

Triazotan(V)-propano- -1,2,3-triylu

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2,3}

prof. dr hab. ANDRZEJ SAPOTA
e-mail: andrzej.sapota@umed.lodz.pl
dr MAŁGORZATA SKRZYPIŃSKA-GAWRYSIAK
e-mail: malgorzata.skrzypinska-gawrysiak@umed.lodz.pl
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. J. Muszyńskiego 1

NDS: 0,095 mg/m³
NDSCh: 0,19 mg/m³
NDSP: -
DSB: -
Sk - substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 3.10.2012 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 20.12.2012 r.

Słowa kluczowe: triazotan(V)-propano-1,2,3-triylu (nitrogliceryna), toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: trinitrate(V)-propane-1,2,3-triyl (nitroglycerin), toxicity, occupational exposure, MAC.

¹ Przyjęte przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy wartości NDS i NDSCh triazotanu(V)-propano-1,2,3-triylu zostały przedłożone w 2012 r. ministrowi pracy i polityki socjalnej (wniosek nr 88) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. W przypadku obecności w miejscu pracy także diazotanu glikolu etylenowego (nitroglikolu, EGDN), związku o takim samym mechanizmie działania jak nitrogliceryna, konieczne jest uwzględnienie sumy ilorazu średnich stężeń ważonych obu związków do ich wartości NDS, która nie może przekroczyć wartości równej 1.

² Metoda oznaczania stężenia w powietrzu triazotanu(V)-propano-1,2,3-triylu zostanie opublikowana w kolejnym numerze kwartalnika Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy.

³ Publikacja przygotowana na podstawie wyników uzyskanych w ramach II etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” dofinansowanego w latach 2011-2013 w zakresie zadań służb państwowych przez Ministerstwo Pracy i Polityki Społecznej.

Streszczenie

Triazotan(V)-propano-1,2,3-triylu (nitrogliceryna, TNG) w temperaturze pokojowej jest oleistą cieczą o słodkim, palącym smaku i barwie od bezbarwnej do bladej żółtej. Jest substancją sklasyfikowaną jako substancja wybuchowa, bardzo toksyczna i działająca bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu.

Nitrogliceryna jest substancją stosowaną do produkcji dynamitu i innych materiałów wybuchowych, a także w paliwach raketowych. Znalazła także zastosowanie w medycynie jako lek stosowany w: dusznicy bolesnej, zastoinowej niewydolności mięśnia sercowego (szczególnie w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego) i nadciśnieniu.

Możliwymi drogami narażenia na ten związek w przemyśle jest wchłanianie par w drogach oddechowych i przez kontakt ze skórą.

Dane dotyczące stężeń nitrogliceryny w powietrzu środowiska pracy pochodzą z drugiej połowy XX w. Mierzone stężenia wynosiły wówczas od $< 0,1$ do $4,0 \text{ mg/m}^3$.

W Polsce według danych Głównego Inspektora Sanitarnego łączna liczba pracowników narażonych na nitroglicerynę o stężeniu $> 0,1$ do $0,5$ wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wynosiła 11 osób w 2010 r. oraz 52 osoby w 2011 r. W 2007 r. oraz w 2010 r. nie było pracowników narażonych na nitroglicerynę o stężeniach przekraczających $0,5$ wartości NDS ($0,25 \text{ mg/m}^3$) oraz wartość NDS ($0,5 \text{ mg/m}^3$).

Dane dotyczące ludzi wskazują, że krytycznym skutkiem narażenia na nitroglicerynę jest działanie prowadzące do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Jest to także główny skutek działania farmakologicznego nitrogliceryny stosowanej jako lek.

Objawami działania nitrogliceryny będącymi konsekwencją rozszerzenia naczyń krwionośnych są: bóle głowy, spadek ciśnienia krwi i nudności. W warunkach narażenia zawodowego objawy takie występowały u pracowników przy narażeniu na nitroglicerynę o stężeniach $0,3 \div 4,0 \text{ mg/m}^3$. Podobne objawy obserwowano u ludzi po narażeniu dermalnym na nitroglicerynę (płatki uwalniające 5 mg nitrogliceryny). Podana dawka wchłonięta odpowiadała stężeniu nitrogliceryny w powietrzu wynoszącemu $0,5 \text{ mg/m}^3$ (przy założeniu wentylacji płuc równej 10 m^3 w czasie 8-godzinnej zmiany roboczej). Większe stężenia nitrogliceryny mogły powodować: depresję, methemoglobinemię i sinicę. Po zmniejszeniu stężeń nitrogliceryny w powietrzu

środowiska pracy do $< 0,1 \text{ mg/m}^3$ ($0,01 \text{ ppm}$) u pracowników nie obserwowano żadnych szkodliwych skutków działania związku.

Nie ma wiarygodnych danych, że nitrogliceryna powoduje u ludzi wzrost ryzyka wystąpienia chorób naczyń wieńcowych i mózgowych. Wyniki badań są rozbieżne, a w niektórych badaniach kohortowych za czynnik wywołujący takie schorzenia jest uważany diazotan glikolu etylenowego (EGDN).

Brak jest także danych dotyczących powtarzanego narażenia zwierząt doświadczalnych na nitroglicerynę drogą inhalacyjną. U zwierząt po podaniu dużych dawek nitrogliceryny drogą pokarmową obserwowano methemoglobinemię oraz działanie toksyczne związku na wątrobę i jądra. W badaniach na szczurach i psach ustalono wartość NOAEL dla nitrogliceryny w zakresie dawek $25 \div 40 \text{ mg/kg/dzień}$ dla działania układowego związku, w tym toksyczności reprodukcyjnej, co odpowiadało dużo większym stężeniom nitrogliceryny w powietrzu, niż stężenia powodujące toksyczne skutki u ludzi.

Na podstawie wyników badania działania mutagennego nitrogliceryny prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano brak działania mutagennego lub słabe działanie mutagenne substancji. Wszystkie badania działania mutagennego nitrogliceryny prowadzone w warunkach *in vivo* dały wyniki ujemne.

W IARC nie dokonano klasyfikacji nitrogliceryny pod kątem działania rakotwórczego. W Niemczech zaliczono nitroglicerynę do grupy 3.B rakotwórczości, natomiast w SCOEL zaklasyfikowano nitroglicerynę jako związek rakotwórczy grupy C, tj. genotoksyczny kancerogen, dla którego można ustalić praktyczną wartość dopuszczalną na podstawie istniejących danych.

Nie ma danych na temat wpływu nitrogliceryny na rozrodczość u ludzi. W trzypokoleniowym badaniu toksyczności reprodukcyjnej prowadzonym na szczurach w pokoleniu F_0 nie stwierdzono wpływu nitrogliceryny na płodność szczurów. Poważne zaburzenia płodności obserwowano w grupie F_1 , otrzymującej największą dawkę nitrogliceryny, co było związane z zahamowaniem spermatogenezy oraz istotnym zmniejszeniem masy jąder. W innych badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu nitrogliceryny na rozrodczość. W Niemczech zaklasyfikowano nitroglicerynę do grupy C, czyli substancji, w których przypadku nie oczekuje się uszkodzenia zarodków i płodów, jeżeli jest przestrzegana wartość MAK.

Nitrogliceryna wchłania się do organizmu w drogach oddechowych i przez skórę. Wydajność wchłaniania przez skórę u ludzi wynosi około 68 ÷ 76%. Nie ma danych dotyczących wchłaniania nitrogliceryny w drogach oddechowych. Za podstawę ustalenia wartości NDS dla nitrogliceryny zaproponowano wyniki badań pracowników, u których nie obserwowano szkodliwych skutków działania związku po narażeniu na nitroglicerynę o stężeniach poniżej 0,095 mg/m³ (0,01 ppm), (Hanlon, Fredrick 1966).

Stężenie 0,095 mg/m³ (0,01 ppm) nitrogliceryny zaproponowano przyjęć za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) substancji. Określanie współczynników niepewności w tym wypadku nie było konieczne, ponieważ wartość tę wyprowadzono bezpośrednio na podstawie wyników badań ludzi zawodowo narażonych na nitroglicerynę.

Zaproponowano przyjęcie stężenia 0,19 mg/m³ (0,02 ppm) za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDSCh) nitrogliceryny, ponieważ u pracowników narażonych na nitroglicerynę o stężeniach równych lub większych od 0,3 mg/m³ obserwowano działanie drażniące związku (Hanlon, Fredrick 1966).

W przypadku obecności w miejscu pracy także diazotanu glikolu etylenowego (EGDN), związku o takim samym mechanizmie działania jak nitrogliceryna, konieczne jest uwzględnienie sumy ilorazu średnich stężeń ważonych obu związków do ich wartości NDS, która nie może przekroczyć wartości równej 1.

Zaproponowano oznaczenie związku literami „Sk” oznaczającymi substancje wchłaniającą się przez skórę, ponieważ nitrogliceryna bardzo wydajnie wchłania się przez skórę i wywołuje objawy układowe. Nie ma danych do wyznaczenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) nitrogliceryny.

Summary

At room temperature trinitrate(V)-propan-1,2,3-triyl (nitroglycerin, TNG) is an oily, colorless to pale yellow liquid with sweet, burning taste. It is classified as a highly toxic explosive substance. It shows very toxic effects by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

Nitroglycerin is a substance used in the manufacture of dynamite and other explosive materials as well as an active ingredient of rocket propellant. Nitroglycerin is also used medically as one of the most useful drug for treating angina pectoris, congestive heart failure (especially in acute myocardial infarction) and hypertension.

In industrial conditions inhalation of vapors via airways and contact with the skin are the potential routes of exposure to this compound.

Data concerning TNG concentrations in the workplace air date from the second half of the 20th century. Its concentrations measured at that time accounted for <0.1–4.0 mg/m³.

In Poland, according to the data provided by the Chief Sanitary Inspectorate, the total number of employees exposed to TNG in concentrations of >0.1–0.5 of the maximum admissible concentration value (MAC) was 11 workers in 2010 and 52 workers in 2011. In 2007 and 2010 there were no workers exposed to TNG in concentrations exceeding the MAC value of 0.5 (0.25 mg/m³) and MAC value (0.5 mg/m³).

Data on human exposure indicate that dilation of blood vessels is a critical effect of exposure to

nitroglycerin. It is also the major pharmacological effect of TNG used as medication.

Headache, pressure fall and nausea are the symptoms of TNG effects, resulting from the dilation of blood vessels. In occupational exposure these symptoms have been observed in workers exposed to nitroglycerin in concentrations of 0.3 ÷ 4.0 mg/m³. Similar symptoms have been noted in people after dermal exposure to TNG (patches releasing 5 mg of nitroglycerin). The dose absorbed corresponds to TNG air concentration of 0.5 mg/m³ (assuming that the lung ventilation is equal to 10 m³ during an 8-hour shift). Higher concentrations could induce depression, methemoglobinemia and cyanosis. After diminishing TNG concentration in the workplace air to <0.1 mg/m³ (0.01 ppm) no adverse effects of this compound were observed in workers.

There are no reliable data on the increased human risk of coronary and cerebrovascular diseases induced by nitroglycerin. The results of the studies performed are conflicting and the results of some cohort studies even suggest that the incidence of these diseases is generated by ethylene glycol dinitrate (EGDN).

There is also lack of data on repeated exposure of experimental animals to nitroglycerin via inhalation. In animals methemoglobinemia and toxic effects on the liver and testes were observed after intragastric administration of TNG

in high doses. Studies on rats and dogs helped determine the value of no observed adverse effect level (NOAEL) for nitroglycerin in the range of doses 25 ÷ 40 mg/kg/day for the systemic effect of the compound, including reproductive toxicity, which corresponded to much higher TNG concentrations in the air than concentrations inducing toxic effects in humans.

The results of the *in vitro* study of the mutagenic effect of nitroglycerin have not evidenced strong or even slight mutagenic effect of this substance. All *in vitro* studies of the TNG mutagenic effect produced negative results.

The International Agency for Research on Cancer (IARC) has not classified nitroglycerin as to its carcinogenicity to humans. In Germany TNG has been categorized into group 3B as to its carcinogenicity, whereas the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) has classified it as carcinogenic compound of group C – a genotoxic carcinogen for which it is possible to set the admissible practical value on the basis of existing data.

There are no data concerning the effect of nitroglycerin on the human reproductive system. In a three-generation reproductive toxicity study carried out on rats, the F₀ generation showed no effect of TNG on the reproduction of these animals. Major disorders in reproduction were observed in the F₁ group administered the highest dose of nitroglycerin, which was associated with the inhibition of spermatogenesis and significant decrease in the mass of testes. Other studies did not reveal any effect of TNG on reproduction. In Germany nitroglycerin has been categorized in group C – a substance not expected to damage embryos and fetuses if the MAC value is strictly observed.

Nitroglycerin enters the body through airways and skin. The capacity of absorption through the skin in humans accounts for 68 ÷ 76%. There are no data concerning nitroglycerin absorption in airways.

The results of the studies on workers showing no adverse effects after exposure to nitroglycerin in concentrations below 0.095 mg/m³ (0.01 ppm) have been suggested as the basis for setting MAC value for this compound (Hanlon, Fredrick, 1966).

It has been suggested to adopt TNG concentration of 0.095 mg/m³ (0.01 ppm) as the MAC value. In this case the determination of uncertainty coefficients was not necessary since this value was derived directly from the study outcome in workers occupationally exposed to nitroglycerin.

It has also been suggested to adopt the concentration of 0.19 mg/m³ (0.02 ppm) as the short-term exposure limit (STEL) value since irritation effect has been observed in workers exposed to nitroglycerin in concentrations equal to or higher than 0.3 mg/m³ of this compound (Hanlon, Fredrick, 1966).

In the concomitant presence of nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate – a compound of the same mechanism of action, it is essential to consider the sum of quotients of weighted average concentrations of both compounds relevant to the MAC value that must not exceed the value equal to 1.

It has been suggested to label the compound with “Sk” indicating dermal absorption of the substance since nitroglycerin shows very high capacity for absorption through the skin and induces systemic symptoms. There are no data that allows to determine TNG maximum concentration in biological material.

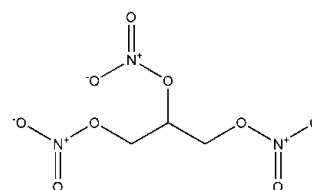
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji:

Ogólna charakterystyka triazotanu(V)-propano-1,2,3-triylu:

- nazwa chemiczna triazotan(V)-propano-1,2,3-triylu
- wzór sumaryczny C₃H₅N₃O₉

– wzór strukturalny



– numer CAS	55-63-0	Zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie
– numer RTECS	QX2100000	nitrogliceryny, zgodnie z rozporządzeniem
– numer WE	200-240-8	ministra zdrowia z dnia 8.02.2010 r. (DzU
– numer indeksowy	603-034-00-X	2010, nr 2, poz. 140) odsyłającego do tabel 3.1.
– synonimy:	glycerol trinitrate; gly-	i 3.2. załącznika VI rozporządzenia Parla-
	ceryl trinitrate; nitro-	mentu i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia
	glycerol; 1,2,3-propa-	16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznako-
	netriol trinitrate; nitro-	wania i pakowania substancji i mieszanin,
	glycerin; nitroglice-	zmieniającego i uchylającego dyrektywy
	ryna; nitric acid triester	67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego
	of glycerol; trinitro-	rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE
	glycerin; trinitroglyc-	L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm.), zamiesz-
	erol.	czono w tabeli 1. i przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 1.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzającej zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008

Międzynarodowa terminologia chemiczna	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	klasa zagrożenia i kody kategorii	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	piktogram, kody hasel ostrzegawczych	kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Nitroglycerine Glycerol trinitrate	Unst. Expl. Acute tox. 2* Acute tox. 1 Acute tox. 2* STOT RE 2* Aquatic chronic 2	H200 H330 H310 H300 H373** H411	GHS01 GHS06 GHS08 GHS09 Dgr	H200 H330 H310 H300 H373** H411

Objaśnienia:

Unst. Expl. – niestabilne materiały wybuchowe.

H200 – materiał wybuchowy niestabilny.

Acute tox. 2* – toksyczność ostra (po narażeniu inhalacyjnym), kategoria zagrożenia 2.*

H330 – wdychanie grozi śmiercią.

Acute tox. 1 – toksyczność ostra (po narażeniu dermalnym), kategoria zagrożenia 1.

H310 – grozi śmiercią w kontakcie ze skórą.

Acute tox. 2* – toksyczność ostra (droga doustna), kategoria zagrożenia 2*.

H300 – połknięcie grozi śmiercią.

STOT RE 2* – działa toksycznie na narządy docelowe przy powtarzonym narażeniu, kategoria zagrożenia 2.*

H373** – może powodować uszkodzenie narządów przez długotrwałe lub powtarzane narażenie.

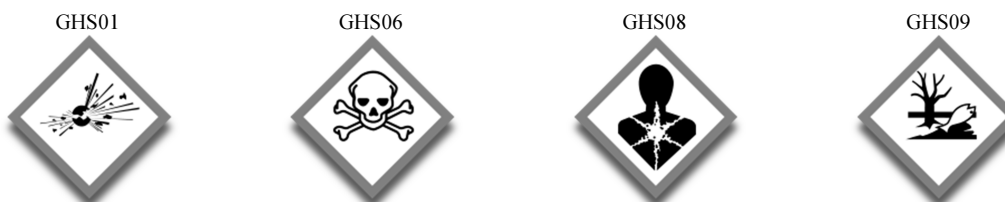
Aquatic chronic 2 – przewlekła toksyczność dla środowiska wodnego, kategoria 2.

H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

Dgr – niebezpieczeństwo.

* Minimum klasyfikacji.

** Klasyfikacja zgodna z rozporządzeniem 1272/2008, bez zwrotu wskazującego rodzaj zagrożenia określającego drogę narażenia, ponieważ nie są dostępne niezbędne informacje.



Rys. 1. Kody hasła ostrzegawczego „Niebezpieczeństwo”. Piktogramy określone w rozporządzeniu WE nr 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tyle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Nitrogliceryna, zgodnie z tabelą 3.2., została sklasyfikowana jako:

– E; R3 – substancja wybuchowa; skrajne zagrożenie wybuchem wskutek uderzenia,

tarcia, kontaktu z ogniem lub innymi źródłami zapłonu

- T+; R26/27/28 – substancja bardzo toksyczna, działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
- R33 – niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie
- N; R51-53 – substancja niebezpieczna dla środowiska, działa toksycznie na organizmy wodne, może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne triazotanu(V)-propano-1,2,3-triylu (HSDB 2005; HCN 2005; SCOEL 2011):

- wygląd i zapach w temperaturze pokojowej oleista ciecz o słodkim, palącym smaku i o barwie od bezbarwnej do bladżółtej
- masa cząsteczkowa 227,09
- temperatura wrzenia wybuchu w temperaturze 218 °C; rozkład zaczyna się w temperaturze 50 ÷ 60 °C
- temperatura topnienia 13,1 °C
- gęstość 1,5931 g/cm³
- gęstość par 7,8 (powietrze = 1)
- Log Pow 1,62
- rozpuszczalność w wodzie – 1800 mg/l w temperaturze 25 °C; 1380 mg/l w temperaturze 20 °C
- współczynniki przeliczeniowe w temperaturze 20 °C i 101,3 kPa (SCOEL 2011): 1 ppm = 9,45 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,106 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Nitrogliceryna (TNG) jest otrzymywana w procesie ciągłego nitrowania glicerolu w bezwodnej mieszaninie kwasów: azotowego i siarkowego (HSDB 2005).

Nitrogliceryna jest substancją wybuchową stosowaną do produkcji dynamitu i innych materiałów wybuchowych. Jest stosowana w paliwach raketowych i w medycynie jako lek w: dusznicy bolesnej, zastoinowej niewydolności mięśnia sercowego (szczególnie w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego) i nadciśnieniu (HCN 2005).

Możliwymi drogami narażenia na ten związek w przemyśle jest wchłanianie par w drogach oddechowych i przez kontakt ze skórą.

Dane dotyczące stężeń nitrogliceryny w powietrzu środowiska pracy pochodzą z drugiej połowy XX w. Mierzone stężenia wynosiły wówczas:

- wytwórnia prochu – 1,1 ÷ 4,0 mg/m³ (średnio 2,7 mg/m³), (Gjesdal i in. 1985)
- wytwórnia dynamitu (suma TNG + EGDN) – 0,10 ÷ 0,53 mg/m³ (Trainor, Jones 1966)
- wytwórnia dynamitu (lata 1958-1978) – 0,2 ÷ 1,1 mg/m³ (Hogestedt, Davidsson 1980)
- produkcja nitrogliceryny do celów leczniczych – 0,3 ÷ 1,0 mg/m³, później zmniejszona do < 0,1 mg/m³ (Hanlon, Fedrick 1966).

Nie ma danych w dostępnym piśmiennictwie, na jakim poziomie kształtują się obecnie stężenia nitrogliceryny w powietrzu środowiska pracy w różnych gałęziach przemysłu.

W Polsce wg danych GIS łączna liczba pracowników narażonych na nitroglicerynę o stężeniach > 0,1 do 0,5 wartości NDS wynosiła 11 osób w 2010 r. oraz 52 osoby w 2011 r. Osoby te były zatrudnione przy produkcji chemikaliów i wyrobów chemicznych. W 2007 r. oraz w 2010 r. nie było pracowników narażonych na nitroglicerynę o stężeniach przekraczających 0,5 wartości NDS (0,25 mg/m³) oraz wartości NDS (GIS 2007; 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność ostra

Śmiertelna dawka nitrogliceryny (TNG) dla człowieka została oszacowana na 200 mg, chociaż opisano przypadek przeżycia po zatruciu dawką 1200 mg (HCN 2005).

Dawki terapeutyczne nitrogliceryny wynoszą zwykle $0,2 \div 2,4$ mg (Mutschler i in. 2010).

Najczęstszymi objawami ostrego narażenia ludzi na nitroglicerynę jest pulsujący ból głowy i towarzyszące mu zmniejszenie ciśnienia tętni-

czego krwi. Objawy te są skutkiem rozszerzającego działania nitrogliceryny na naczynia krwionośne. Większe dawki nitrogliceryny mogą powodować: depresję, splątanie, sinicę oraz we krwi methemoglobinemię (HCN 2005; SCOEL 2010).

Ochotnikom (18 osób) podano na skórę płatki zawierające: 16; 31 lub 47 mg nitrogliceryny. Płatki te uwalniały: 5; 10 lub 15 mg nitrogliceryny w czasie 24-godzinnej aplikacji. Obserwowane skutki i częstość ich występowania przedstawiono w tabeli 2. (Santoro i in. 2000a).

Tabela 2.

Skutki obserwowane u ochotników po nałożeniu na skórę płatków zawierających nitroglicerynę (TNG) na 24 h (Santoro i in. 2000a)

Skutki	Płatki z 5 mg TNG	Płatki z 10 mg TNG	Płatki z 15 mg TNG
Ból głowy	13/18	18/18	17/18
Nudności	1/18	1/18	2/18
Wymioty	1/18	2/18	1/18
Zawroty głowy	0/18	0/18	1/18

Podanie podjęzykowe 0,3 mg lub doustne (w kapsułce) 6,5 mg nitrogliceryny powodowało wzrost częstości akcji serca oraz zmniejszenie ciśnienia krwi u jednego ochotnika (Blumenthal i in. 1977).

Nie ma wyników badań inhalacyjnych na ochotnikach (wcześniej nienarażonych) w warunkach kontrolowanego narażenia na nitroglicerynę.

Działanie drażniące

Działanie drażniące (brak szczegółowych danych) obserwowano u osób zawodowo narażonych na nitroglicerynę (TNG) o stężeniach $0,3 \div 1,0$ mg/m³ (Hanlon, Fedrick 1966).

Podanie na skórę ochotnikom płatków zawierających $31 \div 80$ mg nitrogliceryny na 24 h powodowało w miejscu narażenia powstanie rumienia, który był związany z rozszerzeniem naczyń krwionośnych w skórze. Podobny skutek obserwowano po powtarzanym narażeniu dermalnym (12 h/dzień, przez 14 dni), (HCN 2005).

Działanie uczulające

Opisano cztery przypadki kontaktowego zapalenia skóry typu alergicznego u pracowników zatrudnionych przy produkcji dynamitu. Przeprowadzone u tych osób testy płatkowe z nitrogliceryną (TNG) dały wynik dodatni. Znanych jest także kilka przypadków uczulenia na nitroglicerynę u osób stosujących jako lek płatki lub plastry z nitrogliceryną. Biorąc pod uwagę olbrzymią liczbę osób stosujących nitroglicerynę, można uznać, że częstość występowania uczulenia na ten związek jest mała (Greim 2006; HCN 2005; SCOEL 2011). Badania na 28 ochotnikach, którym aplikowano na skórę płatki zawierające 31 mg nitrogliceryny (12 h/dzień, 14 dni), nie wykazały, oprócz niewielkiego rumienia, działania uczulającego substancji (Santoro i in. 2001).

Obserwacje kliniczne.

Toksyczność przewlekła

W warunkach narażenia zawodowego na nitroglicerynę (TNG) występują takie same skutki

działania substancji, jak po narażeniu ostrym. Głównym objawem był pulsujący ból głowy, który może pojawiać się już po narażeniu na nitroglicerynę o stosunkowo małym stężeniu. Objawami towarzyszącymi mogą być: nudności, wymioty i bóle brzucha.

U osób narażonych na nitroglicerynę objawy wymienione wcześniej występują w czasie kilku pierwszych dni pracy. Następnie rozwija się tolerancja na działanie związku, lecz bóle głowy i inne dolegliwości mogą powracać po kilku dniach absencji w pracy. Najpoważniejszym skutkiem przewlekłego narażenia na nitroglicerynę jest zespół uzależnienia od nitratów organicznych. U osób narażonych częstość występowania ostrego zespołu wieńcowego jest zwiększona w ciągu 24- ÷ 72-godzinnych okresów przebywania poza środowiskiem pracy (Parker i in. 1995). Skurcz tętnic wieńcowych i tętnic w palcach podczas odstawienia nitrogliceryny i ich rozkurcz po podaniu nitrogliceryny wykazano radiograficznie.

U pracowników narażonych na nitroglicerynę opisano kilka przypadków występowania zespołu bólowego przypominającego dusznicę bolesną oraz przypadki nagłych zgonów spowodowanych uszkodzeniem mięśnia sercowego (w niektórych przypadkach także na EGDN). W większości opisów brak było danych na temat wielkości narażenia, jedynie w dwóch przypadkach uszkodzenie mięśnia sercowego nastąpiło po narażeniu na nitroglicerynę o stężeniach wynoszących $1,8 \div 2,4 \text{ mg/m}^3$ (SCOEL 2011). Zespoły takie występowały przede wszystkim po 2- ÷ 3-dniowej przerwie w narażeniu na nitroglicerynę (stąd nazwy – „zespół odstawienia azotanów”, „dusznicza poniedziałkowa”, „śmierć poniedziałkowa”) i obejmowały różne objawy, jak: dusznica, skurcz naczyń wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, arytmia oraz nagły zgon. Innymi skutkami narażenia na nitroglicerynę występującymi sporadycznie były: methemoglobinemia, leukopenia, upośledzenie funkcji wątroby, zaburzenia stosunku albumin do globulin, ostra niewydolność nerek, objawy zespołu Raynauda, neuropatia obwodowa, parestezja, przejściowy niedowład połowiczny, padaczka oraz afazja (HCN 2005).

Gjesdal i in. (1985) przeprowadzili badania 12 pracowników zatrudnionych przy produkcji materiałów wybuchowych, gdzie stężenie nitroglicery-

ny w powietrzu wynosiło średnio $2,4 \text{ mg/m}^3$. Żaden z pracowników przed przystąpieniem do pracy nie skarżył się na bóle głowy. W czasie zmiany roboczej u wszystkich pojawił się narastający ból głowy, którego występowanie nie było skorelowane ani ze stężeniem nitrogliceryny w powietrzu, ani z poziomem nitrogliceryny mierzoną w osoczu krwi pracowników. Nie stwierdzono również korelacji między stężeniem nitrogliceryny w osoczu a ciśnieniem krwi oraz częstością tętna. Brak takich korelacji autorzy tłumaczyli krótkim okresem połowicznego trwania nitrogliceryny w osoczu oraz tym, że skutki mogły być spowodowane raczej narażeniem dermalnym a nie inhalacyjnym.

We wcześniejszych badaniach prowadzono obserwacje pracowników zakładów farmaceutycznych zatrudnionych przy produkcji tabletek nitrogliceryny, 2 ÷ 3 razy w tygodniu. Stężenie nitrogliceryny w strefie oddychania pracowników wynosiło $0,3 \div 1,0 \text{ mg/m}^3$. U pracowników występowały bóle głowy i objawy podrażnienia (brak dokładniejszych informacji). Po modernizacji zakładu i zmniejszeniu stężenia nitrogliceryny w powietrzu poniżej $0,1 \text{ mg/m}^3$ u pracowników wszystkie dolegliwości ustąpiły (Hanlon, Fedrick 1966).

Badania epidemiologiczne

Badania kliniczno-kontrolne dotyczące występowania chorób serca i naczyń mózgowych spowodowanych przewlekłym narażeniem na nitroglicerynę przeprowadzono w zakładach produkcji dynamitu. Badania początkowo dotyczyły 169 osób narażonych na nitroglicerynę (TNG) oraz 184 osób z grupy kontrolnej i obejmowały lata 1955-1975. Stwierdzono istotny statystycznie wzrost zgonów z powodu chorób naczyń wieńcowych i mózgowych (surowy współczynnik ryzyka 2,5; SMR 3,4). Spowodowane to było istotnym nadmiarem zgonów w wyniku niedokrwiennej choroby serca, obserwowanym głównie wśród pracowników narażonych na nitroglicerynę przez ponad 20 lat w wieku 55 ÷ 70 lat (surowy współczynnik ryzyka 2,7; SMR 3,6). Surowy współczynnik ryzyka dla chorób naczyń mózgowych wynosił 1,6 i nie był istotny statystycznie (Hogestedt, Axelson 1977). Przedłużenie tego badania na lata 1976-1980 potwierdziło wzrost śmiertelności z powodu

chorób naczyń sercowych. Stwierdzono także istotny wzrost śmiertelności z powodu chorób naczyń mózgowych. W latach 1955-1980 surowy współczynnik ryzyka wynosił odpowiednio 2,9 (95-procentowy wskaźnik CI 0,9 ÷ 6,4) i 2,7 (95-procentowy wskaźnik CI 1,4 ÷ 5,4) dla chorób naczyń mózgowych i naczyń sercowych (Hogestedt, Axelson 1984).

Wzrost ryzyka zgonu z powodu chorób naczyń sercowo-mózgowych potwierdziły także badania niewielkiej kohorty pracowników w innych zakładach produkcji dynamitu. W latach 1965-1977 u pracowników narażonych na nitroglicerynę przy produkcji dynamitu przez przynajmniej rok i okresie latencji 20 lat obserwowano istotny wzrost umieralności z powodu wymienionych chorób (9 zgonów obserwowanych, 4,5 oczekiwanych), (Hogestedt, Andersson 1979).

Średnie 8-godzinne łączne stężenie nitrogliceryny i nitroglukolu (stosowanych przy produkcji dynamitu) w powyżej opisanych zakładach w latach 1958-1978 wynosiło 0,2 ÷ 1,1 mg/m³ (Hogestedt, Davidsson 1980). Z uwagi na duże różnice w prężności par i wchłanianiu przez skórę tych dwóch azotanów (Hogestedt 1984) uważa się, że pracownicy zatrudnieni przy produkcji dynamitu byli narażeni głównie na nitroglukol i obserwowane skutki mogą wynikać z narażenia na ten związek (HCN 2005).

Przeprowadzono także badania pracowników zatrudnionych w zakładach produkujących materiały wybuchowe w Szkocji. Kohorta składała się z robotników w wieku poniżej 65 lat zatrudnionych w tych zakładach w 1965 r. Śmiertelność tej kohorty ($n = 4042$) badano w latach 1965-1980. Pracowników podzielono na trzy grupy: zatrudnionych przy produkcji materiałów wybuchowych ($n = 659$, narażonych na mieszaninę nitrogliceryny i nitroglukolu w stosunku 4:1), pracowników produkujących materiały pędne ($n = 224$, narażonych tylko na nitroglicerynę) i grupę kontrolną wewnętrzną ($n = 3153$, nienarażaną na żadną z tych substancji). Kontrolę zewnętrzną stanowiła populacja generalna hrabstwa, na którego terenie mieszkali narażeni pracownicy. Narażonych pracowników podzielono dodatkowo na podgrupy o małym i dużym

narażeniu oraz na grupy wiekowe 15 ÷ 49 lat i 50 ÷ 64 lat przed rozpoczęciem obserwacji (1965 r.). U pracowników o dużym narażeniu tylko na nitroglicerynę stwierdzono w starszej grupie wiekowej nieistotny wzrost umieralności z powodu chorób naczyń mózgowych (6 zgonów obserwowanych, 4 lub 3 oczekiwane odpowiednio w grupie kontroli zewnętrznej i wewnętrznej). Śmiertelność z powodu niedokrwiennej choroby serca była zbliżona w obu grupach kontrolnych (9 obserwowanych, 12 lub 8 oczekiwanych). W grupie o małym narażeniu na nitroglicerynę nie wystąpiły zgony z powodu chorób naczyń mózgowych i tylko 1 zgon z powodu niedokrwiennej choroby serca. W grupie pracowników młodszych, narażonych tylko na nitroglicerynę, częstość zgonów z powodu chorób naczyń sercowych i mózgowych była podobna do obu grup kontrolnych. U pracowników narażonych na nitroglicerynę i nitroglukol (młodsza grupa wiekowa o dużym narażeniu) wystąpił wzrost śmiertelności z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego w porównaniu do grupy stanowiącej kontrolę wewnętrzną. Za jedną z przyczyn wzrostu liczby zawałów uważa się raczej narażenie na nitroglukol, a nie nitroglicerynę (Craig i in. 1985).

W kohortowych badaniach retrospektywnych u pracowników ($n = 5529$) produkujących amunicję w USA oceniano zależność między narażeniem na nitroglicerynę a ryzykiem zgonu z powodu choroby wieńcowej. Obserwowana śmiertelność była porównywana ze śmiertelnością w populacji generalnej USA oraz z wewnętrzną kontrolą w grupie nienarażonej na związki ($n = 5136$). Śmiertelność z powodu niedokrwiennej choroby serca i chorób naczyń mózgowych była zbliżona do oczekiwanej. Współczynniki SMR wynosiły odpowiednio 1,07 i 0,90. Dla niedokrwiennej choroby serca stwierdzono istotną zależność między wiekiem pracowników a narażeniem na nitroglicerynę, szczególnie dla pracowników poniżej 45 roku życia i narażonych na nitroglicerynę o dużych stężeniach (SRR 3,30, 95-procentowy CI 1,29 ÷ 8,48), (Stayner i in. 1992).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości DL_{50} nitrogliceryny (TNG) dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Wartości mediany dawek i stężeń letalnych nitrogliceryny (TNG) dla zwierząt doświadczalnych (IUCLID 2000; RTECS online; HCN 2005)

Gatunek zwierząt	Droga podania			
	dożołądkowa, DL_{50} , mg/kg	na skórę, DL_{50} , mg/kg	dootrzewnowa, DL_{50} , mg/kg	dożylna, DL_{50} , mg/kg
Szczur	105; 685; 822 ÷ 884	> 29	102	23,2 ÷ 24,4
Mysz	115; 1055 ÷ 1188	> 35	104	10,6; 17,3 ÷ 18,2; 30
Królik	1607	> 280	189	45
Świnka morska	1450			
Pies				19

Wartości mediany stężenia letalnego (LC_{50}) nitrogliceryny dla zwierząt doświadczalnych nie wyznaczono.

Wartości mediany dawek letalnych po podaniu dożołądkowym wynoszą 822 mg/kg dla samców i 884 mg/kg dla samic szczura. Dla myszy wartości DL_{50} wynoszą odpowiednio 1188 mg/kg dla samców i 1055 mg/kg dla samic. Objawy działania toksycznego nitrogliceryny w ciągu pierwszej godziny po podaniu obejmowały: sinicę, niezdolność do ruchu (atakseję), błądzenie, ślepotę, nudności, wymioty, osłabienie i ogona oraz zaburzenia oddychania. Padnięcia następowały zwykle w ciągu 5 ÷ 6 h po podaniu. Zwierzęta, które przeżyły, powracały do normy w ciągu 24 h. W narządach wewnętrznych zwierząt nie stwierdzono makroskopowych zmian patologicznych związanych z narażeniem (Lee i in. 1975). Inne dane, które pochodzą ze źródeł japońskich, podają mniejsze wartości DL_{50} po podaniu dożołądkowym, wynoszące odpowiednio: 105 mg/kg dla szczurów, 115 mg/kg dla myszy i 1607 mg/kg dla królików (HCN 2005).

Po podaniu nitrogliceryny na skórę otrzymano wartości DL_{50} wynoszące: > 29 mg/kg dla szczurów, > 35 mg/kg dla myszy oraz > 280 mg/kg dla królików. Brak jest dokładniejszych szczegółów tego doświadczenia (RTECS online).

Po jednorazowym podaniu dożylnym zwierzętom nitrogliceryny otrzymane wartości DL_{50} były następujące: 17,3 i 18,2 mg/kg odpowiednio dla samców i samic myszy oraz 24,4 i

23,2 mg/kg dla samców i samic szczura. Wszystkie padnięcia myszy występowały w ciągu 5 min po iniekcji. Zwierzęta, które przeżyły, powracały do normy w ciągu 2 h. U szczurów obserwowano: utratę koordynacji, tężec tylny (*opisthotonos*), wyczerpanie, znieczulenie i drżenia (*tremors*). Nie stwierdzono zmian makroskopowych w narządach wewnętrznych. Zwierzęta, które przeżyły, powracały do normy w czasie 1 h po podaniu związku (Anderson i in. 1983). W innych badaniach wartości DL_{50} po podaniu dożylnym wynosiły odpowiednio: dla myszy 10,6 mg/kg, dla psów 19 mg/kg oraz dla królików 45 mg/kg (RTECS online).

U samic szczurów Alderley Park, które otrzymały podskórnie dawkę 120 mg/kg nitrogliceryny, wystąpiła methemoglobinemia. Maksymalny poziom MetHb wynoszący około 26% zaobserwowano prawie 4 h po podaniu związku. Następnie stwierdzano szybkie zmniejszenie stężenia MetHb do około 13% w ósmej godzinie po podaniu. Methemoglobinemia powstająca po podaniu nitrogliceryny wynika głównie z działania nieorganicznego azotynu tworzącego się w trakcie przemiany nitroglukolu (Clark, Litchfield 1973).

Działanie drażniące

Nitrogliceryna (TNG) wykazywała umiarkowane działanie drażniące na oczy królika, lecz brak jest szczegółów tego badania w dostępnym piśmiennictwie (IUCLID 2000). Lekkie podraż-

nienie oka obserwowano w teście Draize'a prowadzonym na królikach, na którego oko naniesiono 0,1 ml nierozcieńczonej nitrogliceryny przez 1 min (SCOEL 2011). Brak działania drażniącego na oko królika stwierdzono po naniesieniu pasty zawierającej 7,3% nitrogliceryny w oleju arachidowym z laktozą (HCN 2005). Pasta ta naniesiona na niezmieloną lub uszkodzoną skórę królika wykazywała jedynie lekkie działanie drażniące (Lee i in. 1975). Jednorazowa aplikacja płatków zawierających 2,5 ÷ 4 mg TNG/cm² na nieuszkodzoną, ogoloną skórę królika powodowała jedynie minimalne podrażnienie skóry. Powtarzana aplikacja (21 h/dzień przez 28 dni) płatków zawierających 2,5 mg TNG/cm² powodowała lekki rumień (średni wskaźnik 0,9) i brak obrzęku (średni wskaźnik 0,02), (Santoro i in. 2001). Po czterodniowej aplikacji takich samych płatków na ogoloną skórę myszy i następnie naświetlaniu promieniami UV nie stwierdzono reakcji fototoksycznej (Santoro i in. 2001).

U królików, którym наносzono na skórę 10-procentową masę nitrogliceryny w dziennych dawkach: 15; 60 i 240 mg/kg przez 26 tygodni, obserwowano: rumień, obrzęk, grudki, łuszczenie się i ścięczenie skóry. Zmiany te ustępowały po zakończeniu narażenia (SCOEL 2011).

Działanie uczulające

W teście maksymalizacji Magnussona i Klingmana prowadzonym na świnkach morskich 40% zwierząt wykazało dodatnią reakcję

uczuleniowa na nitroglicerynę (TNG) w paście zawierającej 3,4% nitrogliceryny w oleju arachidowym z laktozą (Lee i in. 1975). U świnek morskich w trakcie testowania płatków zawierających 31 mg nitrogliceryny nie obserwowano uczulenia skóry ani fotouczulenia (Santoro i in. 2001).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Droga inhalacyjna

W dostępnym piśmiennictwie nie ma wyników badań dotyczących narażenia zwierząt doświadczalnych na nitroglicerynę drogą inhalacyjną. Praktycznie istnieje jedno tylko doświadczenie, w którym koty (po 1 w grupie) narażano inhalacyjnie na nitroglicerynę o stężeniu około 5 mg/m³ 8 h/dzień przez 5 dni w tygodniu w ciągu: 31, 68 lub 156 dni. U zwierząt stwierdzono tylko niewielką do umiarkowanego stopnia niedokrwistość (zmniejszone stężenie hemoglobiny i spadek liczby erytrocytów) oraz limfocytozę, natomiast nie obserwowano methemoglobinemii czy tworzenia ciałek Heinza (Gross i in. 1942).

Droga pokarmowa

Wyniki z doświadczeń po podaniu podprzewlekłym lub przewlekłym nitrogliceryny zwierzętom doświadczalnym drogą pokarmową zamieszczono w tabeli 4.

Tabela 4.

Skutki podprzewlekłej i przewlekłego narażenia zwierząt na nitroglicerynę (TNG) drogą pokarmową (Ellis i in. 1984)

Gatunek zwierząt, liczba, płeć	Dawka dzienna TNG, mg/kg	Czas narażenia i sposób podania	Objawy działania toksycznego TNG	Piśmiennictwo
Szczury CD, 6/płeć/grupę	♂ 1,6 ^a ♀ 1,9 ^a ♂ 17,3 ^a ♀ 18,7 ^a ♂ 164 ^a ♀ 167 ^a	13 tygodni; w paszy	brak skutków (hematologicznych, klinicznych i zmian makro- i mikroskopowych) brak skutków (hematologicznych, klinicznych i zmian makro- i mikroskopowych); NOAEL zmniejszony przyrost masy ciała; brak skutków hematologicznych, klinicznych i zmian makro- i mikroskopowych	Ellis i in. 1984

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt, liczba, płeć	Dawka dzienna TNG, mg/kg	Czas narażenia i sposób podania	Objawy działania toksycznego TNG	Piśmiennictwo
Szczury CD, 3/płeć/grupę	♂ 1406 ^a ♀ 1416 ^a	13 tygodni; w paszy zawierającej 2,5% TNG	istotne zmniejszenie spożycia paszy i masy ciała w ciągu pierwszych 8 tygodni; istotny wzrost liczby erytrocytów i retikulocytów, hematokrytu i stężenia hemoglobiny oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej i spadek glukozy, brak MetHb; depozyty pigmentu w wątrobie i śledzionie; umiarkowana do poważnego stopnia degeneracja (lub zanik) jąder oraz spermatogeneza	Ellis i in. 1984
Szczury Sprague-Dawley, ♂ 50 ♀ 48	31 ^a	10 miesięcy + 8 miesięcy obserwacji w wodzie do picia 0,03-procentowa TNG	brak wpływu na przeżywalność, zachowanie i masę ciała; brak różnic w porównaniu z grupą kontrolną w parametrach hematologicznych i biochemicznych; brak zaburzeń funkcji wątroby i nerek; brak zmian makro- i mikroskopowych narządów wewnętrznych w porównaniu z grupą kontrolną NOAEL	Takayama 1975
Szczury CD, 38/płeć/grupę	♂ 3 ^a ♀ 4 ^a ♂ 31,5 ^a ♀ 38 ^a ♂ 363 ^a ♀ 434 ^a	do 24 miesięcy; w paszy 0,01; 0,1 i 1% TNG	brak zmian w parametrach hematologicznych i biochemicznych niewielkie (nieistotne) zmniejszenie masy ciała; brak zmian w parametrach hematologicznych i biochemicznych; NOAEL istotne zmniejszenie spożycia paszy; końcowa masa ciała mniejsza o 25 ÷ 40% w porównaniu z grupą kontrolną; szorstka, skłębiona, skołtuniona sierść, a u niektórych niebieskawe zabarwienie skóry wokół nosa; MetHb 10 ÷ 30%; retikulocytoza, wzrost liczby erytrocytów, hematokrytu i stężenia Hb; u samców wzrost AlAT, AspAT i AP, wzrost bezwzględnej i względnej masy wątroby; histopatologia po 12 miesiącach: zwłóknienie dróg żółciowych (cholangiofibrosis), proliferacja przewodów żółciowych, pigmentacja śledziony i nabłonka nerek; po 24 miesiącach zmiany bardziej nasilone	Ellis i in. 1984
Myszy CD-1, 16/płeć/grupę	♂ 5,2 ^a ♀ 5,6 ^a ♂ 49 ^a ♀ 47,6 ^a ♂ 476 ^a ♀ 453 ^a	13 tygodni w paszy	1♂ i 1♀ – hematopoeza pozaszpikowa w wątrobie i/lub śledzionie u wszystkich myszy hematopoeza pozaszpikowa w wątrobie i/lub śledzionie; wzrost bezwzględnej i względnej masy śledziony w porównaniu z grupą kontrolną u wszystkich myszy hematopoeza pozaszpikowa w wątrobie i/lub śledzionie; wzrost bezwzględnej i względnej masy śledziony w porównaniu z grupą kontrolną	Ellis i in. 1984
Myszy CD-1, 58/płeć/grupę	♂ 11 ^a ♀ 9,7 ^a ♂ 115 ^a ♀ 96,4 ^a ♂ 1022 ^a ♀ 1058 ^a	do 24 miesięcy; w paszy 0,01; 0,1 i 1% TNG	brak zmian w porównaniu z grupą kontrolną NOAEL przypadki pigmentacji wątroby, śledziony i nerek LOAEL istotne zmniejszenie spożycia paszy w 1. tygodniu; końcowa masa ciała 15 ÷ 25% mniejsza niż w	Ellis i in. 1984

cd. tab. 4.

Gatunek zwierząt, liczba, płeć	Dawka dzienna TNG, mg/kg	Czas narażenia i sposób podania	Objawy działania toksycznego TNG	Piśmiennictwo
Myszy C57BL/ 6 Jms 49 ÷ 66 ♂/ grupę 45 ÷ 50 ♀/ grupę	1,5 ^a	do 18 miesięcy; w wodzie do picia 10; 40 i 330 mg/l	grupie kontrolnej; niedokrwistość kompensacyjna – liczba erytrocytów w normie, podwyższona liczba retikulocytów (tylko ♂), obecność ciałek Heinza, MetHb (tylko ♂); pigmentacja wątroby, śledziony i nerek	<i>Suzuki i in.</i> 1975
	6,2 ^a		brak zmian w zachowaniu i wyglądzie w porównaniu z grupą kontrolną; histopatologia – brak związanych z narażeniem nienowotworowych zmian w narządach wewnętrznych	
	58,1 ^a		brak zmian w zachowaniu i wyglądzie w porównaniu z grupą kontrolną; histopatologia – brak związanych z narażeniem nienowotworowych zmian w narządach wewnętrznych	
Psy Beagle 2/płeć	25	5 kolejnych dni w kapsułkach	zależne od dawki maksimum stężenia MetHb po 4 h od podania, spadek do 0 w ciągu 24 h	<i>Ellis i in.</i> 1984
	50		zależne od dawki maksimum stężenia MetHb po 4 h od podania, spadek do 0 w ciągu 24 h	
	100		zależne od dawki maksimum stężenia MetHb po 4 h od podania, spadek do 0 w ciągu 24 h;	
	200		sinica zależne od dawki maksimum stężenia MetHb (30 ÷ 40%) po 4 h od podania, brak powrotu do normy w ciągu 24 h;	
Psy Beagle 6/płeć/ grupę	0,04	13 tygodni; w kapsułkach	sinica i związane z tym objawy kliniczne	<i>Ellis i in.</i> 1984
	0,4		u wszystkich psów brak szkodliwych skutków;	
	4		brak zmian makro- i mikroskopowych w głównych narządach (1 pies/płeć/grupę)	

Objaśnienia:

^a Wielkość obliczona na podstawie spożycia paszy lub wody.

U szczurów i myszy, niezależnie od czasu narażenia, pierwszym objawem działania toksycznego nitrogliceryny było zmniejszenie przyrostu masy ciała. Po narażeniu na większe dawki nitrogliceryny obserwowano we krwi: retikulocytozę, wzrost stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu oraz liczby erytrocytów. Ponadto występowały objawy uszkodzenia wątroby oraz pozaszpikowej hematopoezy.

U psów obserwowano methemoglobinemię, a po większych dawkach nitrogliceryny – dodatkowo sinicę i związane z nią objawy kliniczne.

Droga dermalna

Nałożenie na skórę królików maści zawierającej 10% nitrogliceryny (TNG), co odpowiadało dawkom: 15; 60 lub 240 mg/kg nitrogliceryny dziennie przez 26 tygodni powodowało podrażnienie skóry i zmiany histopatologiczne w skórze u wszystkich narażanych zwierząt. Skutki układowe działania nitrogliceryny obserwowano jedynie w grupie o największym narażeniu i obejmowały one: wzrost masy nerek i serca, a we krwi wzrost liczby leukocytów (neutrofilii) oraz stężenia gamma-globuliny (*Imoto i in.* 1986a).

Inne drogi podania

Szczurom (10/płeć/grupę) podawano dożylnie nitroglicerynę (TNG) w dziennych dawkach wynoszących: 2,5; 5 lub 10 mg/kg przez 14 dni. U narażanych zwierząt nie stwierdzono różnic w: parametrach biochemicznych, hematologicznych, masie ciała i masie narządów wewnętrznych w porównaniu z wynikami zwierząt w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono także zmian makro- i mikroskopowych w narządach wewnętrznych (Anderson i in. 1983).

Podobnie u psów (2/płeć/dawkę) otrzymujących przez 14 dni nitroglicerynę dożylnie w dawkach dziennych 1 lub 3 mg/kg nie obserwowano zmian w wynikach badań: elektrokardiograficznych, oftalmoskopowych, zmian bio-

chemicznych we krwi oraz zmian w: masie ciała, masie narządów wewnętrznych i obrazie histologicznym narządów (Anderson i in. 1983).

Immunotoksyczność

U psów rasy Beagle otrzymujących nitroglicerynę (TNG) drogą pokarmową w dawkach od 0,01 do 5 mg/kg dziennie przez 13 tygodni nie stwierdzono zmian w stężeniach IgE w surowicy oraz objawów uczulenia czy reakcji alergicznych (Ellis i in. 1984). Podobnie u szczurów otrzymujących w paszy dawkę około 1400 mg/kg/dzień nitrogliceryny przez 13 tygodni nie obserwowano zmian w stężeniach IgE w surowicy (EPA 1987).

ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

Działanie mutagenne.

Badania w warunkach in vitro

Wyniki badań działania mutagennego i genotoksycznego nitrogliceryny (TNG) nie są jednoznaczne.

Simmon i in. (1977) stwierdzili, że nasycony roztwór wodny nitrogliceryny nie powodował mutacji u *Salmonella* Typhimurium, szczepów: TA1535, TA1537, TA1538, TA98 i TA100 zarówno z aktywacją S9 metaboliczną, jak i bez aktywacji metabolicznej oraz nie działał mutagenie dla *Saccharomyces cerevisiae* D3. W innym badaniu otrzymano słabo dodatni wynik u 2 z 5 szczepów *S. Typhimurium*, tj.: TA1535 i TA1537 narażanych na nitroglicerynę o stężeniu 1000 µg/plytkę, bez i w obecności aktywacji S9 (Ellis i in. 1978a). Słabo pozytywny wynik dla szczepu TA1535 potwierdzono także wynikami badań Winka i in. (1991).

W badaniu typu *follow-up*, prowadzonym w celu ustalenia mechanizmu działania nitrogliceryny, związek nie powodował mutacji u szczepów: TA1538, TA100, TA100NR, YG1026, TA1975 i TA102 o stężeniach od 0,1 do 12,5 µmola/plytkę i braku frakcji S9. Dla szczepu TA1535 stwierdzono słabe działanie mutagenne (maksymalnie 4 razy powyżej tła) nitrogliceryny o stężeniu 5 µmola/plytkę. Nitrogliceryna o większym stężeniu wykazy-

wała działanie toksyczne. Na podstawie wyników kolejnych badań wykazano, że praktycznie wszystkie mutacje indukowane przez nitroglicerynę zawierały tranzycje CT w kodonie *hisG46* (CCC), za których powstawanie uważa się jest odpowiedzialny NO (Maragos i in. 1993).

W komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO-K1) nitrogliceryna o stężeniach 50 lub 144,5 µg/ml oraz przy braku aktywacji metabolicznej nie powodowała mutacji (Lee i in. 1975).

Działanie mutagenne.

Badania w warunkach in vivo

Wszystkie badania działania mutagennego nitrogliceryny (TNG) prowadzone w warunkach in vivo dały wyniki ujemne.

W teście dominującej mutacji letalnej nie obserwowano działania mutagennego u samców szczura otrzymujących w paszy nitroglicerynę w dawkach 3 ÷ 363 mg/kg/dzień przez 13 tygodni (Ellis i in. 1978b).

W limfocytach krwi obwodowej oraz w komórkach nabłonka nerkowego szczurów otrzymujących w paszy dawki 59 mg/kg/dzień nitrogliceryny przez 5 tygodni, a następnie dawki 230 mg/kg/dzień przez 8 tygodni nie obserwowano ilościowych lub strukturalnych aberracji chromosomowych (Lee i in. 1976). Podobnie

nie stwierdzono zmian w: liczbie tetraploidów, częstości pęknięć chromatyd, luk (gaps) lub translokacji w komórkach szpiku kostnego i nerek szczurów, otrzymujących dawki około 400 mg/kg/dzień nitrogliceryny przez 2 lata (Ellis i in. 1978b).

Działanie rakotwórcze.

Działanie rakotwórcze na ludzi

W badaniach kohortowych około 900 pracowników narażonych na nitroglicerynę (TNG) w zakładach materiałów wybuchowych oraz około 5500 pracowników zatrudnionych w fabryce amunicji nie stwierdzono zwiększonej umieralności z powodu nowotworów łącznej oraz nowotworów układu limfatycznego lub krwiotwórczego w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (Craig i in. 1985; Stayner i in. 1992). Craig i in. (1985) w grupie pracowników o dużym narażeniu na nitroglicerynę obserwował niewielki, istotny wzrost występowania raka płuca w porównaniu z grupą tworzącą kontrolę wewnętrzną. Obserwowany wzrost występowania przypadków raka płuca nie był natomiast istotny statystycznie w porównaniu do populacji generalnej. Pracownicy ci byli także narażeni, oprócz nitrogliceryny, na nitroglikol (diazotan glikolu etylenowego, EGDN), a w grupie uznanej za narażoną jedynie na nitroglicerynę nie stwierdzono częstszego występowania raka płuca. Dlatego też nie można jednoznacznie określić zależności przyczynowo-skutkowej między narażeniem na nitroglicerynę a powstawaniem raka płuc (PPRTV 2005b).

Działanie rakotwórcze.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W badaniu przeprowadzonym przez Ellis i in. (1984) grupy szczurów CD (38/płeć/grupę) oraz myszy CD-1 (58/płeć/grupę) otrzymywały paszę zawierającą nitroglicerynę (TNG) o stężeniach: 0; 0,01-; 0,1- lub 1-procentowych przez 24 miesiące. Autorzy oszacowali, że stężenia te odpowiadają dziennym dawkom wynoszącym odpowiednio: dla szczurów samców: 0; 3; 31,5 lub 363 mg/kg/dzień, a dla samic szczura: 0; 3,99; 38 lub 434 mg/kg/dzień, natomiast dla samców myszy: 0; 11,1; 114,6 lub 1022 mg/kg/dzień oraz 0; 9,72; 96,4 lub 1058 mg/kg/dzień dla samic myszy. Grupy szczurów i myszy (po 8/gatunek/płeć/grupę) zabijano po 12 miesiącach, a pozostałe zwierzęta po zakończeniu narażenia.

U szczurów po 12 miesiącach narażenia stwierdzano przednowotworowe zmiany w wątrobie w ilościach: 1/8, 4/6, 6/7 i 6/8 u samców oraz 1/8, 2/7, 3/8 i 8/8 u samic karmionych paszą zawierającą odpowiednio: 0; 0,01; 0,1 lub 1% nitrogliceryny. Autorzy stwierdzili, że zależny od wielkości dawki, wzrost zarówno liczby przypadków zmian przednowotworowych, jak i ich nasilenia. Ponadto po 12 miesiącach u jednego samca z grupy otrzymującej paszę z 0,1-procentową nitrogliceryną oraz 4 samców i 1 samicy karmionych paszą z 1-procentową nitrogliceryną występowały guzki nowotworowe lub rak z komórek wątrobowych (Ellis i in. 1984).

Po zakończeniu doświadczenia, łączne przypadki występowania guzków nowotworowych wątroby i raków wątrobowokomórkowych były istotnie częstsze u szczurów karmionych paszą o zawartości 1-procentowej nitrogliceryny. Przy takim narażeniu u samców obserwowano także wzrost występowania guzów z komórek śródmiąższowych jąder (tab. 5.).

Tabela 5.

Występowanie nowotworów u szczurów CD otrzymujących paszę z nitrogliceryną (TNG) przez 2 lata (Ellis i in. 1984)

Płeć	Rodzaj nowotworu	Stężenie TNG w paszy, %	Dawka TNG, mg/kg/dzień	Częstość występowania
Samce	rak z komórek wątroby lub guzki nowotworowe (<i>neoplastic nodule</i>)	0	0	1/24 (< 0,001)
		0,01	3,04	0/28 (NS)
		0,1	31,5	4/26 (NS)
		1	363	15/2 (< 0,001)

cd. tab. 5.

Płeć	Rodzaj nowotworu	Stężenie TNG w paszy, %	Dawka TNG, mg/kg/dzień	Częstość występowania
Samice	rak z komórek wątroby lub guzki nowotworowe (<i>neoplastic nodule</i>)	0	0	0/29 (< 0,001)
		0,01	3,99	1/32 (NS)
		0,1	38,1	3/28 (NS)
		1	434	16/25 (< 0,001)
Samce	nowotwór komórek śródmiąższowych jąder	0	0	2/24 (< 0,001)
		0,01	3,04	1/28 (NS)
		0,1	31,5	3/26 (NS)
		1	363	11/21 (0,001)

U myszy nie stwierdzono działania rakotwórczego nitrogliceryny, nie obserwowano nawet nowotworów przysadki mózgowej (*Ellis i in.* 1984), czyli narządu, w którym we wcześniejszych badaniach prowadzonych przez *Suzuki i in.* (1975) wykazano istotny wzrost występowania tych nowotworów po podaniu nitrogliceryny.

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych przez *Tamano i in.* (1996) dostarczono także pewnych dowodów na rakotwórcze działanie nitrogliceryny. Samce szczurów F344 otrzymywały nitroglicerynę drogą pokarmową w postaci jednorazowej dawki 1200 mg/kg ($n = 80$) lub paszę z zawartością 1-procentowej nitrogliceryny (około 500 mg/kg/dzień) przez 78 tygodni ($n = 30$). Trzecia grupa zwierząt ($n = 80$) otrzymała jednorazową dawkę 1200 mg/kg nitrogliceryny, a następnie była karmiona paszą z 1-procentową nitrogliceryną. Część zwierząt z grupy otrzymującej tylko jednorazową dawkę związku poddano częściowej hepatektomii. U zwierząt w grupie kontrolnej oraz po jednorazowej dawce (nawet po hepatektomii) nie stwierdzono powstawania nowotworów wątroby. U szczurów karmionych paszą z nitrogliceryną obserwowano w wątrobie, począwszy od 14. tygodnia życia, ogniska zmian przednowotworowych, które nasilały się wraz z wiekiem zwierząt (oraz czasem narażenia na nitroglicerynę). Począwszy od 52. tygodnia życia stwierdzano ogniska obszarów eozynofilowych (*eosinophilic areas*) zbudowanych z atypowych hepatocytów, z których następnie powstawały nowotwory wątroby (78. tydzień życia). Raki i gruczolaki z komórek wątroby stwierdzono u > 50% zwierząt, które były narażane na nitroglicerynę podawaną w paszy. Badania DNA 18 raków wątroby z tej grupy zwierząt nie wykazały żadnych mutacji w genie *p53*, natomiast stwierdzono występowanie punktowych mutacji

w *K-ras* w 8 nowotworach (głównie z *cholangiocellular elements*). Mutacje te obejmowały transwersje G → T oraz tranzycje G → A. Mutacje tego typu obserwowano u bakterii po uszkodzeniu DNA przez tlenek azotu, dlatego autorzy dokumentacji wnioskuje, że stwierdzane modyfikacje genów u zwierząt karmionych nitrogliceryną (związku generującego NO) mogą być jednym z wielu czynników powodujących rakotwórcze działanie nitrogliceryny.

We wcześniejszych badaniach prowadzonych na szczurach Sprague-Dawley (50♂ i 48♀) otrzymujących nitroglicerynę w wodzie do picia o stężeniu 0,03-procentowym (dawka oszacowana około 31 mg/kg/dzień) przez 10 miesięcy i następnie 8 miesięcy obserwowanych, nie stwierdzono istotnego wzrostu częstości występowania nowotworów w porównaniu z grupą kontrolną (*Takayama* 1975). Badanie to jest jednak krytykowane ze względu na: tylko jeden niski poziom narażenia, dużą liczbę zwierząt, które padły, lecz nie z powodu narażenia (38/50 samców i 2/48 samic narażanych oraz 36/53 samców i 32/49 samic z grupy kontrolnej padło z powodu zapalenia płuc) oraz krótki czas trwania narażenia (PPRTV 2005b).

Suzuki i in. (1975) podawali myszom C57BL/6Jms (45 ÷ 60/płeć/grupę) nitroglicerynę w wodzie do picia o stężeniach: 0; 10; 40 lub 330 mg/ml. Dawki oszacowane przez badaczy wynosiły: 0; 1,5; 6,2 lub 58,1 mg/kg/dzień. Myszy otrzymywały nitroglicerynę o największym stężeniu przez 52 tygodnie, a następnie samą wodę przez kolejne 28 tygodni. Pozostałe grupy narażano przez 80 tygodni. W badaniu tym częstość występowania nowotworów była porównywalna z częstością obserwowaną w grupie kontrolnej, z wyjątkiem nowotworów (gruczolaków) przysadki u samic, gdzie częstość ta wynosiła odpowiednio: 1/50 (grupa kontrolna); 1/40 (1,5 mg/kg/dzień); 3/39 (6,2 mg/kg/dzień) i

6/34 (58,1 mg/kg/dzień). Analiza trendu wykazała zależność występowania nowotworu od wielkości dawki, a w grupie otrzymującej największą dawkę częstość występowania tego typu nowotworu była istotnie większa niż w grupie kontrolnej.

U psów otrzymujących dawki do 25 mg/kg/dzień nitrogliceryny w kapsułkach przez 12 miesięcy nie stwierdzono występowania nowotworów (*Ellis i in.* 1984), jednak uważa się, że czas narażenia zwierząt był zbyt krótki, aby można było wyciągnąć istotne wnioski na podstawie tego doświadczenia (HCN 2005).

Zarówno IARC, jak i inne amerykańskie organizacje nie dokonały klasyfikacji nitrogliceryny pod kątem działania rakotwórczego. W Niemczech zaliczono nitroglicerynę do grupy 3.B – substancji, dla których wyniki badań w warunkach *in vitro* lub badań na zwierzętach wskazywały na działanie rakotwórcze substancji, ale są one niewystarczające do zaklasyfikowania substancji do innej grupy rakotwórczości; konieczne jest więc prowadzenie dalszych badań (DFG 2012). W SCOEL (2011) zaklasyfikowano nitroglicerynę do związków rakotwórczych grupy C, tj., kancerogenu, dla którego można ustalić praktyczną wartość dopuszczalną na podstawie wyników badań działania toksycznego.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat wpływu nitrogliceryny (TNG) na rozrodczość ludzi.

Dane dotyczące toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej nitrogliceryny ograniczone są do trzypokoleniowego badania szczurów po podaniu nitrogliceryny drogą pokarmową (*Ellis i in.* 1978b) oraz do kilku badań obejmujących parenteralne podawanie nitrogliceryny (*Oketani i in.* 1981a;b;c;d; *Yallampalli, Garfield* 1993).

W trzypokoleniowym badaniu toksyczności reprodukcyjnej grupy samców i samic szczura były karmione paszą, zawierającą: 0-; 0,01-; 0,1- lub 1-procentową nitroglicerynę (autorzy oszacowali dawki na: 0; 3,04; 31,5 lub 363 mg/kg/dzień dla samców oraz 0; 3,99; 38 lub 434 mg/kg/dzień dla samic). W pokoleniu rodziców (F₀), grupy po 10 samców i 20 samic były

narażane na nitroglicerynę przez 6 miesięcy przed kojarzeniem oraz w czasie ciąży i karmienia dwóch kolejnych miotów. Grupy szczurów z miotów F_{1b} (10 ÷ 12 par) były karmione paszą z nitrogliceryną w czasie wzrostu (dojrzewania), kojarzenia, ciąży i laktacji. Postępowanie z grupami F_{2b} było analogiczne jak z grupami F_{1b}. W pokoleniu F₀ nie stwierdzono wpływu nitrogliceryny na płodność szczurów. Poważne zaburzenia płodności obserwowano w grupie F₁ otrzymującej największą dawkę nitrogliceryny, co było związane z: zahamowaniem spermatogenezy, rozrostem tkanki śródmiąższowej w jądrach oraz istotnie mniejszą wielkością jąder. Obserwowane u zwierząt zmniejszenie płodności było związane z narażeniem samców na największą dawkę nitrogliceryny, co zostało potwierdzone przez trzecie kojarzenie samic z pokolenia F_{2a} narażonych na największą dawkę z samcami z grupy kontrolnej. Otrzymano wtedy wskaźnik zapłodnień wynoszący 13/14. W pokoleniach F_{1a}, F_{1b} i F_{2a} pochodzących z grup o największym narażeniu na nitroglicerynę były zmniejszone: wielkość miotów, wskaźnik żywych urodzeń, masa urodzeniowa, żywotność i objawy laktacji. Autorzy tego badania łączą te skutki ze znacznym zmniejszeniem spożycia paszy (65% mniejsze niż w grupie kontrolnej samic pokolenia F₀) i zmniejszeniem masy ciała (81% mniejsza niż w grupie kontrolnej samic F₀), (*Ellis i in.* 1978b). Na podstawie wyników tego badania oszacowano wartość NOAEL dla toksyczności matczynej i reprodukcyjnej na 31,5 ÷ 38 mg/kg/dzień (HCN 2006; SCOEL 2011).

W tym samym badaniu (*Ellis i in.* 1978b; EPA 1987) ciężarne samice szczura były karmione paszą zawierającą nitroglicerynę w dawkach oszacowanych na: 4; 38 lub 434 mg/kg/dzień, między 6. a 15. dniem ciąży. U noworodków pochodzących od matek narażonych na największą dawkę nitrogliceryny obserwowano istotny wzrost przypadków niecałkowitego lub braku kostnienia kości. Wyniki tego badania są jednak krytykowane, ponieważ samice poddane temu doświadczeniu nie były dziewicze (jak powinno być w tego typu badaniach), lecz były kojarzone po raz trzeci po przeprowadzeniu badania trzypokoleniowego (HCN 2005; SCOEL 2011).

Podawanie na skórę ciężarnym samicom królików maści zawierającej 10-procentową nitroglicerynę w dawkach do 240 mg/kg/dzień między 6. a 18. dniem ciąży nie wpływało szkodliwie na rozrodczość zwierząt (*Imoto i in.* 1986b).

Podawanie na skórę samic szczura maści zawierającej nitroglicerynę w dawkach do 4000 mg/kg/dzień między 7. a 17. dniem ciąży nie wpływało również szkodliwie na parametry rozrodczości pokolenia F₀ (parametry oceniane po cesarskim cięciu, wady lub zmiany u płodów), a także na zachowanie i żywotność noworodków, ich rozwój i zdolności reprodukcyjne pokolenia F₁ (obejmujące parametry oceniane po cesarskim cięciu w pokoleniu F₁ i morfologię płodów F₂), (*Skutt, Schardein* 1985).

Oketani i in. (1981a;b) nie obserwowali szkodliwych skutków rozwojowych (rozwój płodowy i postnatalny, płodność potomstwa, przypadki zewnętrznych nieprawidłowości dotyczących tkanek miękkich lub kośćca) u potomstwa szczurów otrzymujących nitroglicerynę dootrzewnowo w dawkach: 1; 10 lub 20 mg/kg/dzień między 7. a 17. dniem ciąży (*Oketani i in.* 1981a) lub od 17. dnia ciąży do 21. dnia laktacji (karmienia), (*Oketani i in.* 1981b). U samic otrzymujących największą dawkę nitrogliceryny obserwowano przypadki przejściowych drgawek lub małej ruchliwości zwierząt. Brak skutków rozwojowych (padnięć i małej masy urodzeniowej osesków) obserwowano u szczurów otrzymujących przez pompę osmotyczną dawki 0,8 lub 1,5 mg/kg/dzień nitrogliceryny między 17. a 22. dniem ciąży (*Yallampalli, Garfield* 1993). Podobnie brak skutków rozwojowych stwierdzano u królików otrzymu-

jących dożylnie dawki nitrogliceryny wynoszące: 0,5; 1 lub 4 mg/kg/dzień między 6. a 18. dniem ciąży. Przejściowe drgawki obserwowano po podaniu zwierzętom największej dawki nitrogliceryny (*Oketani i in.* 1981c).

W badaniu rozrodczości przeprowadzonym przez *Oketani i in.* (1981d) grupy samców i samic szczura otrzymywały dootrzewnowo dawki: 1; 10 lub 20 mg/kg/dzień nitrogliceryny. Samce narażano przez 63 dni przed kojarzeniem, natomiast samice otrzymywały nitroglicerynę przez 14 dni przed kojarzeniem i w między zerowym a 7. dniem ciąży. U szczurów otrzymujących największą dawkę nitrogliceryny obserwowano przejściowe drgawki lub sedację. Nie stwierdzono szkodliwego wpływu nitrogliceryny na kojarzenie i wskaźniki płodności (szczegółów nie podano). Dodatkowo, nie stwierdzono także wpływu nitrogliceryny na rozwój potomstwa.

Jedynie w trzypokoleniowym badaniu toksyczności reprodukcyjnej prowadzonym na szczurach obserwowano zaburzenia płodności w grupie F₁ otrzymującej największą dawkę nitrogliceryny, co było związane z: zahamowaniem spermatogenezy, wzrostem tkanki śródmiąższowej w jądrach oraz istotnie mniejszą wielkością jąder. W innych badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu nitrogliceryny na rozrodczość.

W Niemczech zaklasyfikowano nitroglicerynę do grupy C, czyli substancji, w których przypadku nie oczekuje się uszkodzenia zarodków i płodów, jeżeli jest przestrzegana wartość MAK (DFG 2012).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczanie u ludzi

Ilościowa ocena wchłaniania nitrogliceryny (TNG) przez ludzi drogą dermalną była przeprowadzona w badaniach klinicznych po aplikacji na skórę płatków zawierających nitroglicerynę w ilości 5 ÷ 15 mg/dzień. W czasie 24-godzinnej aplikacji stężenie nitrogliceryny w osoczu gwałtownie wzrosło w ciągu kilku godzin, osiągając stały poziom po upływie 3 do 6 h. Maksymalna szybkość wchłaniania nitrogliceryny wynosiła około 0,5 mg TNG/cm²/dobę. Po 24 h aplikacji i zdjęciu płatka z ni-

trogliceryną średni okres połowicznego zaniku nitrogliceryny z osocza krwi wynosił od 7 do 28 min (*Auclair i in.* 1998a; *Santoro i in.* 2000b). Wydajność wchłaniania nitrogliceryny przez skórę wynosiła około 68 ÷ 76% (*Nakashima i in.* 1987).

W badaniach pracowników zatrudnionych przy produkcji materiałów wybuchowych wykazano, że wchłanianie nitrogliceryny przez skórę było wydajniejsze niż wchłanianie w drogach oddechowych. Nie badano jednak korelacji między narażeniem dermalnym a stężeniem nitrogliceryny w osoczu krwi (*Gjedsal i in.* 1985).

W innym badaniu (produkcja materiałów wybuchowych i zakłady farmaceutyczne) stwierdzono w moczu zatrudnionych pracowników obecność dwóch głównych metabolitów nitrogliceryny, tj. 1,2-DNG i 1,3-DNG (Akrill i in. 2002).

W badaniu przeprowadzonym na 20 ochotnikach (Jensen, Dahl 1994), którym podano podjęzykowo tabletkę zawierającą 0,5 mg nitrogliceryny, oznaczano w osoczu do 2 h po podaniu stężenie nitrogliceryny oraz metabolitów: 1,2-DGN i 1,3-DGN. Maksymalne stężenie nitrogliceryny w osoczu wystąpiło w 4,9 min po podaniu, a stężenie 1,2-DGN i 1,3-DGN odpowiednio po 13,7 i 17,6 min. Okresy połowicznego zaniku nitrogliceryny z krwi $T_{1/2}$ wynosiły odpowiednio: 3,3; 35,5 oraz 38,1 min.

Po dożylnym podaniu nitrogliceryny ochotnikom (szybkość wlewu wynosiła od 10 do 40 ng/min), stały poziom podanego związku w osoczu wynosił $0,44 \div 4,2 \mu\text{g/l}$. Wycieczony okres połowicznego zaniku nitrogliceryny z osocza wynosił $2 \div 3$ min (Bogaert 1987).

Metabolizm i wydalanie u ludzi

Nitrogliceryna (TNG) ulega przemianie w wątrobie i wielu innych narządach i tkankach, głównie do: 1,2-DNG, 1,3-DNG, 1-MNG i 2-MNG. W wyniku przemian powstaje tlenek azotu oraz anion NO_2^- .

Niezależnie od drogi podania nitrogliceryny stężenie jej metabolitów w osoczu jest większe o kilka rzędów wielkości od stężenia nitrogliceryny.

Po aplikacji na skórę stężenie 1,2-DNG w osoczu było około 6 razy większe niż 1,3-DNG, podobnie jak stężenie nitrogliceryny. Po podaniu drogą pokarmową stężenia 1,2- i 1,3-DNG w osoczu były, odpowiednio, 100 i 50 razy większe niż stężenie nitrogliceryny. Okresy połowicznego zaniku tych dwóch głównych metabolitów były również dłuższe niż nitrogliceryny i wynosiły, odpowiednio, 40 do 50 min (Auclair i in. 1998a; Santoro i in. 2000b; Thadani, Whisett 1988).

Wchłanianie i rozmieszczanie u zwierząt

Nitroglicerynę (TNG) w ilości 100 lub 800 mg (w żelatynie) aplikowano na ogoloną skórę szczurów (1 cm^2 skóry) przez 1 do 4 dni. Wydajność wchłaniania nitrogliceryny mierzono

przez pomiar pozostałości niewchłoniętej i pozostającej na skórze nitrogliceryny. Wydajność wchłaniania nitrogliceryny w tych warunkach wynosiła, odpowiednio, 57 i 11% podanej ilości. Średnia szybkość wchłaniania nitrogliceryny wynosiła $0,85 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$. Gdy nitroglicerynę aplikowano w ilości 100 lub 400 mg w paście zawierającej: 22% nitrogliceryny, 6% dinitrotoluenu, 5% trinitrotoluenu i 65% NaCl przez 8 dni, to wydajność wchłaniania po tym czasie wyniosła około 18% podanej ilości. Średnia szybkość wchłaniania nitrogliceryny wyniosła $0,63 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (Gross i in. 1960).

Metabolizm i wydalanie u zwierząt

W badaniach przeprowadzonych na samicach szczura CD nitroglicerynę (TNG) znakowaną węglem ^{14}C podano dożołądkowo w jednorazowej dawce 180 mg/kg m.c. W ciągu doby około 40% podanej radioaktywności zostało wydalone z moczem, 6,3% z kałem i około 26% z powietrzem wydychanym jako $^{14}\text{CO}_2$. Po dobie w przewodzie pokarmowym zwierząt pozostało około 3%, w wątrobie około 4,3% i około 5,4% podanej dawki w innych organach zwierząt. Autorzy tych badań uznali, że od 80 do 90% podanego związku uległo wchłonięciu z przewodu pokarmowego w ciągu 24 h. W moczu zidentyfikowano następujące metabolity: MNG w formie niesprężonej (10,6% podanej dawki), 1,2-DNG w postaci glukuronidu (10% dawki), glicerol (6,9% dawki), 1,3-DNG jako glukuronid (3,5% dawki), MNG jako glukuronid (1,5% dawki) i niesprężone 1,2-DNG i 1,3-DNG ($< 1\%$) oraz śladowe ilości nitrogliceryny (Hodgson, Lee 1975).

W innym doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach, które otrzymały znakowaną węglem ^{14}C nitroglicerynę w jednorazowej dawce 10 mg/kg m.c. drogą dożołądkową, już po 30 min prawie połowa podanej dawki uległa wchłonięciu do krwiobiegu. Po 4 h od podania związku około 21% podanej dawki wydaliło się z moczem i około 20% z powietrzem wydychanym jako $^{14}\text{CO}_2$ (DiCarlo i in. 1968).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na innych gatunkach zwierząt (myszach, psach, królikach, małpach), którym podano jednorazowo dawki 180 lub 200 mg/kg znakowanej ^{14}C -TNG, wykazano znaczne róż-

nice ilościowe w wydalaniu z moczem zarówno radioaktywności, jak i poszczególnych metabo-

litów (EPA 1987).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania toksycznego nitrogliceryny (TNG) jest ściśle skorelowany z działaniem farmakologicznym związku.

W wyniku redukcyjnej biotransformacji azotany (także nitrogliceryna) zostają w organizmie przekształcone we właściwą substancję czynną – tlenek azotu (NO). Tlenek azotu stymuluje cytozolową cyklazę guanylanową, która katalizuje tworzenie cyklicznego guazynomonofosforanu (cGMP) z guanozynotrifosforanu (GTP), a cGMP powoduje z kolei zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapniowych i przez to zmniejszenie napięcia naczyń (*Mutschler* i in. 2010).

Zależnie od wielkości i czasu narażenia (zazwyczaj już w ciągu 24 h) obserwuje się znaczne osłabienie hemodynamicznego działania azotanów (tolerancję na działanie azotanów). Dotychczas nie zostało do końca wyjaśnione, w jaki sposób tolerancja ta powstaje. Przez długi czas przyjmowano hipotezę zakładającą, że przy

powtarzanym podawaniu azotanów, grupy SH potrzebne do ich biotransformacji nie są dostępne w wystarczającym stopniu i dlatego nie dochodzi do powstawania tlenku azotu. Powstaje wówczas tolerancja na działanie azotanów. Wyniki nowych badań wykazały, że przyczyną tolerancji na działanie azotanów jest najprawdopodobniej wzmożone uwalnianie reaktywnych form tlenu, które powodują wzmożone przekształcanie tlenku azotu w nadtlenek azotynu, wskutek czego ulega zmniejszeniu aktywacja cyklazy guanylanowej. Ostatnio doniesiono, że za tolerancję na azotany może również odpowiadać hamowanie mitochondrialnej dehydrogenazy aldehydowej (ALDH 2), która odgrywa ważną rolę w ich bioaktywacji (*Mutschler* i in. 2010).

Wiadomo, że mitochondrialna dehydrogenaza aldehydowa katalizuje redukcję nitrogliceryny do metabolitów dostarczających bioaktywny tlenek azotu (*Chen* i in. 2002).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

U ludzi alkohol etylowy powoduje nasilenie objawów toksycznego działania nitrogliceryny (TNG), wywołując nawet halucynacje czy stany maniakalne. Spożycie alkoholu może także spowodować wystąpienie objawów toksycznych działania nitrogliceryny, nawet jeżeli pierwotnie nie były one obserwowane (*HCN* 2005).

W warunkach przemysłowych (głównie przy produkcji dynamitu) stosuje się oprócz nitrogliceryny także diazotan(V) glikolu etylenowego (nitroglikol, EGDN), związek o takim samym mechanizmie działania jak nitrogliceryna.

U pracowników (8 osób) zatrudnionych przy produkcji dynamitu i narażonych na nitroglicerynę oraz nitroglikol, o łącznym stężeniu $0,10 \div 0,53 \text{ mg/m}^3$ (w przeliczeniu na nitroglicerynę) występowały bóle głowy, natomiast nie stwierdzono wpływu narażenia na ciśnienie krwi. W dalszej części badania 6 do 10 pracowników z

tego zakładu narażano w kontrolowanych warunkach na TNG + EGDN o stężeniu (przeliczonym na nitroglicerynę) wynoszącym $0,5 \text{ lub } 0,7 \text{ mg/m}^3$ przez 25 min lub $2,0 \text{ mg/m}^3$ (czasu trwania nie podano). Pracowników zabezpieczono przed możliwością kontaktu dermalnego z tymi związkami. Po narażeniu wynoszącym $2,0 \text{ mg/m}^3$ (6 osób badanych) ból głowy pojawił się w ciągu 3 min u 5 osób, ponadto u 5 osób stwierdzono obniżenie ciśnienia skurczowego krwi, a obniżenie ciśnienia rozkurczowego stwierdzono u 4 osób. U wszystkich 10 pracowników narażonych na nitroglicerynę o stężeniu $0,7 \text{ mg/m}^3$ pojawił się pulsujący ból głowy. Obniżenie ciśnienia skurczowego stwierdzono u 8 osób, natomiast rozkurczowego u 7 badanych. Z 7 osób narażonych na związek o stężeniu $0,6 \text{ mg/m}^3$ u 6 wystąpił niewielki ból głowy lub uczucie stłumienia odgłosu. Obniże-

nie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi obserwowano odpowiednio u 6 i 4 osób (Trainor, Jones 1966).

Na podstawie wyników badań epidemiologicznych, przeprowadzonych wśród pracowników zatrudnionych w warunkach łącznego narażenia na nitroglicerynę i nitroglikol, wykazano ponadto istotny wzrost umieralności z powodu chorób naczyń sercowo-mózgowych (Hogestedt, Andersson 1979) oraz wzrost śmiertelności z

powodu ostrego zawału mięśnia sercowego (Craig i in. 1985).

Z uwagi na duże różnice w prężności par (prężność par nitroglikolu jest dużo większa niż nitrogliceryny) i wchłanianiu przez skórę tych dwóch azotanów (Hogestedt 1984) uważa się, że pracownicy zatrudnieni przy produkcji dynamitu byli głównie narażeni na nitroglikol i obserwowane skutki mogą wynikać z narażenia na ten związek (HCN 2005).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące ludzi wskazują, że krytycznym skutkiem narażenia na nitroglicerynę (TNG) jest działanie prowadzące do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Jest to także główny skutek działania farmakologicznego nitrogliceryny, stosowanej jako lek.

Objawami będącymi konsekwencją rozszerzenia naczyń krwionośnych są: ból głowy, spadek ciśnienia krwi i nudności. W warunkach narażenia zawodowego objawy takie występowały przy narażeniu na nitroglicerynę o stężeniach $0,3 \div 4,0 \text{ mg/m}^3$. Podobne objawy stwierdzano także po narażeniu na nitroglicerynę przez skórę (płatki uwalniające 5 mg TGN). Dawka wchłonięta nitrogliceryny z płatków odpowiada stężeniu nitrogliceryny w powietrzu wynoszącym $0,5 \text{ mg/m}^3$ (przy założeniu wentylacji płuc równej 10 m^3 w czasie 8-godzinnej zmiany roboczej). Większe stężenia nitrogliceryny mogą powodować: depresję, methemoglobinemię i sinicę.

Po zmniejszeniu stężeń nitrogliceryny w powietrzu środowiska pracy do $0,095 \text{ mg/m}^3$ ($0,01 \text{ ppm}$) u pracowników nie obserwowano żadnych szkodliwych skutków działania związku.

Brak jest danych w dostępnym piśmiennictwie z badań dotyczących powtarzanego narażenia zwierząt doświadczalnych drogą inhalacyjną. Takie skutki działania obserwowane w badaniach na zwierzętach, jak: methemoglobinemia, działanie toksyczne na wątrobę i jądra, wystąpiły jedynie po większych dawkach nitrogliceryny podawanych drogą pokarmową. Na podstawie wyników badań na szczurach i psach ustalono wartość NOAEL nitrogliceryny w zakresie $25 \div 40 \text{ mg/kg/dzień}$ dla skutków ukła-

dowych (obejmujących także toksyczność reprodukcyjną), co odpowiada stężeniom w powietrzu dużo większym niż stężenia, przy których występowały szkodliwe skutki działania nitrogliceryny u ludzi.

U szczurów i myszy narażanych na nitroglicerynę drogą pokarmową, niezależnie od czasu narażenia (13 tygodni do 2 lat), pierwsze objawy działania toksycznego (zmniejszenie przyrostu masy ciała, hemosyderoza narządów) występowały po dawkach rzędu $50 \div 150 \text{ mg/kg/dzień}$. Po narażeniu na większe dawki (powyżej 360 mg/kg/dzień) nitrogliceryny obserwowano we krwi zwierząt: retikulocytozę, wzrost stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu oraz liczby erytrocytów. Ponadto występowały objawy uszkodzenia wątroby oraz pozaszpikowej hematopoezy. Po mniejszych dawkach nitrogliceryny od 50 mg/kg/dzień u myszy i szczurów nie obserwowano żadnych skutków związanych z narażeniem na nitroglicerynę.

Podobnie u królików narażanych drogą dermalną na nitroglicerynę przez 26 tygodni skutki działania obserwowano jedynie w grupie o największym narażeniu (240 mg/kg/dzień) i obejmowały one wzrost: masy nerek i serca, liczby leukocytów (neutrofilii) oraz stężenia gammaglobuliny we krwi.

U psów otrzymujących nitroglicerynę drogą pokarmową przez 5 dni obserwowano methemoglobinemię już po dawce 25 mg/kg m.c. , a po większych dawkach – dodatkowo sinicę (100 mg/kg m.c.) i związane z nią objawy toksyczne (200 mg/kg).

Wartość NOAEL dla toksyczności reprodukcyjnej oszacowano na $31,5 \div 38 \text{ mg/kg/dzień}$.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Istniejące wartości normatywów higienicznych nitrogliceryny (TNG) w różnych państwach zamieszczono w tabeli 6.

Tabela 6.

Wartości normatywów higienicznych dla nitrogliceryny przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2001; RTECS online; SCOEL 2011; DzU 2002, nr 217, poz. 1833 ze zm.; DFG 2012)

Państwo/organizacja/(rok)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³	Uwagi
Australia (2008)	0,46		
Belgia (2002)	0,47		Skin
Dania (2002)	–	0,2 (NDSP)	
Finlandia ((2009)	0,3	1	Skin
Meksyk (2004)	0,5	1	
Niemcy (2012)	0,094	II(1)	Skóra, rak-3B, ciąża-C
Nowa Zelandia (2002)	0,46		Skin
Norwegia (1999)	0,27		
Polska (2002)	0,5	1	Sk
Rosja (2003)	–	0,02	Skin
Szwecja (2005)	0,3	0,9	Skin
Szwajcaria (2006)	0,5	–	Skin
Unia Europejska (2011)	0,095	0,19	Skin
USA:			
– OSHA	–	2 (NDSP)	Skin
– NIOSH	–	0,1	Skin
– ACGIH (2001)	0,46		Skin

Objaśnienia:

Skin – substancja wchłania się przez skórę.

Grupa 3B (Niemcy) – substancje, których wyniki badań w warunkach in vitro i badań na zwierzętach dostarczyły dowodów na ich działanie rakotwórcze, jednak uzyskane dowody są niewystarczające do zaklasyfikowania tych substancji do jednej z pozostałych kategorii. Przed podjęciem ostatecznej decyzji są wymagane dalsze badania. Wartość MAK lub BAT może być określona przy założeniu, że nie wykryto żadnego działania genotoksycznego tych substancji.

Uzasadnienie ACGIH

Według NIOSH (1997) narażenie na nitroglicerynę (TNG) w miejscu pracy powinno być tak kontrolowane, aby stężenia występujące w powietrzu nie powodowały rozszerzenia naczyń krwionośnych (którego objawami są bóle głowy lub obniżone ciśnienie krwi). W NIOSH także zalecono 20-minutowe stężenie pułapowe (*ceiling*) wynoszące 0,1 mg/m³ (około 0,01 ppm) dla nitrogliceryny lub sumy nitrogliceryny i nitroglikolu. Ponadto w NIOSH stwierdzono, że zalecane limity chronią pracowników jedynie w przypadku, gdy zapobiegnie się kontaktowi związku ze skórą.

Pomimo że występowanie objawów u pracowników stwierdzano po narażeniu tak małym jak 0,2 ppm (Stewart i in. 1974), w ACGIH (2001) wzięto pod uwagę fakt, że u narażonych pojawia się tolerancja na działanie organicznych azotanów (Crandell i in. 1931) oraz występuje duża zmienność odpowiedzi osobniczej na działanie tego związku (Lueth, Hanks 1938). Na podstawie danych uzyskanych na podstawie wyników badań ludzi zawodowo narażonych na nitroglicerynę oraz przez analogię do diazotanu glikolu propylenowego zalecono wartość TLV-TWA dla nitrogliceryny wynoszącą 0,46 mg/m³

(0,05 ppm) oraz dodatkowe oznakowanie związku „Skin”.

Nie ma wystarczających danych do ustalenia dla nitrogliceryny wartości TLV-STEL oraz zaproponowanie oznakowania SEN czy oznakowania dotyczącego rakotwórczości.

Zalecenie to zakłada nieco mniejszą toksyczność nitrogliceryny w porównaniu z nitroglikolem. Jeżeli nitroglikol jest także obecny w miejscu pracy, to suma stężeń obu tych związków (TNG i EGDN) nie powinna przekraczać wartości 0,05 ppm jako wartości TWA.

Uzasadnienie SCOEL

Dane dotyczące ludzi wskazują, że krytycznym skutkiem zdrowotnym narażenia na nitroglicerynę jest działanie prowadzące do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Jest to także główny skutek jej działania farmakologicznego.

U ludzi nitrogliceryna powoduje: bóle głowy, spadek ciśnienia krwi i nudności. Skutki takie obserwowano, gdy stężenia nitrogliceryny w powietrzu wynosiły: $1 \div 4 \text{ mg/m}^3$ (Gjesdal i in. 1985), $0,5 \text{ lub } 0,7 \text{ mg/m}^3$ – bóle głowy (Trainor, Jones 1966), $0,3 \div 1,1 \text{ mg/m}^3$ – bóle głowy (Hanlon, Fredrick 1966). Po obniżeniu stężeń nitrogliceryny w powietrzu środowiska pracy do $< 0,1 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm) u pracowników nie obserwowano żadnych skutków działania związku (Hanlon, Fredrick 1966). Stąd wartość OEL $0,095 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm) ustalono (SCOEL 2011) jako limit narażenia zawodowego (OEL – 8h TWA).

Zaproponowano także wartość STEL wynoszącą $0,19 \text{ mg/m}^3$ (0,02 ppm), ponieważ przy stężeniach nitrogliceryny równych lub większych od $0,3 \text{ mg/m}^3$ u pracowników obserwowano skutki działania drażniącego związku (Hanlon, Fredrick 1966). Zastosowanie większych współczynników niepewności nie jest konieczne, ponieważ wartość OEL wyprowadzono bezpośrednio z danych dla ludzi zawodowo narażonych na nitroglicerynę.

W przypadku obecności w miejscu pracy także nitroglikolu suma stężeń obu tych związków w powietrzu nie powinna przekraczać wartości OEL zalecanej dla nitrogliceryny, ponieważ mechanizm działania obu związków (generowanie NO) jest identyczny (ACGIH 2001).

Autorzy dokumentacji proponują oznaczyć związek zwrotem „skin”, ponieważ nitroglicery-

na bardzo wydajnie wchłania się przez skórę i wywołuje skutki układowe.

Biorąc pod uwagę dużą liczbę osób zawodowo narażonych na działanie nitrogliceryny oraz tylko kilka raportów dotyczących działania uczulającego związku, można uznać, że częstość uczuleń jest mała (Greim 2006) i nie ma potrzeby dodatkowej klasyfikacji związku ze względu na działanie uczulające.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Krytycznym skutkiem zdrowotnym narażenia na nitroglicerynę (TNG) jest działanie prowadzące do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Wynikiem takiego działania jest: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, bóle i zawroty głowy oraz nudności. Powtarzane narażenie na nitroglicerynę prowadzi także do rozwoju tolerancji na działanie tego związku, co w przypadku 2- ÷ 3-dniowej przerwy w narażeniu może wywoływać skutki zagrażające życiu pracowników.

Szkodliwe skutki działania nitrogliceryny obserwowano u pracowników narażonych na nitroglicerynę, gdy jej stężenia w powietrzu wynosiły $0,3 \div 4 \text{ mg/m}^3$. Po obniżeniu stężeń w powietrzu środowiska pracy do $0,095 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm) u pracowników nie obserwowano żadnych szkodliwych skutków działania związku.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących powtarzanego narażenia zwierząt doświadczalnych na nitroglicerynę drogą inhalacyjną. W badaniach podprzewlekłych i przewlekłych na zwierzętach skutki narządowe (toksyczność dla wątroby i jąder) oraz methemoglobinemię obserwowano jedynie po podaniu większych dawek nitrogliceryny drogą pokarmową. Badania na szczurach i psach dały wartość NOAEL w zakresie $25 \div 40 \text{ mg/kg/dzień}$ dla skutków układowych (obejmujących także toksyczność reprodukcyjną), co odpowiada stężeniom nitrogliceryny w powietrzu dużo większym niż stężenia, przy których występowały skutki szkodliwe dla ludzi.

Za podstawę ustalenia wartości NDS dla nitrogliceryny przyjęto wyniki badań dotyczących zawodowego narażenia pracowników, u których nie obserwowano szkodliwych skutków po narażeniu na nitroglicerynę o stężeniu poniżej $0,095 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm), (Hanlon, Fredrick 1966). Stężenia $0,095 \text{ mg/m}^3$ (0,01 ppm) nitro-

gliceryny przyjęto bezpośrednio za jej wartość NDS. Zastosowanie współczynników niepewności w tym wypadku nie było konieczne, ponieważ wartość tę wyprowadzono bezpośrednio z badań ludzi zawodowo narażonych na nitroglicerynę.

Zaproponowano także przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) wynoszącej 0,19 mg/m³ (0,02 ppm), ponieważ przy stężeniach równych lub większych od 0,3 mg/m³ obserwowano u pracowników działanie drażniące związku (*Hanlon, Fre-drick 1966*).

W przypadku obecności w miejscu pracy także nitroglikolu (EGDN), związku o takim

samym mechanizmie działania jak nitrogliceryna, konieczne jest uwzględnienie sumy ilorazu średnich stężeń ważonych obu związków do ich wartości NDS, która nie może przekroczyć wartości równej 1.

Proponuje się także oznaczyć związek literami „Sk”, ponieważ nitrogliceryna bardzo wydajnie wchłania się przez skórę i wywołuje skutki układowe przy tej drodze podania.

Brak jest podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnych stężeń w materiale biologicznym (DSB) nitrogliceryny.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krążenia.

Badania pomocnicze: EKG.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krążenia.

Badania pomocnicze: EKG.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

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 lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krążenia.

Badania pomocnicze: EKG.

Narządy (układy) krytyczne

Układ krążenia.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroba wieńcowa i niedociśnienie tętnicze.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

- ACGIH (2001) Nitroglycerin.
- Akrill P. i in. (2002) Biological monitoring of nitroglycerin exposure by urine analysis. *Toxicol. Lett.* 134, 271–276.
- Akrill P., Cocker J. (2002) Determination of nitroglycerin and its dinitrate metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry as potential biomarkers for occupational exposure. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 778, 193–198.
- Anderson J.A. i in. (1983) Toxicology studies with a stable intravenous formulation of nitroglycerin. *J. Appl. Toxicol.* 3, 161–165 [cyt. za HCN 2005].
- Auclair B. i in. (1998a) Population pharmacokinetics of nitroglycerin and of its two metabolites after a single 24-hour application of a nitroglycerin transdermal delivery system. *Ther. Drug Monit.* 20, 607–611 [cyt. za HCN 2005].
- Blumenthal H.P. i in. (1977) Plasma nitroglycerin levels after sublingual, oral and topical administration. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 4, 241–242 [cyt. za SCOEL 2011].
- Bogaert M.G. (1987) Clinical pharmacokinetics of glyceryl trinitrate following the use of systemic and topical preparations. *Clin. Pharmacokinet.* 12, 1–11 [cyt. za HCN 2005].
- Chen Z. i in. (2002) Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 8306–8311 [cyt. za Farmakologia Goodmana i Gilmana 2007].
- Clark D.G., Litchfield M.H. (1973) Role of inorganic nitrite in methemoglobin formation after nitrate ester administration to the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 48, 152–168 [cyt. za HCN 2005].
- Craig R. i in. (1985) Sixteen year follow up of workers in an explosives factory. *J. Soc. Occup. Med.* 35, 107–110 [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011; PPRTV 2005b].
- Crandell L.A. i in. (1931) Acquired tolerance to and cross tolerance between the nitrous and nitric acid esters and sodium nitrite in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 41, 103–119 [cyt. za ACGIH 2001].
- DFG (2012) List of MAK and BAT Values.
- DiCarlo F.J. i in. (1968) The absorption and biotransformation of glyceryl trinitrate-1,3-¹⁴C by rats. *Biochem. Pharmacol.* 17, 2179–2183 [cyt. za HCN 2005].
- Ellis H.V. i in. (1978a) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase I. Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitization, disposition and metabolism, and Ames test of additional compounds. Midwest Research Institute, Kansas City [cyt. za HCN 2005].
- Ellis H.V. i in. (1978b) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III: Effects of life-time exposure. Part II: Trinitroglycerin. Progress Report No 8, Midwest Research Institute, Kansas City [cyt. za HCN 2005; PPRTV 2006; SCOEL 2011].
- Ellis H.V. i in. (1984) Subacute and chronic toxicity studies of trinitroglycerin in dogs, rats, and mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 4, 248–260 [cyt. za HCN 2005; PPRTV 2006; SCOEL 2011].
- EPA, US Environmental Protection Agency (1987) Office of Drinking Water. Health Advisory for Trinitroglycerol. Washington DC [cyt. za HCN 2006].
- Farmakologia Goodmana i Gilmana (2007) [Red.] L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker. Wyd. 16. Wydawnictwo Czelej .
- Gjesdal K. i in. (1985) Exposure to glyceryl trinitrate during gun powder production: plasma glyceryl trinitrate concentration, elimination kinetics, and discomfort among production workers. *Brit. J. Ind. Med.* 42, 27–31 [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011].
- GIS, Główny Inspektor Sanitarny (2012) Zestawienie danych dotyczących ekspozycji pracowników na wybrane substancje chemiczne w latach 2010-2011 [dane niepublikowane].
- Greim H. (2006) Gesundheitsschadliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 40.Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wiley-VCH Verlag, Weinheim [cyt. za SCOEL 2011].
- Greim H., Lehnert G. (1996) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen 8. Lfg., DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft [cyt. za SCOEL 2011].
- Gross E. i in. (1942) Zur Toxikologie des Nitroglykols im Vergleich zu der des Nitroglycerins. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 200, 271–304 [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011].
- Gross E. i in. (1960) Resorption von Glycerinitrinitrat durch die Haut. *Arch. Toxicol.* 18, 331–334 [cyt. za HCN 2005].
- Gumbleton M., Benet L.Z. (1991) Pharmacological activity of the dinitrate metabolites of nitroglycerin following their oral administration. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 31, 211–212 [cyt. za SCOEL 2011].
- Hanlon J.J., Fredrick W.G. (1966) Great lead controversy. *Arch. Environ. Health* 12, 676 [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011].
- Hashimoto S., Kobayashi A. (2003) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyceryl trinitrate and its metabolites. *Clin. Pharmacokinet.* 42(3), 205–221.
- HCN, Health Council of the Netherlands (2005) Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits – Glycerol trinitrate. Publ. No 2000/15OSH/150. The Hague.
- Hodgson J.R., Lee C.C. (1975) Trinitroglycerol metabolism: denitration and glucuronide formation in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 34, 449–455 [cyt. za HCN 2005].
- Hogstedt C. (1984) Ethylene glycol dinitrate [W:] Biological monitoring and surveillance of workers ex-

- posed to chemicals [Red.] A. Aitio i in. Washington D.C., Hemisphere Publishing Corporation 187–192 [cyt. za HCN 2005].
- Hogstedt C., Andersson K. (1979) A cohort study on mortality among dynamite workers. *J. Occup. Med.* 21, 553–556 [cyt. za HCN 2005].
- Hogstedt C., Axelsson O. (1977) Nitroglycerine-nitroglycerol exposure and the mortality in cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. *J. Occup. Med.* 19, 675–678 [cyt. za HCN 2005].
- Hogstedt C., Axelsson O. (1984) Mortality from cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. An extended case-referent study. *Ann. Acad. Med. Singapore* 13, suppl. 2, 399–403 [cyt. za HCN 2005].
- Hogstedt C., Davidsson B. (1980) Nitroglycerol and nitroglycerin exposure in a dynamite industry 1958–1978. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41, 373–375 [cyt. za HCN 2005].
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2005) Nitroglycerin. Last revision date 23.06.2005.
- Imoto S. i in. (1986a) Percutaneous chronic toxicity study of 10% nitroglycerin (NT-1 ointment) in rabbits. *J. Toxicol. Sci.* 11, suppl. 2, 31–57 [cyt. za SCOEL 2011].
- Imoto S. i in. (1986b) Teratological test of 10% nitroglycerin (NT-1 ointment) in rabbits. *J. Toxicol. Sci.* 11, suppl. 2, 59–70 [cyt. za SCOEL 2011].
- IUCLID (2000) IUCLID Dataset. Glycerol trinitrate. European Commission, European Chemicals Bureau.
- Jensen K.M., Dahl J.B. (1994) Plasma concentrations of glyceryl trinitrate and its dinitrate metabolites after sublingual administration to volunteers. Simultaneous determination of glyceryl trinitrate and its dinitrate metabolites. *Arzneimittelforschung* 44(8), 951–953.
- Lee C.C. i in. (1976) Mammalian toxicity of munition compounds. Phase II. Effects of multiple doses. Part I: Trinitroglycerin. Unpublished report, Midwest Research Inst. [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011].
- Lueth H.C., Hanks T.C. (1938) Unusual reaction of patients with hypertension to glyceryl trinitrate. *Arch. Intern. Med.* 62, 97–108 [cyt. za ACGIH 2001].
- Maragos C.M. i in. (1993) Mutagenicity of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 298, 187–195.
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schafer-Korting M. (2010) *Farmakologia i toksykologia*. Wyd. I popr. i uzup. Wrocław, MedPharm.
- Nakashima E. i in. (1987) Transdermal bioavailability and first-pass skin metabolism: a preliminary evaluation with nitroglycerin. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 15, 423–437 [cyt. za HCN 2005].
- Oketani Y. i in. (1981a) Toxicological studies on nitroglycerin (NK-843). 8. Teratological study in rats. *Oyo. Yakuri.* 22, 737–751 [cyt. za PPRTV 2006].
- Oketani Y. i in. (1981b) Toxicological studies on nitroglycerin (NK-843). 9. Perinatal and postnatal study in rats. *Oyo. Yakuri.* 22, 753–763 [cyt. za PPRTV 2006].
- Oketani Y. i in. (1981c) Toxicological studies on nitroglycerin (NK-843). 6. Teratological study in rabbits. *Oyo. Yakuri.* 22, 633–638 [cyt. za PPRTV 2006].
- Oketani Y. i in. (1981d) Toxicological studies on nitroglycerin (NK-843). 7. Fertility studies in rats. *Oyo. Yakuri.* 22, 639–648 [cyt. za PPRTV 2006].
- Parker J.D. i in. (1995) Intermittent transdermal nitroglycerin therapy. Decreased anginal threshold during the nitrate-free interval. *Circulation* 91, 973–978 [cyt. za Farmakologia Goodmana i Gilmana 2007].
- PPRTV, Provisional Peer Reviewed Toxicity Values (2005a) Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for nitroglycerin. Derivation of Subchronic and Chronic Inhalation RfCs. U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH.
- PPRTV, Provisional Peer Reviewed Toxicity Values (2005b) Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for nitroglycerin. Derivation of a Carcinogenicity Assessment. U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH.
- PPRTV, Provisional Peer Reviewed Toxicity Values (2006) Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for nitroglycerin. Derivation of Subchronic and Chronic Oral RfDs. U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH.
- Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (ze zm.). DzU nr 217 poz. 1833; ze zm.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 8.02.2010 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 27 poz. 140; ze zm.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenia (WE) nr 1907/2006 (ze zm.). Dz. Urz. UE L 353.
- RTECS, Registry of Toxic Effects on Chemical Substances (2011). Nitroglycerin [online].
- Santoro A. i in. (2000a) Plasma levels of glyceryl trinitrate and dinitrates during application of three strengths of a new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung* 50, 786–794 [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011].
- Santoro A. i in. (2000b) Bioavailability and pharmacokinetic profile of glyceryl trinitrate and of glyceryl dinitrate during application of a new glyceryl trinitrate transdermal patch. *Arzneimittelforschung* 50, 779–785 [cyt. za HCN 2005].
- Santoro A. i in. (2001) Assessment of skin safety of a new glyceryl trinitrate transdermal patch – animal and human studies. *Arzneimittelforschung* 51, 29–37.
- SCOEL, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for glyceryl trinitrate. SCOEL/SUM/147.
- Simmon V.F. i in. (1977) Mutagenicity of some munition wastewater chemicals and chlorine test kit reagents. Final Report. SRI International, Menlo Park, CA [cyt. za PPRTV 2005b].

- Skutt V.M., Schardein J.* (1985) Teratology study of nitroglycerin ointment by dermal administration in rats. *Shin'yaku to Rinsho* 34, 261–275 [cyt. za HCN 2006; SCOEL 2011].
- Stayner L.T.* i in. (1992) Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. *Scand. J. Work Environ. Health* 18, 34–43 [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011; PPRTV 2005b].
- Stewart R.D.* i in. (1974) Experimental human exposure to propylene glycol dinitrate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 30, 377–395 [cyt. za ACGIH 2001].
- Suzuki K.* i in. (1975) The carcinogenicity of *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholinoxydnonimine (molsidomine) in comparison with nitroglycerin in C57BL/61ms mice. *Pharmacometrics* 9, 229–242 [cyt. za HCN 2005; PPRTV 2006; SCOEL 2011].
- Takayama S.* (1975) Carcinogenicity of molsidomine and nitroglycerin in rats. *Pharmacometrics* 9, 217–228 [cyt. za HCN 2006; PPRTV 2006].
- Tamano S.* i in. (1996) Histogenesis and the role of *p53* and *K-ras* mutations in hepatocarcinogenesis by glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in male F344 rats. *Carcinogenesis* 17(11), 2477–2486.
- Thadani U., Whisett T.* (1988) Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. *Clin Pharmacokinet.* 15, 32–43 [cyt. za HCN 2005].
- Trainor D.C., Jones R.C.* (1966) Headaches in explosive magazin workers. *Arch. Environ. Health* 12, 231–234 [cyt. za HCN 2005; SCOEL 2011].
- Wink D.A.* i in. (1991) DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* 254, 1001–1103 [cyt. za HCN 2005].
- Yallampalli C., Garfield R.E.* (1993) Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 1316–1320 [cyt. za PPRTV 2006].