

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
mgr JOANNA SUBDYS
Uniwersytet Medyczny
90-151 Łódź
ul. dr. J. Muszyńskiego

Alfa-cypermetyryna – aerozole, mieszanina izomerów

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 1 mg/m³
NDSCh: –
NDSP: –
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.06.2000

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 11.04.2001

Słowa kluczowe: alfametryna, toksyczność układowa, toksyczność dermalna, zwierzęta, ludzie, normatywy higieniczne.

Key words: alphametrin, toxicity, dermal, systemic, animals, humans, exposure limits.

Alfametryna (alfa-cypermetyryna) jest pyretroidem syntetycznym stosowanym jako insektycyd. Produkowana jest z kwasu cis-2,2 dimetylo-3-(2'2' dichlorowinylo)-cyklopropanokarboksylowego, 3-fenoksybenzoaldehydu i cyjanku sodowego. Dostępnych jest kilka form użytkowych preparatu: CS – zawiesina kapsułek przeznaczonych do rozcieńczenia w wodzie, EC – koncentrat do sporządzenia emulsji wodnej oraz ULV – ciecz ultraniskoobjętościowa gotowa do zastosowania. Produkcja roczna alfametryny w Polsce wynosi około 100 tys. litrów 10-procentowego koncentratu.

Alfametryna po bezpośrednim działaniu na skórę i błony śluzowe może powodować podrażnienie, zaczerwienienie i obrzęk. Nie opisano żadnego przypadkowego zatrucia tą substancją.

Po podaniu dożołądkowym u gryzoni alfametryna wykazuje umiarkowanie dużą toksyczność zależną od jej stężenia w preparacie i od nośnika.

Narażenie ostre dożołądkowe charakteryzują objawy kliniczne typowe dla pyretroidów – zaburzenie koordynacji ruchowej, beład, płasawica, nienormalny chód (*tiptoe walk*), a następnie pojawia się wzrost ślinienia i łzawienia, stroszenie włosów, drżenie i drgawki kloniczne. W większości przypadków padnięcie zwierząt następowało w ciągu pierwszych 3 h narażenia, a zwierzęta, które przeżyły, powracały do zdrowia w ciągu 7 dni.

Toksyczność dermalna preparatu jest mała, a objawy kliniczne zależne od postaci preparatu. U szczurów po narażeniu na preparaty *pour-on* nie zaobserwowano zmian klinicznych. Preparat SC wywoływał krwiaki wokół

* Wartość normatywna alfametryny jest zgodna z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. DzU nr 217, poz. 1833.

Metoda oznaczania stężenia alfametryny – aerozoli w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics* (JOSE) 1999, 5(4).

nosa i oczu zwierząt. Po aplikacji preparatu EC lub ULV obserwowano łzawienie, zmierzwienie sierści, agresję i biegunkę. Natomiast u królików po naniesieniu na nieuszkodzoną i zdepilowaną skórę nierozcieńczona alfametryna była minimalnie drażniąca. Wszystkie formy użytkowe preparatu nie wykazywały działania drażniącego lub były tylko łagodnie drażniące.

W teście Draize'a przeprowadzonym na królikach preparaty alfametryny powodowały ostre podrażnienie oczu, zmętnienie rogówki i uszkodzenie tęczówki. Alfametryna nie wykazuje skórno działającego uczulającego u świnek morskich.

Na podstawie wyników testów z *Salmonella typhimurium* i *Saccharomyces cerevisiae*, zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji, wykazano, że alfametryna nie jest mutagenna. Ujemne wyniki uzyskano także w badaniach *in vitro* przeprowadzanych z chromosomami i DNA z komórek szpiku kostnego oraz wątroby szczurzej.

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie na temat działania kancerogennego, embriotoksycznego i teratogenno alfametryny, a także jej wpływu na rozrodczość.

Alfametryna słabo wchłania się przez przewód pokarmowy, układ oddechowy i skórę. W związku z jej właściwościami lipofilnymi w większym stężeniu gromadzi się w tkance tłuszczowej, w skórze, wątrobie, nerkach nadnerczach i jajnikach.

U ludzi szybkość wydalania jest zależna od dawki – około 43% dawki wydalana się z moczem w ciągu pierwszych 24 h w postaci wolnego lub sprzężonego kwasu *cis*-cyklopropanokarboksylowego (*cis*-CPA). Wydalanie z moczem nie wzrastało po podaniu powtórnej dawki.

Na podstawie wyników narażenia przewlekłego przeprowadzonego na psach przyjęto za wartość NOAEL alfametryny 90 mg/kg paszy (równoważnik około 2,25 mg/kg m.c./dobę). Dokonano jej przeliczenia na dawkę wchłaniana przez człowieka w czasie 8-godzinnej narażenia i obliczono wartość NDS z zastosowaniem trzech współczynników niepewności. Zaproponowano przyjęcie wartości NDS alfametryny wynoszącej 1 mg/m³

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

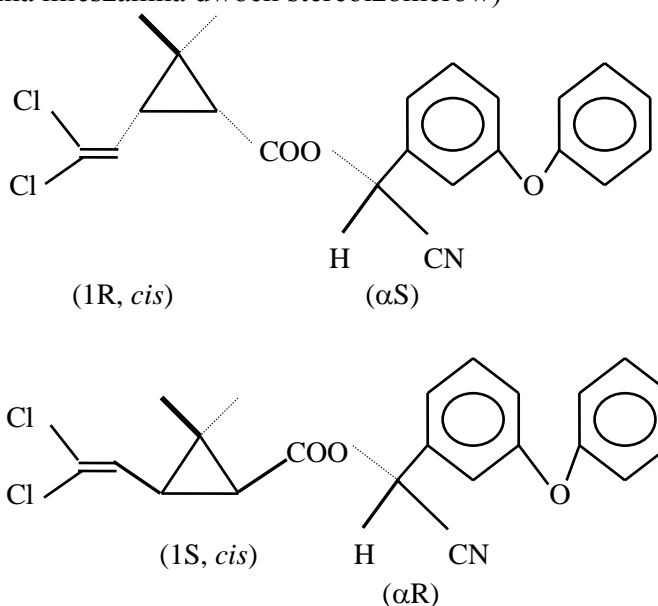
– nazwa chemiczna

ester α -cyjano-3-fenoksybenzylowy kwasu 2,2-dimetylo-3-(2,2-dichlorowinylo) cyklopropanokarboksylowego-1 (para enancjomerycznych izomerów /1R *cis*/S i /1S *cis*/R)

– wzór sumaryczny

$C_{22}H_{19}NO_3Cl_2$

– wzór strukturalny (racemiczna mieszanina dwóch stereoizomerów)



– numery w rejestrze CAS:	67375-30-8 poprawna (stała) stereochemia; 52315-07-8 (poprzednie 69865-74-0 i 86752-99-0, 86753-92-6; cypermetryna (bez danych stereochemicznych) były czasami używane w „Chemical Abstracts”
– numer w rejestrze RTECS	GZ1251400
– numery kodowe:	WL 85 871; OMS 3004
– synonimy:	alfamethrin, alfoxylate, alphacypermethrin, alfa-cypermetryna
– preparaty handlowe:	Alfamor, Alfasekt; Alfazot, Fastac, Fendona Concord i Renegade.

Właściwości fizykochemiczne (Alpha-cypermethrin 1992):

– postać	krystaliczny proszek lub gęsta masa
– barwa	żółta
– masa cząsteczkowa	416,3
– temperatura wrzenia	200 °C dla 9,3 Pa
– temperatura topnienia	80,5 °C
– prężność pary	170 mPa (w temp. 20 °C)
– gęstość	1,12 g/cm ³ (w temp. 20 °C; 1,28 g/cm ³ (w temp. 22 °C)
– rozpuszczalność (w temp. 25 °C)	0,005 ÷ 0,01 mg/l wody; 620 g/l acetonu; 515 g/l cykloheksanonu; 7 g/kg heksanu; 351 g/l ksyłenu
– trwałość:	stabilna w środowisku kwaśnym lub neutralnym (pH 3 ÷ 7), a w silnie alkalicznym ulega hydrolizie (pH 12 ÷ 13); rozkłada się w temperaturze powyżej 220 °C
– współczynnik podziału n-oktanol/woda	log P _{ow} 5,16 (P _{ow} = 1,4 · 10 ⁵)
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm = 17,02 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,059 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Alfametryna (alfa-cypermetryna) jest produkowana z *cis*-2,2 dimetylo-3-(2''2'' dichlorowinylo)-cyklopropanu karboksylowego i cyjanku sodowego. Jako produkt handlowy jest dostępna od 1983 r. W Polsce kilka jej odmian produkuje się sezonowo w zakładach „Organika Azot” w Jaworznie. Roczna produkcja wynosi około 100 tys. litrów 10-procentowego koncentratu alfametryny. Niewielkie ilości produkuje także firma „Asplant” z Jaworzna (przekaz ustny od pracownika zakładów „Organika Azot” w Jaworznie).

Dostępne preparaty handlowe:

– „Fastac” – koncentrat do sporządzania emulsji wodnej (20 ÷ 100 g/l); WP – wchłaniający wilgoć proszek (50 g/kg); SC (*suspension concentrate*) – koncentrat zawiesinowy (15 ÷ 250 g/l); ULV (*ultra-low volume*) – ciecz ultra niskoobjętościowej jednorodna gotowa do stosowania z aparaturą ULV (6 ÷ 15 g/l)

– „Fendona” i „Renegade” EC (*emulsifiable concentrate*) – emulgujący koncentrat (50 ÷ 100 g/l); SC – koncentrat zawiesinowy (250 g/l) i WP – wchłaniający wilgoć proszek (50 g/kg).

Alfametryna jest stosowana jako insektycyd o szerokim spektrum działania. Skuteczna jest zwłaszcza przeciw motyloom (*Lepidoptera*) i chrząszczom (*Coleoptera*). Używana jest w leśnictwie, uprawach cytrusów, bawełny, ryżu, soi, ziemniaków oraz winogron. Najczęściej jest stosowana o stężeniu $5 \div 30$ g aktywnego składnika na hektar (Alpha-cypermethrin 1992).

Narażenie na omawianą substancję występuje głównie w procesie produkcji i związane jest z rozsiewaniem pestycydów.

W Polsce są dopuszczone do użytku następujące preparaty: Alfamor, Asplant, Alfasekt 05 SC i Alfazot 05 SC (zawierające 5% alfametryny), Fastach 10 EC, Fastach 1,5 ULV (zawierające 10 i 15% alfametryny) produkowane w zakładach „Organica Azot” w Jaworznie oraz Cymbusz 10 EC i Cypertil 25 EC (zawierające 10 i 25% alfametryny) importowane z Wielkiej Brytanii (obwieszczenie ministra rolnictwa i gospodarki żywnościowej z dnia 3.01.1994 r.).

Obecnie w zakładach „Organica Azot” w Jaworznie alfametrynę produkuje się jedynie sezonowo. Przez kilka tygodni podczas procesu formułowania preparatu narażonych na jej działanie jest kilkanaście osób.

Wielkość narażenia na alfametrynę w procesie produkcji określono po zbadaniu czterech pracowników w Durban w Afryce Południowej. Stężenie alfametryny na stanowisku pracy badano metodą stacjonarną za pomocą autosamplerów. Badano też stężenie metabolitów alfametryny w moczu i wykonano badania lekarskie narażonych pracowników. Średnie narażenie robotników przez dwa dni w procesie formułowania technicznego koncentratu wynosiło $2,8$ i $4,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, trzeciego dnia średnie stężenie technicznego preparatu wynosiło $54,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. W badaniach lekarskich u dwóch osób stwierdzono niewielkie zmiany skórne będące prawdopodobnie skutkiem osadzania się cząstek alfametryny na skórze, twarzy i karku. W moczu nie znaleziono metabolitów alfametryny (limit detekcji $0,02 \text{ mg/l}$), (Western 1984 za Alpha-cypermethrin 1992).

W badaniach sprawdzających wielkość dermalnego narażenia, jakiej podlegali trzej operatorzy rozsiewający pestycydy, stwierdzono, że są oni narażeni na następujące stężenia alfametryny: w procesie mieszania i ładowania pestycydu na traktor – $2,45$; $0,57$ i $2,94 \text{ mg}/\text{operację}$, podczas spryskiwania – $0,38$; $0,61$ i $0,40 \text{ mg/h}$, natomiast podczas mycia przyrządów roboczych – $0,12$; $0,29$; $0,73 \text{ mg}/\text{operację}$ (Senior, Lavers 1990a, b za Alpha-cypermethrin 1992).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Dotychczas opisane przypadki toksycznego działania alfametryny dotyczą ludzi narażonych zawodowo. Alfametryna po bezpośrednim działaniu na skórę i błony śluzowe powodować może ich podrażnienie, zaczerwienienie, obrzęk i odczyny uczuleniowe. Nie opisano żadnego przypadkowego zatrucia tą substancją.

Można sądzić, że po narażeniu wziętnym objawami mogą być: kaszel, duszność, objawy astmatyczne i inne objawy nadwrażliwości. Spożycie substancji może wywołać mdłości, wymioty, biegunkę, a bardzo rzadko (przy dużych dawkach doustnych) istnieje także możliwość wystąpienia zaburzeń koordynacji, pobudzenia, drgawek i śpiączki, a nawet porażenia ośrodka oddechowego (Pestycydy 1995; RTECS 1996).

Badania epidemiologiczne

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Alfametrynę po podaniu *per os* charakteryzuje umiarkowanie duża toksyczność u gryzoni. Wartość DL_{50} u myszy i szczurów jest zmienna i zależy od stężenia alfametryny w preparacie i od nośnika (tab. 1., 2.). W związku z tym do celów praktycznych zalecono wartość bliską uzyskiwanej u szczurów i myszy $DL_{50} = 80 \text{ mg/kg m.c.}$ (za Alpha-cypermethrin 1992).

Tabela 1.

Wartość DL_{50} po podaniu dożołądkowym i dermalnym form użytkowych alfametryny szczurom (za Alpha-cypermethrin 1992)

Postać preparatu	Wartość LD_{50} , mg preparatu/kg m.c.		Piśmiennictwo
	po podaniu dożołądkowym	po podaniu dermalnym	
100 g/l EC	101 (82 ÷ 119)	> 1800	Rose 1984d
100 g/l EC	136 (96 ÷ 186)	> 1800	Rose 1984e
100 g/l EC	174 (125 ÷ 327)	> 2000	Price 1985a
30 g/l EC	229 (178 ÷ 292)	> 2000	Rose 1984f
30 g/l EC	673 (597 ÷ 753)	> 2000	Rose 1985
15 g/l <i>pour-on</i>	> 2000	> 2000	Price 1988
10 g/l <i>pour-on</i>	> 2000	> 2000	Price 1988
100 g/l S.C.	1804 (1507 ÷ 2168)	> 2000	Price 1985b
60 g/l S.C.	> 5000	> 2000	Gardner 1991
15 g/l S.C.	> 5000	> 2000	Price 1986
15 g/l ULV	5838 (5130 ÷ 6665)	> 2000	Rose 1984c
Mieszanki z innymi aktywnymi składnikami			
Fastac/methomyl ^a EC	58 ÷ 97 (samce)	> 1900	Rose 1984h
15/120 g/l	73 (51 ÷ 89), (samice)	> 1900	
Fastac/BPMC ^b EC	310 (215 ÷ 462)	> 2000	Price 1987
10/400 g/l			
Fastac/Azodrin ^c EC	25 (18 ÷ 34)	> 2000	Gardner 1989
20/400 g/l			

EC – koncentrat do sporządzania emulsji wodnej (*emulsifiable concentrate*); SC – zawiesina kapsułek przeznaczona do rozcieńczenia wodą przed zastosowaniem (*suspension concentrate*); ULV – ultra małe stężenie (*ultra-low volume*).

^a Methomyl-pestycyd, karbaminian, $DL_{50} = 17 \text{ mg/kg m.c.}$ (*per os* dla szczura); ^b BPMC-2 secbutylofenylo-metylokarbaminian (fenobucarb), $DL_{50} = 350 \text{ mg/kg m.c.}$ (*per os* dla szczura), NDS Japonia 1993 = 5 mg/m^3 (skóra); ^c Azodrin pestycyd fosforoorganiczny, $DL_{50} = 8 \text{ mg/kg m.c.}$ (*per os* dla szczura), (Tomes Plus 1997).

Po podaniu dermalnym wartość DL_{50} u szczurów jest większa niż 2000 mg/kg masy ciała (tab. 1).

Letalne stężenie związku w powietrzu (LC_{50}) dla narażenia 4-godzinnego u szczurów jest większe od 1,3 g 30-procentowego preparatu osadzonego na krzemionce/ m^3 , co odpowiada 400 mg aktywnego składnika/ m^3 (Blair 1984 za Alpha-cypermethrin 1992).

Po podaniu alfametryny dootrzewnowo wartość DL_{50} u szczurów wynosiła 339 mg aktywnego składnika/kg m.c. (Rose 1984a za Alpha-cypermethrin 1992).

Tabela 2.**Wartość DL₅₀ po podaniu technicznej alfametryny (za Alpha-cypermethrin 1992)**

Gatunek zwierząt	Stężenie i sposób podania	Wartość LD ₅₀ , mg/kg m.c. (95-procentowy przedział ufności)	Piśmiennictwo
Mysz CD	5-procentowe w oleju kukurydzianym	35 (26 ÷ 48)	<i>Rose</i> 1982
	40-procentowe w DMSO	762 (514 ÷ 912)	<i>Rose</i> 1982
	50-procentowa wodna zawiesina	798 (568 ÷ 1074)	<i>Rose</i> 1982
Szczur Wistar	5-procentowe w oleju kukurydzianym	79 (63-98)	<i>Dewar</i> 1981
	40-procentowe w DMSO	maksymalnie 4000	<i>Rose</i> 1982
	50-procentowa wodna zawiesina	> 5000	<i>Rose</i> 1982
Szczur Wistar	10-procentowe w oleju kukurydzianym	40 ÷ 80	<i>Rose</i> 1983a
	20-procentowe w oleju kukurydzianym	368 (282 ÷ 487)	<i>Rose</i> 1983a

Narażenie ostre dożołądkowe charakteryzują objawy kliniczne typowe dla pyretroidów – zaburzenie koordynacji ruchowej, bezład, płasawica, nienormalny chód (*tiptoe walk*), a następnie wzrost ślinienia, łzawienia, a także stroszenie włosów, drżenie i drgawki kloniczne. W większości przypadków padnięcie zwierząt następowało w ciągu pierwszych 3 h, a zwierzęta przeżywające powracały do zdrowia w ciągu 7 dni (*Rose* 1982; 1983a za Alpha-cypermethrin 1992).

W badaniach prowadzonych na psach rasy beagle (jeden samiec i jedna samica w każdej grupie) zwierzętom podawano alfametrynę z dietą w ilości 200 mg/kg pokarmu przez 7 dni, 400 mg/kg pokarmu przez 2 dni i 300 mg/kg diety przez 7 dni. Po dawce 200 mg/kg alfametryny nie zaobserwowano żadnych zmian u zwierząt, natomiast dawka 300 mg/kg diety i dawki większe powodowały spadek masy ciała, niezdolność ruchową, przytłumione zachowanie się, kiwanie głową, zwracanie pokarmu, drżenie ciała i zmniejszoną odpowiedź na bodziec. Wyniki badań hematologicznych, biochemicznych i makroskopowych nie wykazały zmian (*Greenough, Goburdhun* 1984 za Alpha-cypermethrin 1992).

W kolejnych badaniach psy beagle (samiec i samica) otrzymywały 300 mg/kg diety przez 3 dni (samiec) i przez 4 dni (samica) oraz 250 mg/kg diety przez 7 dni. Zwierzęta wykazywały zmiany podobne jak we wcześniej opisanym doświadczeniu, przy czym po dawce 250 mg/kg pokarmu odpowiedź u samic była bardziej zaznaczona niż u samców. Nie zaobserwowano zmian w hematologicznych i biochemicznych parametrach, nie było także zmian w moczu, kale, krwi lub makroskopowej patologii (*Greenough, Goburdhun* 1984 za Alpha-cypermethrin 1992).

Zbadano toksyczne działanie IRS-*cis*- i IRS-*trans*-cypermetryny podanej szczirom dożylnie. Obydwie formy wywoływały u zwierząt zespół mózdkowo-rdzeniowy (CS), który objawia się początkowo zmianami behawioralnymi (zagrzebywanie i chowanie się zwierząt w ściółkę), a następnie po upływie 2 ÷ 3 min – obfitym ślinotokiem, drżeniem całego ciała, wzmożoną reaktywnością psychoruchową i nienaturalnym sposobem poruszania się. Drżenie przechodziło następnie w atetozę płasawiczą całego ciała, która stopniowo stawała się coraz bardziej gwałtowna i była potęgowana przez bodźce czuciowe. Sporadycznie, w krańcowych przypadkach, obserwowano napady skurczów klonicznych (*Verschoyle, Aldridge* 1980 za Alpha-cypermethrin 1992).

W doświadczeniu z narażeniem inhalacyjnym grupę liczącą 5 samców i 5 samic szczurów albinos Fischer 344 poddano 4-godzinnemu narażeniu na alfametrynę osadzoną na krzemionce (30% m/m, stężenie alfametryny wynosiło $1,3 \text{ g/m}^3$ – równowartość $0,4 \text{ g}$ aktywnego składnika/ m^3) o średnicy cząstek $4,2 \mu\text{m}$. Zwierzęta obserwowano przez 14 dni po narażeniu. Nie zaobserwowano zmian toksycznych. Badanie makroskopowe płuc również nie wykazało zmian (Blair 1984 za Alpha-cypermethrin 1992).

Toksyczność dermalna alfametryny jest mała. Nie zaobserwowano zmian toksycznych i przypadków śmiertelnych ani u szczurów (Dewar 1981; Shell 1983a za Alpha-cypermethrin 1992), ani u myszy (Rose 1982, Shell 1983a) poddanych pojedynczemu 24-godzinnemu narażeniu dermalnemu na dawki odpowiednio 500 mg/kg m.c. (25% w DMSO) i 100 mg/kg m.c. (5% w oleju kukurydzianym).

Nierozcieńczona techniczna alfametryna była minimalnie drażniąca kiedy aplikowano ją w postaci pojedynczej dawki przez 24 h na nieuszkodzoną, zdepilowaną skórę królika (Dewar 1981 za Alpha-cypermethrin 1992).

Króliki białe New Zealand były poddawane badaniom drażniącego działania na skórę form użytkowych alfametryny. Test przeprowadzono z 4-godzinnym okresem narażenia i czasem obserwacji $7 \div 21$ dni. Testowano: 30 i 100 g/l preparatu EC; 15 g/l ULV; 10 i 15 g/l *pour-on* preparatu; 15 i 100 g/l SC i Festac/methomyl (15/120) EC. Preparat EC wywoływał podrażnienia skórne od łagodnych do średnich oraz powierzchniową martwicę obserwowaną u jednego lub dwóch zwierząt narażonych na preparat o stężeniu 100 g/l (zmiana ta nie była trwała, a skutki utrzymywały się około 3 dni). W badaniach tych preparaty EC i 100 g/l SC zakwalifikowano jako środki łagodnie drażniące. Wszystkie inne badane preparaty nie wykazywały działania drażniącego lub były tylko słabo drażniące (Rose 1984c, d, e, f, h; 1985; Price 1985a, b; 1986; 1988 za Alpha-cypermethrin 1992).

Nierozpuszczone preparaty badano pod względem działania drażniącego na oczy w teście Draize'a. Badaniom poddano sześć królików. Po wszystkich testowanych preparatach EC (dawki 30 lub 100 g/l) obserwowano: ostre podrażnienie oczu, zmętnienie rogówki i uszkodzenie tęczęwki (Rose 1984d, e, f; 1985 za Alpha-cypermethrin 1992). Kliniczne zmiany obserwowano również po aplikacji EC lub ULV. Manifestowały się one wzrostem łzawienia, *chromodacryorrhoea* i zmierzwieniem sierści, agresywnością i biegunką. Podobnie działał preparat Fastac/BPMC, powodując obrzęk w miejscu podania.

Działanie uczulające technicznej formy alfametryny testowano na świnkach morskich testem Magnussona i Kligmana w grupie 10 samców i 10 samic. Grupę kontrolną stanowiło 55 zwierząt obu płci. Badania przeprowadzono, stosując alfametrynę o stężeniu w śródskórnych iniekcjach – 0,05-procentową (v/v) w oleju kukurydzianym, a do aplikacji miejscowej – 50-procentowy roztwór (m/m) w wazelinie. Otrzymano wyniki negatywne, stąd wniosek, że alfametryna nie ma skórnego działania uczulającego na świnki morskie (Dewar 1981 za Alpha-cypermethrin 1992).

W innych badaniach preparat EC alfametryny (100 g/l) i jego ślepy odpowiednik w postaci 50-procentowych roztworów w oleju roślinnym aplikowano świnkom morskim w teście Buehlera. Działanie miejscowe badano z użyciem 30-procentowego roztworu w oleju roślinnym. U żadnego z badanych zwierząt nie stwierdzono obecności wyników dodatnich między 24 a 48 h narażenia (Rose 1984 za Alpha-cypermethrin 1992).

Tabela 3.**Zależność efektu toksycznego od wielkości narażenia (za Alpha-cypermethrin 1992)**

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Dawka	Dawka skumulowana	Efekty toksyczne	Piśmiennictwo
Szczur Wistar	inhalacyjnie	równoważnik 0,4 g aktywnego składnika/m ³ przez 4 h		bez zmian	<i>Blair</i> 1984
Szczur	dermalnie	500 mg/kg m.c. (25-procentowy r-r w DMSO) przez 24 h		bez zmian	<i>Dewar</i> 1981; <i>Shell</i> 1983
Mysz	dermalnie	100 mg/kg m.c. (5-procentowy roztwór w oleju kukurydzianym) przez 24 h		bez zmian	<i>Rose</i> 1982; <i>Shell</i> 1983
Szczur Wistar	z paszą	20 mg/kg m.c. przez 5 tygodni	700 mg/kg m.c.	wzrost masy nerek i wątroby u zwierząt obu płci; spadek stężenia białka i wzrost stężenia mocznika we krwi u samców	<i>Pickering</i> 1982
Szczur Wistar	z paszą	40 mg/kg m.c. przez 5 tygodni	1400 mg/kg m.c.	wzrost masy nerek i wątroby u zwierząt obu płci; spadek stężenia białka i wzrost stężenia mocznika we krwi u zwierząt obu płci	<i>Pickering</i> 1982
Szczur Wistar	z paszą	9 mg/kg m.c. przez 13 tygodni	819 mg/kg m.c.	bez zmian	<i>Clark</i> 1982
Szczur Wistar	z paszą	27 mg/kg m.c. przez 13 tygodni	2457 mg/kg m.c.	spadek masy ciała skorelowany zmniejszonym przyjmowaniem pokarmu nienormalny chód z wywichniętymi kończynami; liczne przypadki owrzodzenia skóry i linienia; ograniczone zmiany degeneracyjne w aksonach nerwu kulszowego	<i>Clark</i> 1982

cd. tab.3.

Gatunek zwierząt	Sposób podania	Dawka	Dawka skumulowana	Efekty toksyczne	Piśmiennictwo
Psy beagle	z paszą	200 mg/kg diety przez 7 dni		bez zmian	<i>Greenough, Goburdhum</i> 1984
Psy beagle	z paszą	300 mg/kg diety przez 7 dni		spadek masy ciała, niezdolność ruchowa, przytłumione zachowanie się, kiwanie głową, zwracanie pokarmu, drżenie ciała, zmniejszona odpowiedź	<i>Greenough, Goburdhum</i> 1984
Psy beagle	z paszą	400 mg/kg diety przez 2 dni		spadek masy ciała, niezdolność ruchowa, przytłumione zachowanie się, kiwanie głową, zwracanie pokarmu, drżenie ciała, zmniejszona odpowiedź	<i>Greenough, Goburdhum</i> 1984
Psy beagle	z paszą	30 mg/kg diety przez 13 tygodni		bez zmian	<i>Greenough</i> 1984
Psy beagle	z paszą	90 mg/kg diety przez 13 tygodni		bez zmian	<i>Greenough</i> 1984
Psy beagle	z paszą	270 mg/kg diety przez 13 tygodni		drżenie ciała, kiwanie głową, „lizawość warg”, przytłumienie, bezład, podniecenie, wysokie podnoszenie kończyn – wszystkie objawy narastały z czasem narażania	<i>Greenough</i> 1984

Toksyczność podostra

Wykonano dwufazowe badania, w których obserwowano zmiany biochemiczne w korelacji ze zmianami neurologicznymi (beta-glukuronidaza i beta-galaktozydaza). W fazie pierwszej, grupie szczurów Wistar (po 5 zwierząt każdej płci) podawano sondą dożołądkową alfametrynę (o czystości 96,6%) w dawce 37,5 mg/kg m.c. (pierwsze 11 dawek) i po czterotygodniowym okresie 9 dalszych dawek po 25 mg/kg (5 razy na tydzień). W pierwszych 10 dawkach stosowano jako rozpuszczalnik DMSO, a w następnych – olej arachidowy. Podczas badań padło 21% zwierząt, a ponad 80% wykazywało kliniczne zmiany toksyczne. Maksymalną

aktywację enzymu w nerwie kulszowym tylnym odnotowano w 5. tygodniu eksperymentu. Aktywność enzymu powracała do poziomu kontroli przez 12 tygodni. Niewielki wzrost aktywności enzymu obserwowano w nerwie trójdzielnym i zwoju trójdzielnym.

W drugiej fazie badań również poddano badaniom szczury Wistar (po 10 zwierząt każdej płci). Podano im 20 doustnych dawek alfametryny w DMSO (0; 10; 20 i 40 mg/kg m.c. dziennie) przez 4 tygodnie (5 razy/tydzień). Tylko dwa szczury padły: jeden z grupy otrzymującej alfametrynę w dawce 10 mg/kg m.c. i jeden z grupy otrzymującej dawkę 20 mg/kg m.c. W grupie zwierząt otrzymujących największą dawkę 75% zwierząt wykazywało zmiany kliniczne. Wśród zwierząt, które otrzymały dawkę 20 mg/kg, było ich tylko 25%. Po podaniu dawki 10 mg/kg nie odnotowano zmian w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Pięć tygodni po podaniu pierwszej dawki u zwierząt otrzymujących dawkę 40 mg/kg m.c. odnotowano biochemiczne zmiany (wzrost do 60%) wskazujące na łagodne zwyrodnienie aksonu zarówno w dystalnej, jak i proksymalnej części tylnego nerwu kulszowego goleni. W tym czasie w grupie otrzymującej dawkę 20 mg/kg m.c. zaobserwowano niewielki (do 20%) wzrost aktywności β -galaktozydazy w części proksymalnej tylnego nerwu kulszowego. Nie znaleziono zmian w grupie zwierząt otrzymujących 10 mg/kg m.c. (Rose 1983 za Alpha-cypermethrin 1992).

Toksyczność podprzewlekła

Grupę szczurów Wistar (po 10 zwierząt obu płci otrzymujących taką samą dawkę i po 20 samic i samców w grupie kontrolnej) karmiono dietą zawierającą: 0; 25; 100; 200; 400 i 800 mg alfametryny/kg (ekwiwalent: 0; 1,25; 5; 10; 20 i 40 mg/kg m.c.) przez 5 tygodni.

Po dawce 400 i 800 mg/kg diety zaobserwowano u zwierząt nienormalny chód i nadwrażliwość (nie podano szczegółowego opisu doświadczenia). W porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej zmniejszyło się przyjmowanie pokarmu i zmniejszyła się masa ciała. Zano- towano zmniejszenie stężenia białka we krwi i wzrost stężenia białka w moczu u zwierząt obu płci narażanych na alfametrynę o stężeniu 800 mg/kg diety i u samców otrzymujących 400 mg alfametryny/kg pokarmu.

Masa nerek i wątroby u zwierząt po dawce 800 mg/kg paszy i masa wątroby u samców po otrzymaniu 400 mg/kg wzrosła. U zwierząt, którym podawano dawkę 200 mg/kg paszy, nie zaobserwowano żadnych zmian (Pickering 1982 za Alpha-cypermethrin 1992).

W innym doświadczeniu badaniom poddano 5-tygodniowe szczury Wistar – 30 samców i 30 samic w grupach badanych i po 60 zwierząt każdej płci w grupie kontrolnej. Doświadczenie trwało 13 tygodni, podczas których zwierzętom podawano: 0; 20; 60; 180 i 540 mg alfametryny/kg diety (ekwiwalent: 0; 1; 3; 9 i 27 mg/kg m.c.). Po upływie 6 tygodni wykonano sekcję pierwszych 30 zwierząt i przeprowadzono badania kliniczne, hematologiczne, biochemiczne i podstawowe badania pośmiertne. Pozostałe zwierzęta poddawano sekcji po 13 tygodniach. Takie zmiany toksyczne, jak nienormalny chód z ukośnie ściętymi tylnymi kończynami zaobserwowano u 3 z 20 samców otrzymujących dawkę 540 mg/kg diety. Zaobserwowano znaczną liczbę przypadków przejściowego owrzodzenia skóry i linienia, szczególnie w grupie otrzymującej dawkę 540 mg alfametryny/kg diety. W tej samej grupie od pierwszego tygodnia stwierdzono także spadek masy ciała skorelowany ze zmniejszonym spożyciem paszy. Nie znaleziono wyraźnych skutków hematologicznych i klinicznych. Masa organów zwierząt była podobna do masy zwierząt z grup kontrolnych. Jedyną zaobserwowaną zmianą histopatologiczną były ograniczone zwyrodnienia w aksonach nerwu kulszowego bez klinicznych objawów toksyczności u 2 samców w grupie otrzymującej największą dawkę. Histopatologicznie nie znaleziono aksonopatii u zwierząt z nienormalnym chodem.

W badaniach prowadzonych przez *Greenougha* i in. (1984 za *Alpha-cypermethrin* 1992), będących kontynuacją badań nad toksycznością ostrą, 36 psom rasy beagle czystej krwi (po 18 samic i samców) podawano pokarm zawierający alfametrynę w ilości: 0; 30; 90 i 270 mg/kg diety przez 13 tygodni. Grupa otrzymująca alfametrynę o największym stężeniu składała się z 6 samców i 6 samic, a pozostałe grupy miały po 4 zwierzęta każdej płci. U wszystkich zwierząt otrzymujących dawkę 270 mg/kg diety obserwowano: drżenie ciała, kiwanie głową, „lizawość” warg, przytłumienie, bezład, wzburzenie i wysokie podnoszenie kończyn. Natężenie i częstość tych objawów wzrastała z czasem narażenia.

Przyjmowanie pokarmu, wzrost masy ciała i organów, badanie gałki ocznej, badanie hematologiczne i biochemiczne, podstawowe badania patologiczne oraz badanie mikroskopowe osiemnastu narządów i tkanek nie wykazywały skutków toksycznych niezależnie od otrzymywanej dawki. W badaniach tej serii zaproponowano przyjęcie wartości NOEL wynoszącej 90 mg alfametryny/kg diety (równoważnik 2,25 mg/kg m.c./dobę).

Toksyczność przewlekła

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie dotyczących działania przewlekłego alfametryny, pewne wnioski można wyciągnąć na podstawie wyników doświadczeń przeprowadzonych z użyciem cypermetryny, które zostaną przedstawione w następnym rozdziale.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie rakotwórcze

Badano toksyczność przewlekłą i działanie kancerogenne cypermetryny (mieszaniny 8 stereoizomerów, z których dwa – 1*R cis*/S i 1*S cis*/R, stanowią alfametrynę). Szczury Wistar (po 24 zwierzęta z każdej płci w grupach narażanych i po 48 w grupie kontrolnej) były karmione dietą zawierającą: 0; 1; 10; 100 i 1000 mg cypermetryny/kg przez 2 lata. Nie stwierdzono żadnych dowodów działania rakotwórczego cypermetryny (*Mc Ausland* i in. 1978 za *Cypermetryna* 1995).

Nie obserwowano zwiększenia częstości występowania nowotworów, gdy szczurom Wistar podawano dietę zawierającą: 0; 20; 150 i 1500 mg cypermetryny/kg diety (równoważnik: 0; 1; 7,5 i 75 mg/kg m.c.) przez 2 lata. Stosunek ilościowy izomerów *cis*- i *trans*- w mieszaninie stereoizomerów wynosił 55: 45, a stopień czystości substancji 88 ÷ 93% (US EPA 1984, za *Cypermetryna* 1995).

Myszy rasy Swiss (70 samic i 70 samców) otrzymywały z dietą: 0 (2 grupy); 100; 400 i 1600 mg cypermetryny/kg diety przez 101 tygodni. Stwierdzono zwiększenie masy wątroby po dawkach wynoszących 400 i 1000 mg/kg diety i spadek masy ciała, obserwowano też trombocytozę oraz umiarkowaną anemię po dawce 1600 mg/kg. Nie zaobserwowano żadnych nienowotworowych zmian histopatologicznych związanych z narażeniem ani zwiększenia częstości występowania typów nowotworowych innych niż występujące spontanicznie u myszy rasy Swiss. Jedynie u samic otrzymujących dawkę 1600 mg/kg stwierdzono niewielki wzrost częstości występowania łagodnych nowotworów pęcherzyków płucnych. Wzrost był nieistotny w porównaniu ze zwierzętami z drugiej grupy kontrolnej, a ponadto wiadomo, że u zwierząt tego szczepu łagodne nowotwory pęcherzyków płucnych występują u obydwu płci z dużą i zmienną częstością (*Lindsay* i in. 1982 za *Cypermetryna* 1995).

Działanie mutagenne

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych z alfametryną wykazano, że substancja ta nie jest mutagenna w testach z *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae*, zarówno z aktywacją metaboliczną, jak i bez aktywacji. Ujemne wyniki uzyskano także w badaniach in vitro przeprowadzonych z chromosomami oraz DNA z komórek szpiku kostnego i wątroby szczurzej. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4.

Testy na mutagenność (za Alpha-cypermethrin 1992).

Organizm (szczep)	Dawka	Typ testu	Aktywacja metaboliczna	Wynik	Piśmiennictwo
<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	około 4000 µg/płytkę	płytkowy	z aktywacją lub bez niej	ujemny	Brooks 1982
<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	około 4000 µg/płytkę	płytkowy	z aktywacją lub bez niej	ujemny	Brooks 1982
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> JDI	około 5000 µg/ml	kultury bakteryjne zawieszono w cieczy	z aktywacją lub bez niej	ujemny	Brooks 1982
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV 185-14C	około 4000 µg/ml	kultury bakteryjne zawieszono w cieczy	z aktywacją lub bez niej	ujemny	Brooks 1984
Komórki wątroby szczurzej (RL4) (przerwanie, rozerwanie, aberracje chromatyd)	około 40 µg/ml			ujemny	Brooks 1982
DNA wątroby szczura (zniszczenie pojedynczej nici DNA)	pojedyncza dawka z paszą około 40 mg/kg m.c.			ujemny	Wooder 1982
Badanie chromosomów szpiku kostnego szczura	pojedyncza dawka z paszą około 8 mg/kg m.c.			ujemny	Clare, Wiggins 1984

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Alfametryna nie była badana pod względem jej wpływu na układ rozrodczy i teratogenność. Pewne wnioski można wyciągnąć na podstawie doświadczeń prowadzonych w tym kierunku z użyciem cypermetryny. Otrzymane wyniki świadczą o tym, że substancja ta nie ma wpływu na rozmnażanie po narażeniu na dawkę 100 mg/kg pokarmu. Natomiast po największej dawce, która wynosiła 500 mg/kg paszy, zaobserwowano pewne zmiany w masie urodzeniowej i wielkości miotu pokolenia F₁ (Hend i in. 1978 za Cypermetryna 1995).

W badaniach, którym poddano szczury rasy Dawley CD, nie zaobserwowano żadnych skutków teratogennych ani embriotoksycznych po żadnej z dawek, które były wystarczające

do wywołania toksyczności u matek (*Test i in.* 1978 za Alpha-cypermethrin 1992). Autorzy opracowania w Environmental Health Criteria (t. 142) uważają, że nie ma powodu, aby alfametryna, składająca się z 2 *cis*- izomerów obecnych także w cypermetrynie, wywoływała inne skutki.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Alfametryna słabo wchłania się przez przewód pokarmowy, układ oddechowy i skórę (Pestycydy... 1995). W związku z właściwościami lipofilnymi alfametryny większe jej stężenie obserwuje się w tkance tłuszczowej, a także w skórze, wątrobie, nerkach, nadnerczach i jajnikach.

Alfametrynę znakowaną węglem ¹⁴C podano jednorazowo samcom i samicom. Cztery dni po podaniu stężenie alfametryny w

większości organów i tkanek było małe. Podane poniżej stężenia wyrażono w miligramach na kilogram tkanki, odpowiednio dla samic i samców: w wątrobie (0,03; 0,06), w skórze (0,04; 0,02), nadnerczach (0,03; 0,06) i w nerkach (0,02; 0,02). W tkance tłuszczowej stwierdzono obecność alfametryny o większym stężeniu: 0,22 i 0,42 mg/kg (za Alpha-cypermethrin 1992).

Metabolizm i wydalanie

Obydwa stereoizomery alfametryny są metabolizowane przez rozszczepienie wiązania estrowego i dalszą przemianę do kwasu fenoksybenzoesowego (PBA) i kwasu cyklopropanokarboksylowego (CPA). Cząsteczki PBA są następnie metabolizowane przez hydroksylację i są sprzęgane z kwasem glukuronowym lub siarkowym (różnie u poszczególnych gatunków zwierząt). Cząsteczki CPA są wydalane głównie jako glukuroniany (Alpha-cypermethrin 1992).

Po podaniu szczurom sondą dożołądkowo 2 mg alfametryny/kg m.c. (alfametryna znakowana węglem ¹⁴C), radioaktywny znacznik szybko był wydalany z moczem w postaci 3(4' hydroksyfenoksy)benzoesowego sprzężonego z kwasem siarkowym (40 ÷ 45% dawki). Około 35% dawki zostało wydalone z kałem, z czego 20% stanowiła niezmieniona alfametryna. W ciągu pierwszych 24 h z moczem i kałem wydano około 78% dawki, a w ciągu 4 dni – 90%.

W tkance tłuszczowej więcej niż 95% radioaktywności pochodziło z niezmienionej alfametryny. Eliminacja alfametryny z tkanki tłuszczowej i skóry była dwufazowa. Okres półtrwania alfametryny w tkance tłuszczowej wynosi około 2,5 dnia dla pierwszej fazy i 17 ÷ 26 dni dla fazy wolniejszej. W skórze faza pierwsza trwa 2 dni, a faza druga 40 dni. Eliminacja substancji z wątroby i nerek była procesem jednofazowym (*Hutson* 1982; *Logan* 1983; *Hutson, Logan* 1986 za Alpha-cypermethrin 1992). Eliminacja alfametryny z tkanki tłuszczowej przebiegała od trzech do czterech razy wolniej niż izomerów *trans*- (za Alpha-cypermethrin 1992).

Wykonano również badania toksykokinetyczne u ludzi. Sześciu ochotników (po dwie osoby otrzymujące taką samą dawkę) otrzymało pojedynczą dawkę doustną alfametryny, odpowiednio: 0,25; 0,5 i 0,75 mg alfametryny. Szybkość wydalania alfametryny była zależna od dawki, około 43% dawki zostało wydalone z moczem w ciągu pierwszych 24 h w postaci wolnego lub sprzężonego kwasu *cis*-cyklopropanokarboksylowego (*cis*-CPA). W celu zbada-

nia biakumulacji i wydalania alfametryny po okresie 2 ÷ 3 tygodni ci sami ochotnicy otrzymali alfametrynę w tych samych dawkach przez 5 kolejnych dni. Wydalanie z moczem nie wzrastało po podaniu dawki powtórnej. Średnio 49% alfametryny było wydalane w ciągu 24 h w postaci wolnego lub sprzężonego *cis*-CPA (*van Sittert* i in. 1985; *Eadsforth* i in. 1988 za *Alpha-cypermethrin* 1992).

Przeprowadzono badania metabolizmu alfametryny i cypermetryny *in vitro*, używając frakcji mikrosomalnej wątroby ludzkiej, króliczej i szczurzej. Celem badań było uzyskanie informacji dotyczącej znaczenia dwóch szlaków metabolicznych (oksydacji i rozszczepienia wiązania estrowego) w degradacji badanych związków. Inkubację przeprowadzono przy udziale NADPH lub bez jego udziału.

Zarówno cypermetryna, jak i alfametryna były metabolizowane na obu drogach u wszystkich trzech gatunków. Dla króliczej i ludzkiej frakcji mikrosomalnej wątroby głównym szlakiem metabolicznym było rozerwanie wiązania estrowego. Mikrosomy wątroby ludzkiej szybciej metabolizowały wiązanie estrowe cypermetryny niż alfametryny. Głównym metabolitem zarówno dla alfametryny, jak i dla cypermetryny w wątrobie u wszystkich trzech gatunków był kwas cyklopropanokarboksylowy (90 ÷ 99%). Na drodze oksydacji powstawały monohydroksycypermetryna i dihydroksycypermetryna; niewielkie ilości kwasu hydroksycyklopropanokarboksylowego powstawały tylko u szczurów.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Za najbardziej typowe działanie ostre pyretroidów uważa się działanie na układ nerwowy objawiające się zespołem CS (drżenie mięśni, nadmierna pobudliwość, ślinotok, atetozja płaszczyzna i porażenie), (*Verschöyle, Aldridge* 1980). Dotychczas nie ustalono jednak podstawowego krytycznego miejsca oddziaływania powodującego powstawanie zespołu CS.

Przypuszcza się, że mechanizm tego zjawiska polega na zaburzeniu transportu jonów sodowych przez błonę komórkową. Na podstawie wyników elektrofizycznych na olbrzymich aksonach raka wykazano, że pyretroidy z grupą alfa-cyjanową trwale utrzymują kanał sodowy w ciągłym stanie otwarcia, depolaryzują błonę i blokują powstawanie potencjałów czynnościowych, bez wywoływania powtarzających się wyładowań (*Lund, Narahashi* 1983 za *Cypermetryna* 1995).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wartości LD₅₀ alfametryny uzyskane w badaniach na szczurach Wistar po dożołądkowym lub dermalnym podaniu mieszanin: Festac/methornyl, Festac/BPMC EC i Festac/Azordin EC podano w tabeli 1. Preparat Festac/BPMC po podaniu dermalnym wywoływał podobne skutki jak preparat alfametryny EC lub ULV: wzrost łzawienia, zmierzwienie sierści, agresję, biegunkę, ślinienie, stroszenie sierści i cyjanozę. Zwierzęta, którym podano Festac/Azordin, miały podobne objawy, a ponadto obserwowano u nich zaburzenia koordynacji, bezład, hipotermię, pallor

oka i skrajne wyczerpanie nerwowe, które prowadziło do śpiączki (za Alpha-cypermethrin 1992).

Istnieją dane dotyczące działania cypermetryny w połączeniu ze związkiem fosforoorganicznym i chloroorganicznym z rodziny direnów, wskazujące na brak dowodów na wzmaganie działania neurotoksycznego tej substancji (Cypermetryna 1995).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Efekty toksyczne alfametryny obejmują działanie na układ nerwowy i słabe działanie drażniące. Działanie toksyczne w zależności od wielkości dawki zbadano po podaniu związku drogą pokarmową (tab. 3). Po podaniu szczurom Wistar alfametryny z paszą o stężeniu odpowiadającym 9 mg alfametryny/kg m.c. przez 13 tygodni (dawka skumulowana 819 mg/kg m.c.) u zwierząt nie zaobserwowano żadnych zmian (Clark 1982 za Alpha-cypermethrin 1992). Podanie z paszą dawki odpowiadającej 20 mg/kg m.c. przez 5 tygodni (dawka skumulowana 700 mg/kg m.c.) spowodowało wzrost masy nerek i wątroby u zwierząt obu płci oraz spadek stężenia białka i wzrost stężenia mocznika we krwi u samców. Po podaniu dawki odpowiadającej 40 mg/kg m.c. przez 5 tygodni (dawka skumulowana 1400 mg/kg m.c.) u zwierząt obu płci zaobserwowano wszystkie wymienione wcześniej objawy (Pickering 1982 za EHC 142). Po 13 tygodniach narażenia na alfametrynę w paszy o stężeniu odpowiadającym 27 mg/kg m.c. (dawka skumulowana 2457 mg/kg m.c.) u zwierząt zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała skorelowane ze zmniejszonym przyjmowaniem pokarmu począwszy od pierwszego tygodnia doświadczenia, nienormalny chód z wywichniętymi kończynami, znaczną liczbę zwierząt z owrzodzeniem skóry i lnieniem, a po sekcji stwierdzono ograniczone zmiany degeneracyjne w aksonach nerwu kulszowego.

Na podstawie wyników badań psów rasy beagle uznano, że dawki 30 lub 90 mg alfametryny/kg diety (ekwiwalent 0,75 i 2,25 mg/kg m.c./dobę) podawane przez 13 tygodni nie spowodowały żadnych zmian toksycznych i większą z tych dawek uznano za wartość NOAEL (Greenough i in. 1984 za WHO 1992). Dawka 200 mg alfametryny/kg diety podawana przez 7 dni nie wywoływała zmian, natomiast podawanie 250 mg/kg diety przez 7 dni lub 300 mg/kg diety przez 7 dni spowodowało spadek masy ciała, niezdolność, przytłumione zachowanie się, kiwanie głową, zwracanie pokarmu, drżenie ciała i zmniejszoną odpowiedź na bodziec, przy czym nie znaleziono zmian w badaniach biochemicznych, hematologicznych i makroskopowych. Po dawce 250 mg/kg pokarmu odpowiedź była silniej zaznaczona u samic niż u samców (Greenough, Goburdhun 1984 za Alpha-cypermethrin 1992). Po podaniu 270 mg/kg diety przez 13 tygodni obserwowano drżenie ciała, kiwanie głową, „lizawość warg”, przytłumienie, bezład, podniecenie i nienormalny chód z wysokim podnoszeniem kończyn. Przyjmowanie pokarmu, wzrost masy ciała i narządów, badanie gałki ocznej, badanie hematologiczne i biochemiczne, podstawowe badania patologiczne i badanie mikroskopowe 18 narządów i tkanek nie wykazywały efektów toksycznych zależnych od dawki (Greenough i in. 1984 za Alpha-cypermethrin 1992).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i ich podstawy

Brak danych w dostępnym piśmiennictwie.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za podstawę oceny przyjęto wyniki eksperymentów podprzewlekłych, w których alfametrynę podawano szczurom i psom w diecie. W doświadczeniu na szczurach największą dawką, po której nie obserwowano żadnych skutków, było 9 mg/kg m.c., a podwojenie tej dawki spowodowało wzrost masy nerek i wątroby obu płci oraz spadek stężenia białka i wzrost stężenia mocznika we krwi u samców. U psów największa wielkość narażenia, po której nie stwierdzono żadnych zmian toksycznych, wynosiła 90 mg/kg paszy (ekwiwalent 2,25 mg/kg m.c.). Trzykrotne zwiększenie narażenia już po 7 dniach spowodowało efekty toksyczne w postaci spadku masy ciała, niezdolności, przytłumionego zachowania się, kiwania głową, zwracania pokarmu, drżenia ciała i zmniejszonej odpowiedzi na bodziec (odpowiedź silniej zaznaczona u samic niż u samców), a po 13 tygodniach wszystkie skutki były bardziej nasilone.

Z powyższych dwóch wartości stężeń (dla szczurów i psów) przyjęcie danych uzyskanych z badań psów uważamy za bezpieczniejsze. Komitet FAO/WHO ustalił dla cypermetryny, uważanej za mniej toksyczną od alfametryny, wielkość dopuszczalnego dziennego spożycia (ADI) wynoszącą $0 \div 0,05$ mg/kg m.c., a wielkość 2,25 mg/kg m.c./dobę przyjęliśmy za wartość, która nie wywołuje efektów toksycznych (NOAEL). Dokonano przeliczenia tej wielkości na dawkę wchłanianą przez człowieka w czasie 8-godzinnego narażenia przy założeniu, że wentylacja płuc wynosi 10 m^3 na zmianę i otrzymano:

$$2,25 \text{ mg/kg m.c.} \cdot 70 \text{ kg}/10 = 15,75 \text{ mg/m}^3.$$

Wartość tę skorygowano następującymi współczynnikami:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości u ludzi
- $B = 4$, różnice międzygatunkowe i różna droga podania
- $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do badań przewlekłych
- $D = 1$, w razie stosowania wartości LOAEL zamiast wartości NOAEL
- $E = 1$, współczynnik kodyfikacyjny dotyczący potencjalnych skutków odległych, co daje wartość stężenia NDS:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= \text{NOEL}/A \cdot B \cdot C \cdot D \cdot E \\ \text{NDS} &= 15,75 \text{ mg/m}^3/16 = \text{około } 1 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

POTRZEBY BADAWCZE

Ponieważ krytyczne doświadczenia narażenia na działanie alfametryny wykazano po podaniu jej drogą pokarmową, priorytetem badawczym powinno być przeprowadzenie analogicznych badań z podaniem związku inhalacyjnie.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

*dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy i skórę.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy i skórę.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ nerwowy i skórę.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe stany zapalne skóry, choroby alergiczne oraz astma oskrzelowa.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

Alpha-cypermethrin (1992) Environmental Health Criteria. T. 142. Genewa, WHO.

Cypermetyryna (1995) Kryteria Zdrowotne Środowiska. T. 82. Łódź, IMP.

Pestycydy. Alfametryna (1995) Seria: Ostre Zatrucia. T. 2. Krajowe Centrum Informacji Toksykologicznej. Łódź, IMP.

RTECS (1996).

Tomes Plus (1997) <http://scientific.thomes.on.com> (komputerowa baza danych).

Verschoyle R.D., Aldridge W.N. (1980) Structure – activity relationships of some pyrethroids in rats. Arch. Toxicol. 45, 325-329.

JERZY K. PIOTROWSKI, JOANNA SUBDYS

Alphamethrin

A b s t r a c t

Alphamethrin (alpha-cypermethrin) is a synthetic pyrethroid applied as an insecticide. It is produced from cis-2,2 dimethyl-3-(2'2' dichlorovinyl) cyclo-propanocarboxyl acid, 3-phenoxybenzaldehyde and sodium cyanide. There are several forms of this preparation available for use (CS – capsule suspension designed for dilution in water, EC – concentrate to make an aqueous emulsion, ULC – ultra low volume liquid ready to use). Annual production in Poland is about 100,000 l of 10% concentration.

Direct exposure to alphamethrin may result in skin and/or mucosa irritation, reddening and swelling. No case of poisoning has been reported. Intra-gastric administration of alphamethrin to rodents demonstrates moderately high toxicity dependent on the concentration of the preparation and on the carrier.

The following clinical symptoms typical for pyrethroids are observed in the case of acute intra-gastric exposure: disturbed coordination of movements, dyssynergia, chorea, abnormal gait and tip-toe walk. Increased salivation and lacrimation, ruffled fur, tremor and clonic convulsions are also characteristic. In the majority of cases animals died within the first 3 h, those who survived recovered within 7 days. The dermal toxicity of the preparation is low and clinical symptoms depend on the preparation form. No clinical alterations were seen in rats after exposure to pour-on preparations. SC preparation caused hematomas round the animals' nose and eyes. After EC or ULV application lacrimation, ruffled fur, aggression and diarrhea were observed. In rabbits, undiluted alphamethrin spreaded on uninjured and depilated skin resulted in minimal irritation. All forms of the preparation for use did not demonstrate irritating activity or were only mildly irritating. In the Draeize test carried out on rabbits, alphamethrin preparations caused eye irritation, corneal opacification, iris injury.

Alphamethrin does not demonstrate skin sensitization in guinea pigs. In tests with *Salmonella typhimurium* and *Saccharomyces cerevisiae*, both with and without metabolic activation alphamethrin was detected not to be mutagenic. Negative results were also obtained in *in vitro* studies performed with chromosomes and DNA from rat bone marrow and liver cells.

There are no available literature data on alphamethrin cancerogenic, embryotoxic or teratogenic activity nor on its effect on reproduction.

Alphamethrin is weakly absorbed by the alimentary tract, respiratory tract and the skin. Due to its lipophil properties, in higher concentration alphamethrin accumulates in fatty tissue, in the skin, liver, kidneys, adrenal glands and ovaries. In humans, the rate of excretion depends on the dose – about 43% of the dose is eliminated with urine within the first 24 h in the form of free or conjugated cis-cyclopropanocarboxyl (cis-CPA) acid. Elimination with urine does not increase after administration of another dose.

On the basis of the results of long-term exposure of dogs, the NOAEL value was accepted to be 90 mg of alphamethrin/kg of fodder (equivalent of about 2.25 mg/kg b.w./24 h). It was converted to a dose of absorption

by humans during 8 h exposure and MAC value was calculated with the application of three coefficients of uncertainty. The MAC value of 1 mg/m^3 was suggested.