoce toxických látek:

- beryllium, thallium, uran a jejich sloučeniny**
- většina sloučenin rtuti, řada sloučenin arsenu, kadmia**
- fluor, fluorovodík, kyselina fluorovodíková (od 7 %), brom**
- sulfan, oxid dusičitý a chloričitý, fosgen**
- fluorid, chlorid a bromid boritý**
- kyanovodík a kyanidy**
- azid sodný**
- bílý (žlutý) fosfor, fosfan a některé fosfidy, chlorid fosforitý a fosforečný**
- seleničitan sodný**
- dichromany, chroman sodný, oxid chromový**
- oxid osmičelý**

- některé organické sloučeniny rtuti, cínu a olova
- bis(chlormethyl)ether, bis(2-chlorethyl)ether
- dinitrobenzeny, dinitrokresol, dinitroanilin, trinitrobenzen
- 4-methoxyanilin
- N-nitrosodimethylamin
- akrylaldehyd, chlorethanal
- kyselina fluorooctová a její ve vodě rozpustné soli
- methyl-chlorformiát, ethyl-chlorformiát
- některé isokyanáty
- dimethyl-sulfát, některé estery kyseliny dusičné používané jako výbušniny
- řada účinných látek organofosforových a karbamátových insekticidů i jiných pesticidních přípravků
- řada alkaloidů a jejich solí

CHLP TOXICKÉ

Toxické jsou CHLP, které při vdechnutí, požití nebo při průniku kůží v malých množstvích způsobují smrt nebo akutní nebo chronické poškození zdraví.

Takto jsou klasifikovány CHLP

- *s nízkou hodnotou LD_{50} nebo LC_{50} (např. LD_{50} při podání ústy $\leq 200 \text{ mg.kg}^{-1}$ ale $> 25 \text{ mg.kg}^{-1}$),*
- *schopné vyvolat již při jediné nízké dávce (např. při podání ústy $\leq 200 \text{ mg.kg}^{-1}$) závažné nevratné poškození,*
- *vyvolávající závažné poškození při opakovaných velmi nízkých dávkách (řádově v jednotkách mg.kg^{-1}).*

Jediná dávka takto klasifikovaných CHLP řádově v jednotkách gramů může vyvolat velmi těžkou až smrtelnou otravu dospělého člověka.

Označení toxických CHLP



toxický

R 23 Toxický při vdechování

R 24 Toxický při styku s kůží

R 25 Toxický při požití

R 39 Nebezpečí velmi vážných nevratných účinků

R 48 Při dlouhodobé expozici nebezpečí vážného poškození zdraví

Příklady látek klasifikovaných jako toxické:

- rtuť**
- oxid uhelnatý, siřičitý, vanadičný**
- chlorid barnatý**
- některé sloučeniny kadmia, olova**
- arsen, selen a některé jejich sloučeniny**
- amoniak (kapalný nebo plynný), hydrazin, dusitan sodný a draselný**
- sirouhlík, polysulfid sodný**
- chlor, chlorovodík**
- fluoridy, fluorokřemičitany a fluorohlinitany**
- tetrachloroplatnatany a hexachloroplatičitany**

- **benzen**
- **brommethan, jodmethan, bromoform, tetrachlormethan, benzylchlorid, chlor-, brom- a jodoctová kyselina**
- **methanol, allylalkohol**
- **fenol, kresoly, xylenoly, chlorovaé fenoly**
- **ethylenoxid**
- **formaldehyd, 2-furaldehyd, hexan-2-on**
- **nitrobenzen, nitrotolueny, dinitrotolueny, trinitrotoluen a mnoho dalších aromatických nitrosloučenin**
- **allylamin, piperidin, anilin, toluidiny, chlor-, dichlor- a trichloraniliny, nitroaniliny, fenylendiaminy a mnoho dalších aromatických aminů, fenylhydrazin**
- **akrylamid**
- **akrylonitril, methakrylonitril, butannitril, oxalonitril, malononitril**
- **řada účinných látek pesticidních přípravků**

CHLP ZDRAVÍ ŠKODLIVÉ

Zdraví škodlivé jsou CHLP, které při vdechnutí, požití nebo při průniku kůží mohou způsobit smrt nebo akutní nebo chronické poškození zdraví.

Takto jsou klasifikovány např. CHLP

- s hodnotou LD_{50} při podání ústy $\leq 2000 \text{ mg.kg}^{-1}$ ale $> 200 \text{ mg.kg}^{-1}$,*
- schopné vyvolat již při jediné dávce ve výše uvedeném rozmezí závažné nevratné poškození,*
- které mohou v důsledku nízké viskozity vyvolat při požití poškození plic,*
- vyvolávající závažné poškození při opakovaných nízkých dávkách (řádově v desítkách mg.kg^{-1}).*

Označení zdraví škodlivých CHLP



**zdraví
škodlivý**

- R 20 Zdraví škodlivý při vdechování**
- R 21 Zdraví škodlivý při styku s kůží**
- R 22 Zdraví škodlivý při požití**

- R 48 Při dlouhodobé expozici nebezpečí vážného poškození zdraví**
- R 65 Zdraví škodlivý: při požití může vyvolat poškození plic**
- R 68 Možné nebezpečí nevratných účinků**

CHLP SENZIBILIZUJÍCÍ

Škodliviny se senzibilizujícími účinky (alergeny) zvyšují aktivitu organismu vnímavého jedince změnou imunitní odpovědi.

Nutnou podmínkou alergické reakce je prvotní opakovaná expozice látky, při které nastane senzibilizace.

Následná expozice již senzibilizovaného jedince vede k nepřiměřené obranné reakci jeho imunitního systému, která organismus poškozuje.

Nejčastějšími projevy přecitlivělosti po kontaktu škodlivin s kůží bývají alergické kontaktní dermatitidy (ekzémy), po inhalační expozici to může být např. tzv. alergická rinitida (rýma) až astma; nejzávažnější je tzv. anafylaktický šok.

K vyvolání alergických reakcí u senzibilizované osoby postačuje nepatrná dávka alergenu. U přecitlivělých osob proto zpravidla nepostačují ani velmi účinná obvyklá ochranná opatření - je nutné úplné a trvalé vyloučení možnosti kontaktu s alergenem.

Antihistaminika – tlumí potíže, neléčí příčinu.

Epikutánní testy – pomáhají odhalit alergen.

Desenzibilizace – omezené možnosti a rizika.

Jako senzibilizující se klasifikují CHLP, které jsou schopné při vdechování, požití nebo při styku s kůží vyvolat přecitlivělost, takže při další expozici vzniknou charakteristické nepříznivé účinky.

Klasifikace se provádí na základě výsledků testů na morčatech nebo doložených praktických zkušeností u exponovaných osob.

Označení senzibilizujících CHLP



R 42 **Může vyvolat senzibilizaci při vdechování**

R 43 **Může vyvolat senzibilizaci při styku s kůží**

Příklady látek klasifikovaných jako senzibilizující:

- sloučeniny beryllia, šestimocného chromu, niklu, kobaltu, rtuti, platiny**
- epoxidy (ethylenoxid, propylenoxid, epichlorhydrin aj.)**
- aldehydy (formaldehyd, glyoxal, glutaraldehyd aj.)**
- alifatické a zejména aromatické aminy**
- isokyanáty**
- akryláty a methakryláty, akrylamid, akrylonitril**
- dimethyl-sulfát**
- mnoho účinných látek pesticidů**
- kalafuna**
- terpentýnový olej**

Senzibilizovat může i řada běžně používaných látek, přípravků a předmětů, i když nejsou klasifikovány jako senzibilizující:

- desinfekční přípravky (jodové preparáty, ...), mycí a čisticí prostředky, ...*
- kadeřnická barviva, parfémy, deodoranty, ...*
- léčiva (penicilinová antibiotika, acetylsalicylová kyselina, ...)*
- pryžové výrobky (chirurgické rukavice, ...)*
- chromočiněné usně (kožené rukavice, ...)*
- cement (Cr^{VI} – směrnici ES limitován obsah)*
- bižuterie, hodinky, mince, kovové knoflíky, zipy, ... (Ni)*

Existuje mnoho přírodních alergenů

- *zelenina (petržel, celer, ...), ovoce (jablka, hrozny, jahody, ...), ořechy (arašídý, ...), slunečnicová semena, koření, byliny (heřmánek, ...), volně rostoucí a pěstované okrasné rostliny (petrklíče, ...), ...*
- *pyly lísky, olše, ..., trav, obilovin, plevelů, ... (senná rýma)*
- *plísně, výtrusy hub, ...*
- *sýry, ryby, červené víno, ...*
- *mouka (astma mlynářů, pekařů, ...)*
- *exotická dřeva*
- *textilní materiály (přírodní i syntetické)*
- *hmyzí jedy*
- *domácí zvířata (kočičí srst, ptačí trus, peří, ...)*
- *domácnostní prach (vůbec jeden z nejsilnějších alergenů)*

LÁTKY A PŘÍPRAVKY SE SPECIFICKÝMI POZDními ÚČINKY

Pozdní účinky jsou takové, které se mohou projevit až po velmi dlouhé době (např. desítky let) od začátku expozice, popřípadě po jejím ukončení.

Řadí se sem

- *mutagenita*
- *karcinogenita*
- *reprodukční a vývojová toxicita*

CHLP MUTAGENNÍ

Mutageny - mohou způsobit různé typy mutací, tj. trvalých přenosných (dědičných) změn množství nebo struktury genetického materiálu v buňkách organismu.

Existují mutace

- ***genové,***
- ***chromozómové,***
- ***genomové.***

Důsledky mutací v somatických a zárodečných (gametických) buňkách ...

Testování

- existují desítky testů různé složitosti a výpovědní hodnoty
- interpretace a hodnocení rizika pro člověka jsou obtížné

Základní baterie „jednoduchých“ testů:

- *detekce genových mutací (Amesův test - test reverzních mutací u histidin auxotrofních kmenů bakterií Salmonella typhimurium)*
- *detekce chromozómových aberací (v buňkách kostní dřeně hlodavců)*
- *detekce genotoxicity (indikátorem může být poškození DNA, nebo jiné efekty, bez přímého důkazu mutagenity)*

Mezi nejvýznamnější patří mutace v zárodečných (pohlavních, gametických) buňkách, které jsou přenosné na potomstvo.

Jako mutagenní se klasifikují CHLP, které při vdechnutí nebo požití nebo průniku kůží mohou vyvolat dědičné genetické poškození nebo zvýšit jeho výskyt.

Rozlišují se CHLP

- ***Mutagenní kategorie 1 (prokázané mutageny):***
podmínkou takové klasifikace je existence spolehlivého důkazu o příčinném vztahu mezi expozicí člověka a poškozením jeho dědičných vlastností (žádná taková látka dosud není známa).

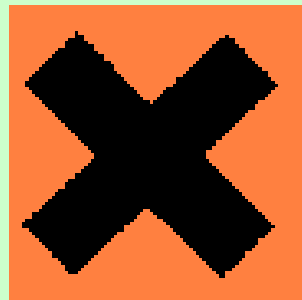
- ***Mutagenní kategorie 2 (pravděpodobně mutagenní):*** experimentálně je spolehlivě prokázáno mutagenní působení na zárodečné buňky zvířat, a proto jsou odůvodněné obavy z takového účinku i na člověka (ale prokázáno to není).
- ***Mutagenní kategorie 3 (potenciálně mutagenní):*** existují důkazy o mutagenních účincích na jiné než zárodečné buňky (somatické) zvířat, ale takové poznatky nejsou dostatečné k posouzení, zda by látka mohla vyvolávat také dědičné změny u lidí.

Průkaz mutagenní aktivity pomocí mikrobiálních testů nebo pouze testy na savčích buňkách in vitro není pokládán za dostatečný pro klasifikaci.

Označení mutagenních CHLP



**mutagenní
kategorie 1 nebo 2**



**mutagenní
kategorie 3**

Mutagenní kategorie 1 nebo 2:

R 46 Může vyvolat poškození dědičných vlastností

Mutagenní kategorie 3:

R 68 Možné nebezpečí nevratných účinků

Dosud je v seznamu EU látek klasifikovaných jako mutagenní relativně málo (pouze cca 100).

Mutagenní kategorie 1 – prozatím není známa žádná taková látka

Mutagenní kategorie 2

- **fluorid, chlorid a síran kademnatý**
- **chroman draselný a sodný, dichroman amonný, sodný a draselný, oxid chromový, chromyldichlorid**
- **buta-1,3-dien, benzen, benzo[a]pyren**
- **ethylenoxid**
- **akrylamid**
- **diethyl-sulfát**
- **carbendazim (fungicid)**

Mutagenní kategorie 3

- **oxid vanadičný**
- **brommethan, trichlorethylen**
- **fenol, benzen-1,4-diol, benzen-1,2,3-triol**
- **glyoxal**
- **2,3-, 2,5- a 3,4-dinitrotoluen, 4,6-dinitro-o-kresol**
- **anilin, 2- a 4-aminofenol, některé alkoxyaniliny**
- **1,2- a 1,3-fenylendiamin, 2-methylbenzen-1,3-diamin**
- **fenylhydrazin**
- **azobenzen**
- **dimethyl-sulfát**
- **atrazin (herbucid)**
- **thiophanate-methyl (fungicid)**

CHLP KARCINOGENNÍ

Jako karcinogenní se klasifikují CHLP, které při vdechnutí nebo požití nebo průniku kůží mohou vyvolat rakovinu nebo zvýšit její výskyt.

- *genetická teorie karcinogeneze – hypotéza mechanismu karcinogenního působení látek*
- *u karcinogenů (a také mutagenů) se z preventivních důvodů většinou vychází z předpokladu tzv. bezprahového účinku, tj. že expozice i sebemenším dávkám není zcela bez rizika*
- *genotoxické karcinogeny (iniciátory karcinogeneze)*
- *epigenetické karcinogeny (promotory)*

Zjišťování karcinogenních účinků

- epidemiologické studie*
- dlouhodobé testy na zvířatech (problém – významné mezidruhové rozdíly)*
- „rychlou testy“ (problém – falešná pozitivita i negativita)*
- odhad ze struktury (velmi hrubá orientace)*

Obtížná interpretace výsledků studií a testů.

Nejednotnost přístupu k hodnocení (EU, IARC, US EPA)

Zásady hodnocení rizik expozice karcinogenům (přijatelné riziko 10^{-6} , resp. 10^{-4}).

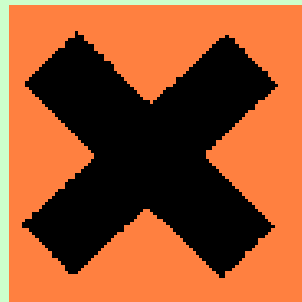
Rozlišují se CHLP

- ***Karcinogenní kategorie 1*** (prokázané karcinogeny): existuje průkazná souvislost mezi expozicí a vznikem rakoviny u člověka (doložená epidemiologickými údaji).
- ***Karcinogenní kategorie 2*** (pravděpodobně karcinogenní): výsledky dlouhodobých studií na zvířatech spolu s dalšími závažnými informacemi odůvodňují předpoklad karcinogenního účinku na člověka (ale prokázáno to není).
- ***Karcinogenní kategorie 3*** (potenciální, možné karcinogeny): existují experimentální důkazy o karcinogenním působení na zvířata, ale dosavadní poznatky z různých důvodů neopravňují činit závěry, zda jsou tyto látky takto nebezpečné i pro člověka.

Označení karcinogenních CHLP



**karcinogenní
kategorie 1 nebo 2**



**karcinogenní
kategorie 3**

Karcinogenní kategorie 1 nebo 2:

R 45 Může vyvolat rakovinu

R 49 Může vyvolat rakovinu při vdechování

Karcinogenní kategorie 3:

R 40 Podezření na karcinogenní účinky

Karcinogenní kategorie 1

- řada sloučenin arsenu
- oxid chromový a chromany zinečnaté
- oxidy a sulfidy niklu
- azbest

- buta-1,3-dien
- benzen
- vinylchlorid
- bis(chlormethyl)ether
- 2-naftylamin, 4-aminobifenyl, benzidin
- hnědo- a černouhelné dehty a některé ropné destiláty

Karcinogenní kategorie 2

- **beryllium a jeho sloučeniny**
- **oxid, fluorid, chlorid a síran kademnatý**
- **chlorid a síran kobaltnatý**
- **několik chromanů a dichromanů, chromyldichlorid**
- **bromičnan draselný**
- **hydrazin**

- **benzo[a]pyren a několik dalších polycyklických aromatických uhlovodíků (PAU)**
- **trichlorethylen**
- **ethylenoxid, propylenoxid a epichlorhydrin**
- **mnoho aromatických aminů, 2-nitropropan, dinitrotolueny**
- **některé N-nitrosodialkylaminy**
- **akrylamid, akrylonitril**
- **diazomethan, dimethyl- a diethyl-sulfát**
- **různé frakce, polotovary a produkty zpracování dehtů a ropy (motorové benzíny, ...)**

Karcinogenní kategorie 3

- řada běžných halogenovaných rozpouštědel (dichlormethan, chloroform, tetrachlorethylen aj.)**
- 1,4-dioxan**
- formaldehyd, acetaldehyd**
- anilin**
- acetamid**
- některé herbicidní látky (alachlor, chlorotoluron, isoproturon, linuron, propyzamide)**
- některé fungicidní látky (captan, epoxiconazole, flusilazole, folpet, chlorothalonil, kresoxim-methyl, vinclozolin)**
- některá letecká a diesellová paliva a topné oleje**

Pracovní procesy s rizikem chemické karcinogenity - pracovní procesy při výrobě a zpracování některých látek a produktů, o kterých je prokázáno, že u pracovníků mohou způsobit onemocnění zhoubnými novotvary, přičemž forma a struktura chemického karcinogenu není přesně známa, nebo se nádorová onemocnění vyskytují pouze ve spojení s určitými technologiemi nebo druhy práce:

- výroba auraminu**
- práce spojené s expozicí PAU přítomným v uhelných sazích, dehtu, smole, parách nebo prachu**
- práce spojené s expozicí prachům, dýmům a kapalným aerosolům vznikajícím při pražení a elektrolytické rafinaci kuproniklových rud**
- práce na pracovištích, kde probíhají silně kyselé procesy při výrobě isopropylalkoholu**

IARC (International Agency for Research on Cancer)

- **Skupina 1 (prokázané karcinogeny)**
- **Skupina 2A (pravděpodobné karcinogeny)**
- **Skupina 2B (potenciální karcinogeny)**
- **Skupina 3 (poznatky neumožňují činit závěry)**
- **Skupina 4 (pravděpodobně nekarcinogenní)**

CHLP TOXICKÉ PRO REPRODUKCI

Látky s reprodukční toxicitou - poškozují nebo nepříznivě ovlivňují mužské a ženské reprodukční orgány a funkce.

Látky s vývojovou toxicitou - negativně ovlivňují vývoj jedince před narozením (v prenatálním období) nebo po narození (v postnatálním období) do dosažení dospělosti (pohlavní zralosti).

- *látky embryotoxické*
- *látky teratogenní*

Testování:

- *vícegenerační testy*
- *testy na teratogenitu*

Jako toxické pro reprodukci se klasifikují CHLP, které při vdechnutí nebo požití nebo průniku kůží mohou vyvolat nebo zvýšit výskyt nedědičných nepříznivých účinků na potomstvo nebo zhoršení mužských nebo ženských reprodukčních funkcí nebo schopností.

Rozlišují se CHLP

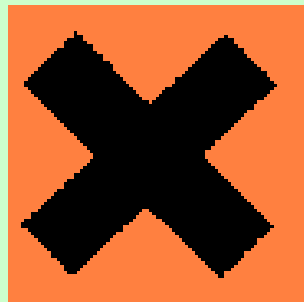
- ***Toxické pro reprodukci kategorie 1*** (prokazatelně toxické pro reprodukci): existuje spolehlivý důkaz (epidemiologické studie) poškození fertility (plodnosti) mužů nebo žen nebo vzniku nedědičných nepříznivých účinků na potomstvo následkem expozice CHLP.
- ***Toxické pro reprodukci kategorie 2*** (pravděpodobně toxické pro reprodukci): existují spolehlivé experimentální důkazy poškození reprodukční schopnosti zvířat nebo poškození vývoje zvířecích zárodků či plodů, a proto jsou opodstatněné obavy i z takového účinku CHLP na člověka (ale prokázáno to není).

- ***Toxické pro reprodukci kategorie 3*** (potenciálně toxické pro reprodukci): existují důkazy o nepříznivém působení CHLP na reprodukční schopnosti zvířat nebo poškození vývoje zvířecích zárodků či plodů, ale dosavadní poznatky z různých důvodů neopravňují činit závěry, zda jsou takové účinky možné i u lidí.

Označení CHLP toxických pro reprodukci



**toxické pro reprodukci
kategorie 1 nebo 2**



**toxické pro reprodukci
kategorie 3**

Toxické pro reprodukci kategorie 1 nebo 2:

R 60 Může poškodit reprodukční schopnost

R 61 Může poškodit plod v těle matky

Toxické pro reprodukci kategorie 3:

R 62 Možné nebezpečí poškození reprodukční schopnosti

R 63 Možné nebezpečí poškození plodu v těle matky

Toxické pro reprodukci kategorie 1

- anorganické i organické sloučeniny olova**
- oxid uhelnatý**
- warfarin (léčivo, rodenticid)**

Toxické pro reprodukci kategorie 2

- chlorid, fluorid a síran kademnatý**
- tetrakarbonyl niklu**
- dichroman amonný, draselný a sodný, chroman sodný**
- benzo[a]pyren**
- 2-methoxyethan-1-ol, 2-ethoxyethan-1-ol a jejich acetáty**
- dibutyl-ftalát, bis(2-ethylhexyl)-ftalát**
- formamid, N-methyl- a N,N-dimethylformamid, N-methyl- a N,N-dimethylacetamid**
- několik účinných látek fungicidních a herbicidních přípravků**

Toxické pro reprodukci kategorie 3

- některé sloučeniny olova**
- oxid vanadičný**
- sirouhlík**
- oxid chromový**

- hexan**
- toluen**
- hexan-2-on**
- nitrobenzen, dinitrotolueny**
- acetamid, akrylamid, valinamid**
- několik účinných látek fungicidních a herbicidních přípravků**

FYZIKÁLNĚ CHEMICKÉ NEBEZPEČNÉ VLASTNOSTI LÁTEK A PŘÍPRAVKŮ

- **výbušné**
- **oxidující**
- **extrémně hořlavé**
- **vysoce hořlavé**
- **hořlavé**

CHLP VÝBUŠNÉ

Výbušné jsou pevné, kapalné, pastovité nebo gelovité CHLP, které mohou exotermně reagovat i bez přístupu vzdušného kyslíku, přičemž rychle uvolňují plyny, a které, pokud jsou v částečně uzavřeném prostoru, za definovaných zkušebních podmínek detonují, rychle shoří nebo po zahřátí vybuchují.

- *Mají tedy schopnost explodovat při tepelném nebo mechanickém podnětu (zahřátí, náraz, tření).*

Testování výbušnosti

- *zahřátí v ocelové trubce s clonou*
- *náraz padacím kladivem*
- *tření mezi zdrsňeným porcelánovým kolíkem a destičkou*

Označení výbušných CHLP



výbušný

- R 2 Nebezpečí výbuchu při úderu, tření, ohni nebo působením jiných zdrojů zapálení**
- R 3 Velké nebezpečí výbuchu při úderu, tření, ohni nebo působením jiných zdrojů zapálení**

Příklady látek klasifikovaných jako výbušné:

- trinitrobenzen, trinitrotoluen (TNT), trinitroxylen, trinitrofenol (kyselina pikrová), trinitrokresol, trinitroresorcinol (kyselina styfnová), trinitroanisol apod.**
- ethyl-nitrit**
- ethyl-nitrát, ethylenglykol-dinitrát, glycerol-trinitrát, mannitol-hexanitrát, nitrát celulosy („nitrocelulosa“)**
- dibenzoylperoxid**
- azid olovnatý, fulminát rtuťnatý**
- dichroman amonný**

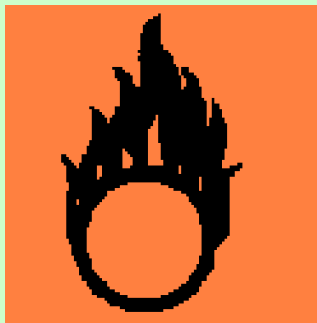
CHLP OXIDUJÍCÍ

Oxidující jsou CHLP, které vyvolávají vysoce exotermní reakci ve styku s jinými látkami, zejména hořlavými.

- *Směsi takových CHLP s hořlavými látkami po zapálení velmi rychle hoří, mohou být až výbušné.*

Testování – hodnocení rychlosti hoření směsi látky s hořlavým materiálem (porovnání s referenční směsí: 60 % $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ a 40 % práškové celulosy).

Označení oxidujících CHLP



oxidující

R 7 Může způsobit požár

R 8 Dotek s hořlavým materiálem může způsobit požár

R 9 Výbušný při smíchání s hořlavým materiálem

Příklady látek klasifikovaných jako oxidující

- dichromany, oxid chromový, chromylchlorid**
- manganistan draselný**
- dusitan sodný a draselný**
- chlornan vápenatý, chlorečnany, kyselina chloristá (od 50 %) a chloristany, bromičnan draselný**
- peroxid vodíku (od 50 %), peroxid sodný, barnatý, peroxodisírany**
- kyselina dusičná (od 70 %)**
- kyslík**

- organické peroxidy (di-terc.butylperoxid, ...), peroxykyseliny (kyselina peroctová, ...)**
- dichlorisokyanurát draselný a sodný**

HOŘLAVOST CHLP

Základní pojmy

- **bod vzplanutí** – nejnižší teplota, při které kapalina uvolňuje páry v množství tvořícím se vzduchem výbušnou směs
- **bod vznícení** – nejnižší teplota, při které se látka samovolně vznítí při kontaktu se vzduchem

- *bod hoření*
- *meze výbušnosti (dolní a horní), oblast výbušnosti*

Testy (výběr)

- *stanovení bodu vzplanutí CHLP ve zkušebním kelímku*
- *stanovení rychlosti hoření pevných CHLP*
- *stanovení pyroforických vlastností CHLP*
- *stanovení hořlavosti CHLP reagujících s vodou za vývinu hořlavých plynů*

CHLP EXTRÉMNĚ HOŘLAVÉ

Extrémně hořlavé jsou kapalně CHLP, které mají extrémně nízký bod vzplanutí a nízký bod varu, a nebo plynně CHLP, které jsou hořlavé ve styku se vzduchem při pokojové teplotě a tlaku.

- *Plyny - které jsou při styku se vzduchem hořlavé za teploty a tlaku okolí.*
- *Kapaliny - které mají bod vzplanutí ≤ 0 °C a bod varu (nebo počátek rozmezí bodu varu) ≤ 35 °C.*

Označení extrémně hořlavých CHLP



**extrémně
hořlavý**

R 12 Extrémně hořlavý

Příklady extrémně hořlavých látek

- vodík, oxid uhelnatý, sulfan, fosfan, arsan, kyanovodík**
- hořlavé uhlovodíkové plyny (methan, acetylen, propan, cyklopropan, butan, buta-1,3-dien, ...)**
- vinylchlorid, vinylbromid, chlorethan**
- dimethylether, diethylether, ethyl-methylether**
- ethylenoxid, propylenoxid**
- ethanamin**
- acetaldehyd**
- methyl-formiát**

- automobilové benzíny**

CHLP VYSOCE HOŘLAVÉ

Vysoce hořlavé jsou

- **CHLP, které se mohou samovolně zahřívat a nakonec se vznítí ve styku se vzduchem při pokojové teplotě bez jakéhokoliv dodání energie,**
- **pevné CHLP, které se mohou snadno zapálit po krátkém styku se zdrojem zapálení a které pokračují v hoření nebo vyhořely po jeho odstranění,**
- **kapalně CHLP, které mají velmi nízký bod vzplanutí,**
- **CHLP, které ve styku s vodou nebo vlhkým vzduchem uvolňují vysoce hořlavé plyny v nebezpečných množstvích.**

Označení vysoce hořlavých CHLP



**vysoce
hořlavý**

R 11 Vysoce hořlavý

R 15 Při styku s vodou uvolňuje extrémně hořlavé plyny

R 17 Samovznětlivý na vzduchu

Příklady vysoce hořlavých látek:

R 11 Vysoce hořlavý

- **sirouhlík**
- **hexan, cyklohexan, oktan, benzíny, ..., benzen, toluen, ethylbenzen**
- **pyridin, piperidin, ...**
- **methanol, ethanol, propanoly**
- **diethylamin, butylamin, ...**
- **diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan**
- **propanal, butyraldehyd, ..., aceton, butanon, ...**
- **ethyl-acetát,**
- **acetonitril**
- **butyl-nitrit, pentyl-nitrit, ...**

R 15 Při styku s vodou uvolňuje extrémně hořlavé plyny

- lithium, sodík, draslík, vápník**
- práškový nestabilizovaný i stabilizovaný hořčík, hliník, zinek, zirkon**
- hydrid sodný, vápenatý, tetrahydridohlinitan sodný, ...**
- karbid vápenatý**
- fosfid hořčíku, vápníku, zinku, hliníku**
- trichlorsilan**
- n-hexyllithium, ...**

R 17 Samovznětlivý na vzduchu

- **fosfor bílý (žlutý)**
- **nestabilizovaný práškový hořčík, hliník, zinek, zirkon**
- **trichlorsilan**
- **n-hexyllithium**
- **dialkylzinek, trialkylaluminium**
- **trialkylborany**

CHLP HOŘLAVÉ

Hořlavé jsou kapalné CHLP, které mají nízký bod vzplanutí.

- *Takto se klasifikují kapaliny s bodem vzplanutí > 21 °C a ≤ 55 °C.*

Takto je klasifikováno mnoho běžných organických rozpouštědel.

Označení hořlavých CHLP

Bez výstražného symbolu

R 10 Hořlavý

Další fyzikálně-chemické nebezpečné vlastnosti

R 1 Výbušný v suchém stavu

Výbušné látky a přípravky uváděné na trh v roztoku nebo ve zvlhčené formě, např. nitrocelulosa obsahující více než 12,6 % dusíku.

R 4 Vytváří vysoce výbušné kovové sloučeniny

Látky a přípravky, které mohou vytvářet citlivé výbušné sloučeniny kovů, např. pikrová a styfnová kyselina.

R 5 Zahřívání může způsobit výbuch

Tepelně nestálé látky a přípravky, které nejsou klasifikované jako výbušné, např. kyselina chloristá o koncentraci vyšší než 50 %.

R 6 Výbušný za přístupu i bez přístupu vzduchu

Látky a přípravky, které jsou nestálé za teploty okolí, např. acetylen.

R 7 Může způsobit požár

Reaktivní látky a přípravky, např. fluor, hydrosulfid sodný (dithioničitan sodný).

R 14 Prudce reaguje s vodou

Látky a přípravky, které prudce reagují s vodou, např. acetylchlorid, alkalické kovy, chlorid titaničitý.

R 16 Výbušný při smíchání s oxidačními látkami

Látky a přípravky, které explozivně reagují s oxidačním činidlem, např. červený fosfor.

R 18 Při používání může vytvářet hořlavé nebo výbušné směsi par se vzduchem

Přípravky, které samotné nejsou klasifikovány jako hořlavé, ale obsahují těkavé složky, jež jsou hořlavé na vzduchu.

R 19 Může vytvářet výbušné peroxidy

Látky a přípravky, které mohou při skladování tvořit výbušné peroxidy, např. diethylether, 1,4-dioxan.

R 30 Při používání se může stát vysoce hořlavým

Přípravky, které nejsou samotné klasifikovány jako hořlavé, ale mohou se stát hořlavými v důsledku ztráty nehořlavých těkavých složek.

R 44 Nebezpečí výbuchu při zahřátí v uzavřeném obalu
Látky a přípravky, které samotné nejsou klasifikovány jako výbušné, avšak v praxi mohou mít výbušné vlastnosti, pokud jsou zahřívány v dostatečně pevném uzavřeném prostoru. Např. některé látky, které by se rozkládaly výbušně při zahřívání v ocelovém bubnu, nevykazují tyto vlastnosti v méně pevném obalu.

CHLP NEBEZPEČNÉ PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ

Jako nebezpečné pro životní prostředí se klasifikují CHLP, které při vstupu do životního prostředí představují nebo mohou představovat okamžité nebo pozdější nebezpečí pro jednu nebo více složek životního prostředí.

- *Takto se klasifikují CHLP, u nichž existují experimentální nebo praktické poznatky o závažných nepříznivých účincích na*
 - *vodní organizmy (ryby, bezobratlé nebo rostliny),*
 - *rostliny,*
 - *živočichy,*
 - *půdní organizmy,*
 - *včely,*
 - *ozonovou vrstvu Země.*

Hodnocení nebezpečnosti pro životní prostředí zohledňuje řadu aspektů, nejen toxicitu.

Příklad – hodnocení nebezpečnosti pro vodní organizmy:

- ***hydrotoxikologické testy***
 - ***akutní toxicita pro ryby (LC_{50} při expozici 96 hod.)***
 - ***akutní toxicita pro dafnie (EC_{50} při expozici 48 hod.)***
 - ***inhibice růstu řas (IC_{50} při expozici 72 hod.)***
- ***biologická rozložitelnost (zkouška s aktivovaným kalem, úbytek DOC, vývin CO_2 , BSK, ...)***
- ***abiotická rozložitelnost (CHSK, hydrolýza jako funkce pH)***
- ***biokumulace (BCF – biokoncentrační faktor, ...)***

Označení CHLP nebezpečných pro životní prostředí



nebo bez výstražného symbolu

nebezpečný pro
životní prostředí

S výstražným symbolem:

R 50 Vysoce toxický pro vodní organismy

R 51 Toxický pro vodní organismy

R 54 Toxický pro rostliny

R 55 Toxický pro živočichy

- R 56 Toxický pro půdní organismy**
- R 57 Toxický pro včely**
- R 58 Může vyvolat dlouhodobé nepříznivé účinky v životním prostředí**
- R 59 Nebezpečný pro ozonovou vrstvu**

Bez výstražného symbolu:

- R 52 Škodlivý pro vodní organismy**
- R 53 Může vyvolat dlouhodobé nepříznivé účinky ve vodním prostředí**

Jako nebezpečný pro životní prostředí je v současnosti klasifikován velký počet CHLP, proces hodnocení a klasifikace pokračuje.

Kromě hodnocení nebezpečnosti pro vodní organizmy a ozonovou vrstvu nejsou dosud v ES stanoveny jednotné testy a kritéria.

Např. herbicidní přípravky nejsou dosud klasifikovány jako toxické pro rostliny ...

OBEČNÁ TOXIKOLOGIE

Tato část přednášky z předmětu Toxikologie je v následující prezentaci podána pouze heslovitě, protože je zpracována v přiměřeném rozsahu v doporučené studijní literatuře (např. Picka K., Matoušek J.: Základy obecné a speciální toxikologie) a legislativními změnami v posledním desetiletí je po stránce věcné i terminologické dotčena pouze minimálně.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VÝSLEDEK INTERAKCE LÁTKY S ORGANIZMEM

- látka
- dávka
- organizmus
- další

LÁTKA

- **struktura (určuje fyzikální a chemické vlastnosti, tedy i možný biologický účinek)**
 - odhad některých účinků ze struktury (QSAR – Quantitative Structure Activity Relationships)
- **forma (významně ovlivňuje vstup do organismu a vstřebávání)**
 - možnosti modifikace účinku úpravou formy
- **nečistoty (možnost „nečekaného“ účinku)**

DÁVKA (KONCENTRACE)

- **podprahová (neúčinná)**
- **prahová (nejnižší účinná)**
- **účinná (ED, EC) – toxická, narkotická, inhibiční (IC), ..., letální (LD, LC), ..., střední letální (LD₅₀, LC₅₀), ...**
- **modely závislosti mezi dávkou a účinkem**
 - **prahový (nestochastický)**
 - **bezprahový (stochastický)**

ORGANIZMUS

- **mezidruhové rozdíly**
- **individuální rozdíly**
 - **geneticky dané**
 - **získané (zdravotní stav, ...)**
 - **věk, pohlaví, tělesná hmotnost, momentální stav (výživa, stres, těhotenství, fyzická zátěž, ...)**

Příklady:

- *rozdíly v účinných dávkách a působení alkoholu na různé jedince*
- *kojenci – dusičnanová methemoglobinémie kojenců*
- *děti – olovo, látky působící na CNS, ...*
- *starší osoby – snižování dávek léčiv*
- *osoby s onemocněním jater, ledvin, nízkou aktivitou acetylcholinesterasy, ...*

DALŠÍ FAKTORY

- **cesty vstupu**
- **kumulace látky nebo účinku**
- **návyk (tolerance)**
- **interakce látek**
 - **nezávislost účinku**
 - **synergismus (aditivita, potenciace)**
 - **antagonismus (využití – antidota)**

INTERAKCE ŠKODLIVIN S ORGANIZMEM

- **kontakt**
- **penetrace**
- **resorpce**
- **distribuce**
- **biotransformace**
- **působení**
- **vyučování**

KONTAKT

- **profesionální (průmysl, zemědělství, služby, ...)**
- **neprofesionální**
 - **záměrná nebo neúmyslná expozice**
 - **expozice ze složek prostředí (ovzduší, voda, potraviny), přípravky pro spotřebitele, léčiva, havarijní situace, alkoholismus a jiné toxikománie, kouření, ...**

PENETRACE

cesty vstupu

- **enterální (zažívacím ústrojím)**
 - **orální (p.o.)**
 - **rektální (p.r.)**
- **parenterální (jinak než zažívacím ústrojím)**
 - **dermální (derm., p.c.)**
 - **inhalační (inh., p.i.) (plyny, páry, aerosoly; inhalabilní a respirabilní částice)**
 - **injekční (i.v., i.m., s.c., i.p., ...)**
 - **jiné způsoby (při poranění kůže, oka, ...)**

RESORPCE

Rychlost a účinnost vstřebávání závisí především na

- **fyzikálně chemických vlastnostech škodliviny (nejlépe se vstřebávají nízkomolekulární lipofilní látky)**
- **formě škodliviny (plyny, páry, roztoky, velikost částic tuhých látek, ...)**
- **cestě vstupu (rychlost klesá přibližně v pořadí i.v., inh., i.m., p.r., s.c., p.o., derm.)**

Při práci s CHLP jsou hlavními cestami vstupu škodlivin do organismu dýchací ústrojí (inhalace) a kůže (dermální expozice).

Při havarijních situacích, záměnách a hrubém porušování hygienických zásad je možný i vstup zažívacím ústrojím (požití, ingesce).

Při inhalaci se dobře vstřebává nejen většina látek rozpustných ve vodě a organických rozpouštědlech, ale i mnohé látky špatně rozpustné.

Po průniku do plic se látky rychle vstřebávají a distribuují v celém organismu, proto se mohou rychle dostavit i příznaky působení.

Při fyzické zátěži (zvýšené ventilaci) roste dávka vstupující plícemi.

V zažívacím ústrojí se velmi dobře vstřebávají látky rozpustné v tucích (organických rozpouštědlech), látky rozpustné ve vodě hůře, ale jsou-li velmi účinné, postačuje i neúplné vstřebání k vyvolání otravy.

Látky nerozpustné v podmínkách zažívacího ústrojí se nevstřebávají – při požití nemají celkové účinky.

Vstřebání ovlivňuje obsah trávicího ústrojí (alkohol, tuky, mléko, ...)

Příznaky celkového působení se obvykle dostavují po delší době než po inhalaci (ale velmi záleží na konkrétní látce a její dávce).

Kůži dobře procházejí pouze látky rozpustné v tucích. Průnik do krve a rozvoj působení je pomalejší než při inhalaci nebo požití.

Riziko vstřebávání kůží zvyšuje její poranění a zvýšené prokrvení (např. při práci za horka).

Akutní otravy jsou možné zpravidla jen po větším potřísnění koncentrovanými CHLP.

Malé dávky škodlivin absorbovaných přes kůži mohou vést nebo přispívat k chronickým otravám.

DISTRIBUCE

- **v krvi (volná a vázaná forma)**
- **v celém organismu (rozdíly mezi hladinami v různých tkáních a orgánech)**

BIOTRANSFORMACE

Metabolická přeměna vede ke změně struktury, tedy vlastností

- **fyzikálních - ovlivňují především schopnost průchodu biomembránami a vylučování z organismu**
- **chemických - rozhodují o schopnosti interakcí s biomolekulami, tedy charakteru a síle účinku, detoxikaci nebo metabolické aktivaci**

Poznátky jsou využitelné k

- *pochopení a predikci účinku látek*
- *léčbě otrav (zásahem do biotransformací)*
- *hodnocení expozice (BET - biologické expoziční testy)*

Hlavní typy biotransformačních reakcí

I. fáze biotransformace (zavedení polární skupiny, nejčastěji -OH)

- **oxidace (jaterní mikrosomální monooxygenasy katalyzují reakci s molekulárním kyslíkem za spoluúčasti redukovaných koenzymů)**
 - **epoxidace (alkeny, benzenové jádro, ...)**
 - **hydroxylace na uhlíku, dusíku**
 - **oxidace postranních řetězců aromatických sloučenin**
 - **oxidace alkoholů, aldehydů**
 - **oxidativní štěpení alkylů na dusíku, síře**
 - **mnoho dalších**

- **redukce**
 - **nitrosloučeniny – možná postupná redukce přes nitrososloučeninu, hydroxylamin až na amin**
 - **azosloučeniny - možné až redukční štěpení na aminy**
- **hydrolýza**
 - **význam především u esterů, amidů (většinou detoxikace)**

II. fáze biotransformace (konjugace) – kondenzační reakce vedoucí ke vzniku produktů schopných vyloučení z organismu

- **glukuronosidy (glykosidy s kyselinou glukuronovou)**
- **hydrogensulfáty (alkyl- nebo arylsírové kyseliny)**
- **merkapturáty (S-alkyl- nebo S-aryl-N-acetylcysteiny)**
- **řada dalších**

VLASTNÍ INTERAKCE

Úroveň interakce:

- **molekulární (vazebné a nevazebné interakce s biomolekulami) – vede k ovlivnění biochemických reakcí a fyziologických mechanismů**
- **buněčná (účinek cytotoxický, cytopatický, cytostatický)**
- **tkáňová a orgánová (látky neurotoxické, hepatotoxické, nefrotoxické, hematotoxické, imunotoxické, ...)**

VYLUČOVÁNÍ

Eliminace (exkrece) probíhá především

- **ledvinami (moč)**
- **játry (žluč - stolice)**

V omezeném rozsahu je možné vylučování také

- **kůží (pot)**
- **plícemi (vydechovaný vzduch)**
- **mléčnými žlázami (mateřské mléko)**

BIOLOGICKÉ EXPOZIČNÍ TESTY

BET slouží k průkazu expozice, event. hodnocení její velikosti.

Hlavní využití - hodnocení expozice noxám v pracovním prostředí při kontrole pracovních podmínek a preventivních prohlídkách pracovníků.

Umožňují posoudit celkovou míru zátěže organismu pracovníků příjmem škodlivin všemi expozičními cestami a vypovídají i o individuálních rozdílech v expozici.

Pro hodnocení expozice některým noxám jsou BET přímo stanoveny právním předpisem jako povinné (olovo a jeho iontové sloučeniny).

BET sestávají z

- odběru biologického materiálu od vyšetřované osoby (moč, krev, vydechovaný vzduch, vlasy, ...)**
- provedení analýzy zaměřené na důkaz nebo stanovení ukazatele expozice (indikátoru, determinantu, markeru), o kterém je známo, že jeho hodnota je v přímé souvislosti s expozicí sledované látky**
- hodnocení - kvalitativní nebo kvantitativní (porovnání s biologickými limity)**

Indikátory expozice

- samotná noxa (většinou v krvi)**
- metabolit (většinou v moči)**

- změna enzymové aktivity**
- abnormální koncentrace některého meziproduktu narušeného intermediárního metabolismu (v krvi nebo moči)**
- zvýšení počtu chromozómových aberací v lymfocytech periferní krve**
- mutagenní aktivita moče**

Limitní hodnota ukazatele expozice (biologický limit) - hodnota indikátoru expozice v biologickém materiálu odpovídající expozici, o níž lze na základě současných znalostí předpokládat, že neohrožuje zdraví exponovaných osob.

Limitní hodnoty ukazatelů biologických expozičních testů jsou stanoveny vyhláškou č. 432/2003 Sb.

Interpretace výsledků BET u pracovníků

- **Opakované zjištění podlimitních hodnot svědčí o dostatečné účinnosti opatření k omezení expozice.**

Lze snížit frekvenci kontrol pracovních podmínek a zdravotního stavu pracovníků.

- **Překročení biologických limitů je porušením závazných předpisů a svědčí o tom, že jsou na pracovišti možné expozice, při kterých je riziko poškození zdraví vyšší než přípustné.**

Sporadické a omezené překročení limitů nemusí vést k poškození zdraví - přípustné limity nepředstavují ostrou hranici mezi bezpečností a škodlivostí (jsou stanoveny s určitým bezpečnostním faktorem), ale zajištění ochrany zdraví již zaručeno není.

Postup při překročení limitů

Je nutné komplexní zhodnocení stavu a přijetí přiměřených opatření k omezení rizika na přípustnou míru.

Prioritou je zpravidla snížení koncentrace škodlivin v pracovním ovzduší.

Není-li to rychle (nebo vůbec) uskutečnitelné, musí být práce zařazena mezi rizikové, přijata náhradní opatření ke snížení expozice (např. osobní ochranné pracovní prostředky, režimová organizační opatření) a prováděna kontrola zdravotního stavu exponovaných osob (periodické preventivní prohlídky, u některých závažných škodlivin s dlouhou dobou latence pak i následné).

PŘEDPISY UPRAVUJÍCÍ OCHRANU ZDRAVÍ A ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ PŘI NAKLÁDÁNÍ S CHLP

Vybrané předpisy

- **zákon č. 356/2003 Sb., o chemických látkách a chemických přípravcích, a jeho prováděcí předpisy**
- **zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, a jeho prováděcí předpisy**
- **zákon č. 262/2006 Sb., zákoník práce, a jeho prováděcí předpisy**
- **zákon č. 309/2006 Sb., o zajištění dalších podmínek bezpečnosti a ochrany zdraví při práci, a jeho prováděcí předpisy**
- **zákon č. 20/1966 Sb., o péči o zdraví lidu**
- **zákon č. 59/2006 Sb., o prevenci závažných havárií, a jeho prováděcí předpisy**
- **zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech, a jeho prováděcí předpisy**

Zákon č. 356/2003 Sb., o chemických látkách a chemických přípravcích, ve znění pozdějších předpisů

Upravuje zejména povinnosti související s uváděním CHLP na trh a do oběhu (bude novelizován v souvislosti s novým nařízením EP a Rady ES).

Vztah ke speciálním zákonům pro některé komodity (léčiva, veterinární prostředky, kosmetické prostředky, biocidy, přípravky na ochranu rostlin, hnojiva, výbušniny, návykové látky, ...) – podle tohoto zákona je nutno postupovat jen ve věcech neupravených speciálními zákony.

Základní pojmy

- **chemická látka, chemický přípravek, polymer**
- **nebezpečné chemické látky a chemické přípravky**
- **výrobce, dovozce, distributor**
- **uvádění CHLP na trh a do oběhu**
- **klasifikace CHLP**
- **registrace chemických látek**
- **bezpečnostní list CHLP**

Klasifikace CHLP

Každý výrobce nebo dovozce musí před uvedením CHLP na trh nebo do oběhu provést jejich klasifikaci.

Klasifikace je postup zjišťování nebezpečných vlastností CHLP, hodnocení zjištěných vlastností a následné zařazení CHLP do jednotlivých skupin (15) nebezpečnosti (§ 2 odst. 4 zákona č. 356/2003 Sb.), včetně přiřazení výstražných symbolů, R- a S-vět.

Cíle klasifikace – jednotné hodnocení a značení všech nebezpečných CHLP v ES, zajištění informací potřebných pro bezpečnost, ochranu zdraví a ŽP všem, kdo s CHLP hodlají nakládat.

Postup klasifikace chemické látky

- **je-li látka v Seznamu závazně klasifikovaných látek, povinně se převezme uvedená klasifikace**
- **není-li látka v Seznamu, musí výrobce, dovozce nebo distributor získat údaje o vlastnostech a klasifikovat podle obecných postupů a kritérií stanovených v prováděcí vyhlášce**

Postup klasifikace chemického přípravku

- **provedení testů vlastností přípravku jako celku a klasifikace podle zjištěných vlastností**
- **použití tzv. konvenční výpočtové metody (vychází z obsahu a vlastností složek přípravku)**
- **kombinace obou postupů**

Registrace chemických látek

Registrace – podání žádosti se stanovenými údaji Ministerstvu zdravotnictví a zapsání látky do seznamu registrovaných látek.

Cíl – nepřipustit, aby se do oběhu a užívání dostaly nové CHLP, o jejichž vlastnostech nejsou s ohledem na předpokládaný rozsah a účel používání znalosti na úrovni současných požadavků.

Výjimky z povinnosti registrace

- látky uvedené v EINECS („staré látky“)**
- polymery neobsahující 2 % nebo více látek neuvedených v EINECS nebo NLP**
- látky uvedené na trh v množství menším než 10 kg/rok**
- látky uvedené na trh pro účely výzkumu a vývoje při splnění stanovených podmínek (množství, časové omezení, povinnost sdělit určité údaje)**
- látky podléhající registraci podle jiných zákonů**

Plná registrace

Omezená registrace

Nařízení EP a Rady ES REACH rozšíří povinnost registrace na všechny, tj. i „staré“, látky od 1t/rok.

Seznam obchodovaných („starých“) látek (EINECS)

European Inventory of Existing Commercial Substances - uzavřený seznam 100 106 chemických látek, které nepodléhají povinnosti registrace.

Seznam látek nadále nepovažovaných za polymery (NLP)

No-Longer Polymer List - uzavřený seznam chemických látek nepovažovaných za polymery, které nepodléhají povinnosti registrace.

Seznam nových látek (ELINCS)

European List of Notified Chemical Substances – postupně doplňovaný seznam látek již notifikovaných (registrovaných) v zemích Evropských společenství.

Další povinnosti dle zákona č. 356/2003 Sb.

Zkoušení vlastností

- zkušební metody**
- zásady správné laboratorní praxe**
- osvědčení o dodržování zásad správné laboratorní praxe**

Balení a značení (symboly, R- a S-věty) nebezpečných CHLP

Bezpečnostní list nebezpečných CHLP

Hodnocení rizik plynoucích z uvádění registrovaných látek do oběhu

Látky a přípravky, jejichž používání je zakázáno nebo omezeno

Evidence a oznamování výroby a dovozu nebezpečných látek

Balení a označování nebezpečných CHLP, obsah bezpečnostních listů nebezpečných CHLP (§ 19-23 zákona č. 356/2003 Sb.)

Za soulad způsobu balení a označování nebezpečných CHLP s požadavky zákona č. 356/2003 Sb. odpovídá osoba, která uvádí nebezpečné CHLP na trh (tj. výrobce nebo dovozce) nebo první distributor (tj. „dovozce“ z jiného členského státu ES).

Další distributor může uvádět nebezpečné CHLP do oběhu jen v původním obalu, nebo nově zabalené v souladu s požadavky zákona č. 356/2003 Sb.

Bezpečnostní list - dokument obsahující stanovený soubor údajů o výrobcí nebo dovozci a informací o nebezpečných CHLP, umožňující osobám, které s nimi zachází, aplikovat přiměřená opatření k ochraně zdraví a životního prostředí, včetně bezpečnosti a ochrany zdraví při práci.

Bezpečnostní list musí být vypracován pro

- *všechny CHLP klasifikované jako nebezpečné*
- *všechny chemické přípravky neklasifikované jako nebezpečné, pokud obsahují alespoň jednu látku nebezpečnou pro zdraví nebo životní prostředí, nebo alespoň jednu látku, pro kterou je stanoven přípustný expoziční limit, je-li v přípravku jiném než plynném v koncentraci ≥ 1 % hmotnostní nebo v přípravku plynném v koncentraci $\geq 0,2$ % objemové*

Osoba, která uvádí nebezpečné CHLP na trh nebo do oběhu je povinna bezpečnostní list bezplatně poskytnout každé právnické nebo podnikající fyzické osobě nejpozději při prvním předání nebezpečné CHLP.

- *Pokud osoba uvádějící CHLP na trh nebo do oběhu zjistí nové závažné údaje o jejich nebezpečných vlastnostech, je povinna bezpečnostní list patřičně upravit a jeho aktuální verzi (revizi) poskytnout všem příjemcům těchto CHLP za předchozích 12 měsíců.*

Bezpečnostní list obsahuje 16 kapitol, jejichž členění a obsah je závazně stanoven (vyhláška č. 231/2004 Sb.)

Základní kapitoly:

- 1. Identifikace CHLP, výrobce nebo dovozce nebo prvního distributora**
- 2. Informace o složení CHLP a nebezpečných vlastnostech složek**
- 3. Údaje o nebezpečnosti CHLP (stručný souhrn)**
- 4. Pokyny pro první pomoc**
- 5. Opatření pro hasební zásah**
- 6. Opatření v případě náhodného úniku**
- 7. Pokyny pro zacházení skladování**
- 8. Kontrola expozice a ochrana osob**

- 9. Fyzikální a chemické vlastnosti**
- 10. Stabilita a reaktivita**
- 11. Toxikologické informace**
- 12. Ekologické informace**
- 13. Informace o zneškodňování**
- 14. Informace pro přepravu**
- 15. Informace o právních předpisech**
- 16. Další informace**

Nařízení EP a Rady ES (REACH) mírně modifikuje uspořádání BL a v některých případech rozšiřuje jeho obsah.

Nařízení EP a Rady (ES) č. 1607/2006, o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek, o zřízení Evropské agentury pro chemické látky ...

(REACH - Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)

Účinnost od 1.6.2007

Hlavní cíle:

- Odstranit současný stav, kdy o více než 90% látek používaných v ES neexistují dostatečné údaje o vlastnostech a možných vlivech používání na zdraví a životní prostředí a bez dostatečného zhodnocení nahraditelnosti se používají některé látky s vlastnostmi vzbuzujícími závažné obavy.***
- Od cca roku 2020 by v ES neměly být používány látky jejichž vlastnosti nejsou známy v potřebném rozsahu a riziko jejich používání nebylo zhodnoceno jako přijatelné.***

Nařízení REACH

- sjednotí pravidla pro chemické látky, které jsou již na trhu i pro ty, které jsou teprve ve fázi vývoje
- zavede systém registrace všech chemických látek vyráběných v množství nad 1 tunu ročně
- stanoví povinnost (podle produkovaného množství a nebezpečnosti) provést hodnocení možných negativních důsledků používání,
- látky vyvolávající velmi vážné obavy z možných negativních vlivů na zdraví a ŽP (tj. senzibilizující, karcinogenní, mutagenní, toxické pro reprodukci, vysoce toxické a toxické pro ŽP s vysokou schopností bioakumulace) budou podléhat schválení podmínek uvádění na trh a používání

Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, ve znění pozdějších předpisů

- **Upravuje práva a povinnosti fyzických a právnických osob v oblasti ochrany a podpory veřejného zdraví a soustavu orgánů ochrany veřejného zdraví, jejich působnost a pravomoc (§ 1).**
 - *Veřejným zdravím je zdravotní stav obyvatelstva a jeho skupin; je určován souhrnem přírodních, životních a pracovních podmínek a způsobem života (§ 2 odst. 1).*
- **Ochranu zdraví při práci obecně a při nakládání s nebezpečnými CHLP upravuje hlava II,**
 - **díl 7 Ochrana zdraví při práci (§ 37 až § 44),**
 - **díl 8 Nakládání s nebezpečnými chemickými látkami a chemickými přípravky (§ 44a a § 44b).**

Povinnosti při nakládání s nebezpečnými CHLP

(§ 44a)

Nakládáním s nebezpečnými CHLP je jejich výroba, dovoz, vývoz, prodej, používání, skladování, balení, označování a vnitropodniková doprava. (odst. 1)

Při nakládání s nebezpečnými CHLP je každý povinen chránit zdraví lidí a životní prostředí a řídit se výstražnými symboly nebezpečnosti, R- a S-větami. (odst. 2)

Vysoce toxické CHLP nesmějí být prodány ani jiným způsobem poskytnuty fyzickým nebo právnickým osobám, které nejsou oprávněné k nakládání s nimi podle odstavce 8. (odst. 3)

Toxické nebo žíravé CHLP nesmějí být prodány ani darovány osobám mladším 18 let a osobám zcela nebo zčásti zbaveným způsobilosti k právním úkonům. (odst. 4)

Vysoce toxické, toxické nebo žíravé CHLP se nesmějí prodávat v prodejních automatech a do přinesených nádob. (odst. 5)

Fyzické osoby starší 15 let a mladší 18 let smějí nakládat s toxickými a žíravými nebo vysoce toxickými CHLP jen v rámci přípravy na povolání a pod přímým dozorem odpovědné osoby (CHLP toxické a žíravé) nebo osoby s odbornou způsobilostí podle § 44b odst. 1 (CHLP vysoce toxické). (odst. 6)

Fyzické osoby starší 10 let a mladší 18 let smějí nakládat s CHLP klasifikovanými jako žíravé, jestliže tyto CHLP jsou součástí výrobků, které splňují požadavky stanovené zvláštními právními předpisy na hračky. (odst. 7)

S vysoce toxickými CHLP smějí právnické osoby a fyzické osoby oprávněné k podnikání nakládat jen tehdy, pokud nakládání s nimi mají zabezpečeno fyzickou osobou odborně způsobilou podle § 44b odst. 1, 2 nebo 7.

Jednotlivé činnosti v rámci nakládání s vysoce toxickými CHLP může vykonávat i zaměstnanec, kterého fyzická osoba odborně způsobilá prokazatelně zaškolila.

Opakované proškolení se provádí nejméně jedenkrát za rok.

O školení musí být pořízen písemný záznam a uchováván po dobu 3 let.

Toto ustanovení se nevztahuje na provozování speciální ochranné dezinfekce, dezinsekce a deratizace.

(odst. 8)

Fyzické osoby, které v rámci svého zaměstnání nebo přípravy na povolání nakládají s CHLP klasifikovanými jako vysoce toxické, toxické, žíravé nebo karcinogenní označené R45 nebo R49, mutagenní označené R46 a toxické pro reprodukci označené R60 nebo R61, musí být prokazatelně seznámeny s nebezpečnými vlastnostmi CHLP, se kterými nakládají, zásadami ochrany zdraví a životního prostředí před jejich škodlivými účinky a zásadami první předlékařské pomoci. (odst. 9)

Právnícká osoba nebo podnikající fyzická osoba je povinna vydat pro pracoviště, na němž se nakládá s CHLP klasifikovanými jako vysoce toxické, toxické, žíravé, karcinogenní označené R45 nebo R49, mutagenní označené R46 a toxické pro reprodukci označené R60 nebo R61, písemná pravidla o bezpečnosti, ochraně zdraví a ŽP při práci s těmito CHLP.

Pravidla musí být na pracovišti volně dostupná.

Pravidla musí obsahovat zejména informace o nebezpečných vlastnostech CHLP, se kterými zaměstnanci nakládají, pokyny pro bezpečnost, ochranu zdraví a ŽP, pokyny pro první předlékařskou pomoc a postup při nehodě.

Text pravidel musí být projednán s krajskou hygienickou stanicí příslušnou podle místa činnosti.

(odst. 10)

- ***Konkrétní zpracování a rozsah pravidel musí odpovídat povaze pracoviště, spektru a množství CHLP a charakteru práce s nimi.***
- ***Základními zdroji údajů pro zpracování pravidel jsou zejména bezpečnostní listy CHLP.***
- ***Pravidla se projednávají s územními pracovišti KHS v bývalých okresních městech (obvykle oddělení hygieny práce) dle umístění pracovišť.***

Vysoce toxické CHLP musí být skladovány v prostorách, které jsou uzamykatelné, zabezpečené proti vloupání a vstupu nepovolaných osob.

Při skladování musí být vyloučena záměna a vzájemné škodlivé působení uskladněných CHLP, zabráněno jejich pronikání do životního prostředí a ohrožení zdraví lidí.

(odst. 11)

Vysoce toxické CHLP podléhají evidenci - musí se vést pro každou CHLP odděleně, musí obsahovat údaje o přijatém a vydaném množství, stavu zásob a jméno osoby (název nebo firmu), které byly tyto CHLP vydány.

Evidenční záznamy se uchovávají nejméně po dobu 5 let po dosažení nulového stavu zásob CHLP.

(odst. 12)

Odborná způsobilost pro nakládání s CHLP klasifikovanými jako vysoce toxické (§ 44b)

Za fyzické osoby odborně způsobilé pro nakládání s CHLP klasifikovanými jako vysoce toxické, nejde-li o jejich výrobu, dovoz nebo prodej a o výkon speciální ochranné dezinfekce, dezinsekce a deratizace, se považují

a) absolventi vysokých škol

- 1. magisterských studijních programů všeobecné lékařství, farmacie, veterinárního lékařství a hygieny,**
- 2. oborů chemie,**
- 3. učitelských oborů se zaměřením na chemii,**
- 4. kteří mají doklad o absolvování speciální průpravy pro výkon práce ve zdravotnictví nebo o absolvování celoživotního vzdělávání v oboru toxikologie,**

5. magisterských oborů rostlinolékařství nebo ochrana rostlin, popřípadě programů celoživotního vzdělávání v tomto oboru,

b) fyzické osoby, které mají jiné vzdělání, než je uvedeno výše, úspěšně vykonaly zkoušku odborné způsobilosti a mají osvědčení o odborné způsobilosti k nakládání s CHLP klasifikovanými jako vysoce toxické. (odst. 1)

- Zkoušky odborné způsobilosti se konají před komisemi zřízenými na krajských hygienických stanicích.*
- Náležitosti přihlášky a požadavky při zkoušce jsou stanoveny prováděcí vyhláškou (č. 428/2004 Sb.).*

Kategorizace prací (§ 37, 38)

Podle míry výskytu faktorů, které mohou ovlivnit zdraví, se rozlišují 4 kategorie prací.

- **Kategorie první – práce, při nichž není pravděpodobný nepříznivý vliv na zdraví.**
- **Kategorie druhá – práce, při nichž lze nepříznivý vliv na zdraví očekávat jen výjimečně, zejména u vnímavých jedinců; nejsou překračovány hygienické limity a jsou splněna další stanovená kritéria.**

- **Kategorie třetí – práce s významnou mírou zdravotního rizika; expozice rizikovým faktorům není technickými opatřeními snížena pod stanovené limity a pro zajištění ochrany zdraví osob je nutno používat OOPP, organizační nebo jiná opatření, dále práce, při nichž se opakovaně vyskytují nemoci související s prací; jsou překračovány hygienické limity ve stanoveném rozsahu nebo naplněna další stanovená kritéria pro zařazení do této kategorie.**
- **Kategorie čtvrtá – práce s vysokým rizikem ohrožení zdraví, které nelze zcela vyloučit ani používáním dostupných a použitelných ochranných opatření; hygienické limity jsou překračovány nad míru stanovenou pro kategorii třetí nebo jsou naplněna další stanovená kritéria.**

- *Práce se zařazuje do kategorie po souhrnném zhodnocení zátěže všemi rozhodujícími faktory (tj. které mohou ovlivňovat zdraví pracovníků) v charakteristické směně za obvyklých provozních podmínek celoročně nebo v rozhodujícím období zátěže rizikovým faktorům.*
- *Kritéria, faktory a limity pro zařazování prací do kategorií stanovuje vyhláška (č. 432/2003 Sb.).*

Návrh (se stanovenými náležitostmi) na zařazení do kategorie 3 nebo 4 podává zaměstnavatel do 30 dnů od zahájení výkonu prací, o zařazení rozhoduje KHS.

Zařazení do kategorie 2 provádí zaměstnavatel do 30 dnů od zahájení výkonu prací a oznamuje (včetně rozhodných důvodů) neprodleně KHS.

Práce nezařazené do kategorií 2 až 4 se považují za zařazené do kategorie 1.

- ***Podle vyhlášky č. 432/2003 Sb. se nejméně do kategorie 2 řadí práce s CHLP***
 - ***zařazenými mezi karcinogeny skupiny 1 nebo 2 a mutageny skupiny 2 dle nařízení vlády č. 178/2001 Sb.,***
 - ***označenými větami R 26, R 27, R 28 a R 39 (tj. vysoce toxické),***
 - ***označenými větami R 42 a R 43 (tj. senzibilizující),***
 - ***označenými větami R 45 a R 49 (tj. karcinogenní kategorie 1 nebo 2),***
 - ***označenými větou R 46 (tj. mutagenní kategorie 1 nebo 2),***
 - ***označenými větami R 60 a R 61 (tj. toxické pro reprodukci kategorie 1 nebo 2).***

Rizikové práce (§ 39, 40)

Rizikové jsou všechny práce zařazené do kategorie 3 a 4 a dále práce zařazené do kategorie 2, o kterých tak rozhodla KHS, nebo je tak stanoveno přímo zvláštním předpisem (atomový zákon).

Zaměstnavatel, na jehož pracovištích jsou vykonávány rizikové práce, musí plnit stanovené povinnosti, mj. vést a uchovávat předepsanou evidenci a oznamovat KHS všechny skutečnosti, které by mohly mít vliv na zvýšení expozice.

Zákon č. 20/1966 Sb., o zdraví lidu, ve znění pozdějších předpisů

Závodní preventivní péče

- **Zaměstnavatel je povinen zajistit pro své zaměstnance závodní preventivní péči (§ 40).**
- **V případě závodní preventivní péče nemá zaměstnanec možnost volby lékaře nebo zdravotnického zařízení (§ 9 odst. 2).**
- **Úkoly závodní preventivní péče (§ 18a) a zařízení závodní preventivní péče (§ 35a).**

Druhy lékařských preventivních prohlídek

- vstupní
- periodické
- výstupní
- následné
- mimořádné

Cíle:

- *vyloučení působení rizikových faktorů na vnímavé osoby (tj. osoby s individuálními předpoklady pro vyšší riziko ohrožení zdraví)*
- *včasné odhalení projevů nepříznivého působení rizikových faktorů na zdraví exponovaných osob*

Zákon č. 262/2006 Sb., zákoník práce

Zákon č. 309/2006 Sb., o zajištění dalších podmínek bezpečnosti a ochrany zdraví při práci

Zákon č. 262/2006 Sb.

- **část pátá Bezpečnost a ochrana zdraví při práci (§ 101 až § 108)**

Zákon č. 309/2006 Sb.

- **část první, hlava I - Požadavky na pracoviště a pracovní prostředí, výrobní a pracovní prostředky a zařízení, organizaci práce a pracovní postupy a bezpečnostní značky (§ 1 až § 6)**
- **část první, hlava II - Předcházení ohrožení života a zdraví (§ 7 a § 8)**

Prováděcí předpisy (výběr)

- **Nařízení vlády č. 178/2001 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví zaměstnanců při práci**
- **Nařízení vlády č. 495/2001 Sb., kterým se stanoví rozsah a bližší podmínky poskytování osobních ochranných pracovních prostředků, mycích, čisticích a dezinfekčních prostředků**
- **Nařízení vlády č. 101/2005 Sb., o podrobnějších požadavcích na pracoviště a pracovní prostředí**
- **Vyhláška ministerstva zdravotnictví č. 288/2003 Sb., kterou se stanoví práce a pracoviště, které jsou zakázány těhotným ženám, kojícím ženám, matkám do konce devátého měsíce po porodu a mladistvým, a podmínky, za nichž mohou mladiství výjimečně tyto práce konat z důvodu přípravy na povolání**

Nařízení vlády č. 178/2001 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví zaměstnanců při práci, ve znění pozdějších předpisů

Stanoví m.j.:

- **Hygienické limity pro škodliviny v pracovním ovzduší (přípustné expoziční limity, nejvyšší přípustné koncentrace) (přílohy č. 2 a 3)**
- **Zásady hodnocení rizika chemických faktorů (§ 14)**
Hodnocení musí zahrnovat zejména
 - *zjištění vlastností škodlivin,*
 - *využití údajů především z bezpečnostních listů,*
 - *zhodnocení možnosti expozice (velikost, typ a trvání).*

- **Požadavky na ochranu při pracích spojených s expozicí chemickým karcinogenům a mutagenům (§ 17 až § 20).**
 - *Za chemické karcinogeny a mutageny se pro účely tohoto předpisu považují látky uvedené v příloze (č. 9) a další CHLP označené větami R45 nebo R49 (tj. karcinogenní kategorie 1 nebo 2) a R46 (tj. mutagenní kategorie 1 nebo 2).*
 - *Jsou stanoveny zvláštní povinnosti a opatření při práci s těmito CHLP.*
- **Hygienické požadavky na vybavení pracovišť (§ 28 a § 29)**
 - *zásobování vodou, šatny, umývárny, ...*

Zákon č. 59/2006 Sb., o prevenci závažných havárií způsobených vybranými nebezpečnými chemickými látkami a chemickými přípravky

Stanoví povinnosti právnických a fyzických osob, které vlastní nebo užívají objekt nebo zařízení, v němž jsou umístěny tzv. vybrané nebezpečné CHLP (vyjmenované konkrétně nebo s vyjmenovanými nebezpečnými vlastnostmi).

Při dosažení nebo překročení množství CHLP stanovených v příloze č. 1 zákona musí být objekt zařazen do skupiny A nebo B a poté splněny další povinnosti.

- **Pokud je množství nižší, ale převyšuje 2 % množství rozhodných pro zařazení objektu do skupiny A, musí být tato skutečnost protokolárně zaznamenána a kopie protokolu zaslána krajskému úřadu.**
 - *Příklady množství CHLP rozhodných pro zařazení objektu nebo zařízení do skupiny A*
 - *vysoce toxické – 5 tun (některých látek i méně)*
 - *toxické – 50 tun (některých i méně)*
 - *některé karcinogenní – 0,5 tuny*
- *Rozhodující je celková skladovací kapacita apod., ne obvyklé nebo průměrné množství nebezpečných CHLP.*

PŘÍPUSTNÉ LIMITY ŠKODLIVIN

Přípustné limity škodlivin ve složkách životního prostředí

Pracovní ovzduší - přípustné expoziční limity (PEL) a nejvyšší přípustné koncentrace (NPK-P) prachů a látek s toxickým účinkem.

Vnitřní prostředí některých pobytových místností – limitní hodinové koncentrace chemických ukazatelů a prachu.

Pitná voda – (nejvyšší) mezní hodnoty (NMH, MH), ...

Potraviny a nápoje – maximální limity reziduí pesticidů a veterinárních léčiv, limity kontaminujících látek a přirozeně se vyskytujících toxikologicky významných látek, podmínky použití přídatných látek, sladidel, barviv, ...

Předměty běžného užívání (hračky pro děti do 3 let, kosmetika, ...), obaly na potraviny, materiály pro výrobu bižuterie, nábytkářské a stavební materiály, ...

Registrace pesticidů, stanovení reziduálních limitů a ochranných lhůt

Povinná registrace zahrnuje posouzení

- účinnosti**
- toxikologických vlastností (rizik pro zdraví lidí při používání)**
- osudu v rostlinách a prostředí (odbourání a migrace v půdě, vodě, ...)**
- reziduí**
- nebezpečnosti pro necílové organizmy v životním prostředí (včely, zvěř, ptáci, vodní organizmy, půdní organizmy, rostliny)**
- fyzikálně chemických nebezpečných vlastností, stability, analytických metod, ...**

Rezidua pesticidů

Rezidua pesticidů v potravinách - zbytková množství pesticidů, jejich metabolitů, rozkladných nebo reakčních produktů, které se nacházejí v potravinách nebo na potravinách (vyhláška č. 158/2004 Sb., kterou se stanoví maximální přípustné množství reziduí jednotlivých druhů pesticidů v potravinách a potravinových surovinách).

Maximální limit reziduí (MLR) pesticidů - nejvyšší přípustné, toxikologicky přijatelné množství reziduí pesticidů, které je výsledkem použití pesticidů k ochraně rostlin během vegetace a skladování, nebo je výsledkem kontaminace životního prostředí dnes již nepoužívanými pesticidy.

Vyjadřuje se v hmotnostním poměru rezidua k hmotnosti potravin rostlinného nebo živočišného původu ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Odvození reziduálních limitů

Výchozím údajem je NOAEL (nebo LOAEL) rezidua.

Z NOAEL se odvodí přijatelný denní příjem (ADI; Acceptable Daily Intake) – dávka, o které lze podle současných poznatků předpokládat, že ani při každodenním celoživotním příjmu nebude mít žádné nepříznivé účinky na konzumenta a jeho potomstvo.

Obvykle se ADI vypočte dělením NOAEL bezpečnostním faktorem 100 (10x na mezidruhové rozdíly, 10x na individuální rozdíly).

MLR se vypočte z ADI dělením potravním faktorem (zohledňuje podíl z ADI, který lze „vyhradit“ na příjem z potravin a její průměrnou spotřebu).

Ochranná lhůta

Ochranná lhůta - nejkratší přípustný interval (ve dnech) mezi posledním ošetřením a sklizní, vyskladněním, resp. uvolněním komodity ke konzumu nebo krmení.

Je to doba potřebná k poklesu množství reziduí v ošetřených rostlinách nebo rostlinných produktech pod jejich maximální přípustné množství.

Určí se na základě studia průběhu a rychlosti úbytku účinných látek a produktů jejich přeměn po aplikaci přípravků v předepsaných dávkách.

PRVNÍ PŘEDLÉKAŘSKÁ POMOC PŘI NEHODÁCH S CHLP

V posledních letech došlo z řady důvodů k některým významným změnám v názorech na postupy předlékařské první pomoci.

Vývoj poznatků a doporučení pro optimální první pomoc může pokračovat, je třeba sledovat !

PP při nadýchání

- odvést nebo odnést postiženého z místa inhalace škodliviny**
- odstranit oděv, pokud může být kontaminován**
- postiženého ponechat v úplném klidu (prevence plicního edému), zajistit proti prochladnutí**
- u CHLP s rizikem plicního edému, při přetrvávajících potížích nebo v nejistotě zajistit lékařskou pomoc nebo kontrolu**

PP při potřísnění

- odstranit znečištěný oděv, zasažené místo důkladně omýt (min. 10 minut, u žíravých látek raději déle, u hydroxidů doporučováno i 30 minut) čistou vlažnou vodou**
- mýdlo nebo šampon jen na neporušenou pokožku, nepoužívat rozpouštědla nebo kartáče**
- nedoporučují se žádné neutralizační prostředky**
- omezit riziko vstupu infekce**
- podle rozsahu potřísnění a doby působení CHLP případně zajistit lékařské ošetření nebo kontrolu**

PP při zasažení oka

- okamžité vymývání oka - důkladně otevřít víčka (třeba i rozumným násilím), vymývat alespoň 10-15 minut proudem čisté vlažné vody (nepotřísnit nezasažené oko)
 - *nosí-li postižený kontaktní čočky, je nutno je před vymýváním oka odstranit*
- žádný neutralizační prostředek
- vždy bezodkladné lékařské vyšetření

PP při požití – největší změny v doporučeních

Je-li k dispozici etiketa nebo návod k použití s doporučeným postupem PP, řídit se uvedenými pokyny (na bezpečnostní listy příliš nespoléhat).

V ostatních případech postupovat podle těchto zásad:

- zvracení vyvolat jen po požití vysoce toxických a toxických CHLP, nebo po požití velkých množství CHLP (např. sebevražedný pokus), u kterých to není zakázáno (zákaz platí pro CHLP žíravé a CHLP s R65, které současně nejsou vysoce toxické nebo toxické, tenzidy), zejména pokud se nevážou na aktivní uhlí (např. anorganické soli, alkoholy); po vyzvracení nebo neúspěšném pokusu o vyvolání zvracení podat sklenici vody s rozmíchaným aktivním uhlím (min. 10 tablet) (výjimky – viz dále např. kys. fluorovodíková)**

- u žíravých CHLP, které nejsou současně vysoce toxické nebo toxické, podat 0,2-0,5 litru studené (ledové) vody, nic dalšího (výjimky – např. kys. fluorovodíková: podat 2 lžičky MgSO_4 ve 1/4 litru vody), nevyvolávat zvracení
- u ostatních CHLP (tj. které nejsou vysoce toxické, toxické ani žíravé) podat sklenici vody s rozmíchaným aktivním uhlím (5-10 tablet), nepodávat žádné jiné prostředky, nevyvolávat zvracení
- vždy zajistit lékařské ošetření

Stavy ohrožující život, umělé dýchání, nepřímá srdeční masáž, péče o osobu v bezvědomí.

Stavy bezprostředně ohrožující život

- bezvědomí**
- bezdeší**
- zástava srdce**

Postup při bezvědomí

- kontrola základních životních funkcí**
- jsou-li dýchání i srdeční činnost zachovány, uložit do stabilizované polohy (prevence udušení při zvracení)**
- zákaz cokoli podávat ústy**
- stálý dohled a kontrola základních životních funkcí**
- přivolání RZP**

Postup při bezdeší

- upravit polohu na zádech (záklon hlavy, kontrola ústní dutiny)**
- dýchání z úst do úst (vhodné je použití roušky)**
- přivolání RZP**

Postup při zástavě srdce

- upravit polohu na zádech**
- nepřímá srdeční masáž**
- kombinace srdeční masáže a vdechů (30:2)**
- přivolání RZP**

Vybavení a použití prostředků z lékárničky pro pracoviště s chemickými látkami a přípravky

Vybavení lékárničky (kromě autolékárniček) není konkrétně stanoveno žádným předpisem.

- Zaměstnavatel má povinnost zajistit prostředky pro první pomoc v rozsahu dohodnutém s poskytovatelem pracovně lékařské péče.**
- Nutno vycházet z analýzy předvídatelných (reálných, i když třeba málo pravděpodobných) situací, pokynů pro PP na etiketách, v bezpečnostních listech apod. (pozor na nevhodná doporučení !).**

Základní vybavení při běžném rozsahu práce v menší laboratoři (např. pro větší výukovou laboratoř nebo skupinu laboratoří nutno rozšířit):

- běžné vybavení jako v autolékárničce**
- Septonex (v nádobce s mechanickým rozprašovačem) – dezinfekční přípravek na drobná kožní poranění a drobné projevy kožního zánětu (zarudnutí, mokvání, strupy)**
- Ophtal (souprava roztoku v lahvičce a oční vaničky) – k odstraňování cizích tělísek z oka, k výplachům při podráždění oka (prachem apod.), při lehkém zánětu spojivek**
- aktivní uhlí (tablety v sáčcích nebo tubách) – k podání při požití CHLP (kromě žíravých); nutno podat dostatečné množství (neuškodí), např. 10-20 tablet rozmačkaných ve sklenici vody**

ZDROJE ÚDAJŮ O NEBEZPEČNÝCH VLASTNOSTECH CHLP

Klasifikace CHLP:

- obaly (etikety)
- katalogy chemikálií
- Seznam závazně klasifikovaných látek
<http://www.mpo.cz/cz/prumysl-a-stavebnictvi/dance/vyhledani-latek.html>

Bezpečnostní listy CHLP:

- **www stránky významných světových výrobců CHLP**

Další informace:

- doporučit lze zejména využívání volně dostupných databází nebo dokumentů mezinárodních nebo uznávaných národních institucí, jako např. IPCS (International Programme on Chemical Safety), ESIS (European Chemical Substances Information System), IARC (International Agency for Research on Cancer), US EPA (U.S. Environmental Protection Agency) apod.
- Příklady
 - <http://www.inchem.org/>
 - <http://ecb.jrc.it/esis/>
 - <http://www.inchem.org/pages/iarc.html>

SPECIÁLNÍ TOXIKOLOGIE

Cílem této části předmětu je získání přehledu o nebezpečných vlastnostech prakticky a toxikologicky významných látek.

- Toxikologie anorganických látek – přehled vlastností prvků a jejich sloučenin dle periodické soustavy**
- Toxikologie organických látek - přehled vlastností významných skupin organických sloučenin**

Doporučená literatura:

- Picka K., Matoušek J.: Základy obecné a speciální toxikologie (skripta k vypůjčení ve fakultní knihovně)**
- Tichý M.: Toxikologie pro chemiky (skripta PŘF UK v Praze, Nakladatelství Karolinum, Praha 2004)**

Požadavky na znalosti – schopnost stručně a výstižně charakterizovat toxikologické vlastnosti a míru nebezpečnosti látek:

Místní účinky

- mimořádně závažné (žíravé)**
- významné (dráždivé)**
- málo závažné**

Celkové účinky – hlavní působení (cílové orgány a systémy), typické projevy působení (příznaky otravy) a míra závažnosti

- mimořádně závažné (vysoce toxické)**
- velmi významné (toxické)**
- méně závažné (zdraví škodlivé)**
- málo významné (neklasifikované)**

Senzibilizace – jde o významné alergen?

Pozdní účinky – známé nebo pravděpodobné specifické pozdní účinky, míra závažnosti (prokázané, pravděpodobné, možné)

- karcinogenita**
- mutagenita**
- reprodukční a vývojová toxicita**