

Analýza rizik

03 - Hodnocení humánních rizik

Ivan Holoubek, Josef Zeman, Pavel Čupr

RECETOX - TOCOEN & Associates

Kamenice 126/3, 625 00 Brno

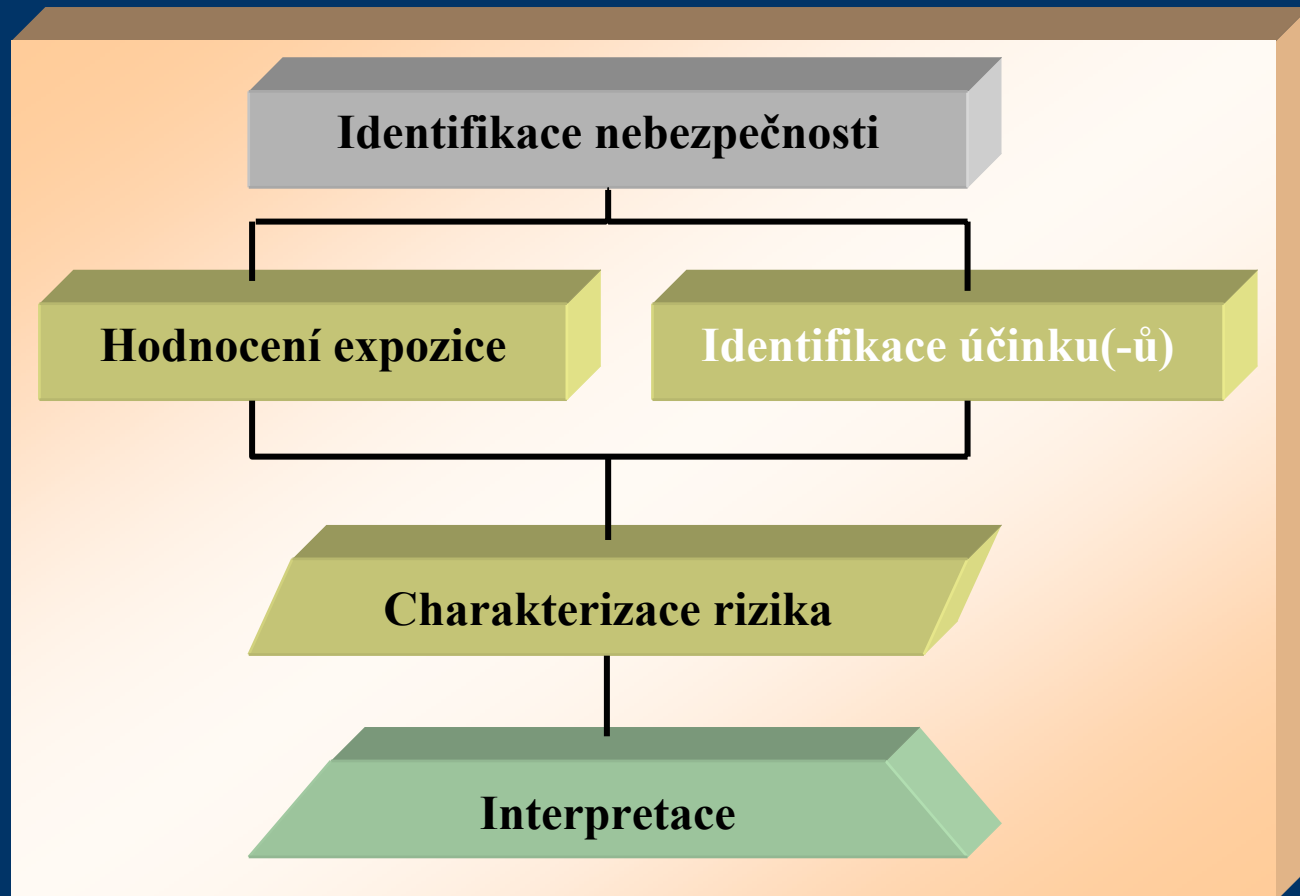
holoubek @recetox.muni.cz; <http://recetox.muni.cz/>

(U.S. EPA Superfund Risk Assessment)



- ⇒ **Hodnocení** se provádí za současných (základních) a budoucích podmínek
- ⇒ **Cílem** je ochrana zdraví člověka za zůvodnitelné maximální expozice

4 základní kroky hodnocení rizik





Základní zdroje

Ministerstvo životního prostředí - www.env.cz

Zákon - parlament

Vyhláška – různé orgány

Směrnice - ministerstva

Nařízení – vlády

Metodický pokyn

Přehled norem z oblasti životního prostředí - ČSN ISO

Příklady:

- ⇒ Zákon České národní rady o posuzování vlivů na životní prostředí - 244/92 Sb (EIA – Environmental Impact Assessment)
- ⇒ Nařízení vlády, kterým se stanoví ukazatele a hodnoty přípustného stupně znečištění vod - 82/1999 Sb

Mezinárodní

- ⇒ EU – odkazy na MŽP
- ⇒ US Environmental Protection Agency (EPA) - www.epa.gov
- ⇒ IRIS – Integrated Risk Information System - www.epa.gov/iris
- ⇒ ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry – atsdr1.atsdr.cdc.gov
- ⇒ U. S. Department of Health & Human Services – www.hhs.gov



Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Bez vhodných kvalitních dat nelze dosáhnout uspokojivých výsledků analýzy zdravotních rizik.

TYPY DAT

Obecně můžeme při analýze rizik rozlišit data týkající se:

- ↗ identifikace kontaminantů
- ↗ koncentrace kontaminantů v důležitých zdrojích a médiích (environmentálních i biologických)
- ↗ charakteristiky zdrojů kontaminace (rychlost uvolňování do prostředí, množství uvolňovaných látek)
- ↗ charakteristiky environmentálních podmínek, které mohou ovlivnit osud, transport či perzistenci kontaminantů

Z jiného hlediska je možné rozdělit data na ta, která popisují pozadí, a data z kontaminované oblasti.

POZADÍ

Údaje o pozadí nám umožňují rozlišit kontaminaci ze zkoumaného místa od přírodního výskytu nebo další kontaminace z jiných zdrojů.

Můžeme tedy vymezit dva typy pozadí:

- ↪ přirozeně se vyskytující hladiny, což jsou koncentrace chemických látek v okolním prostředí, které nebylo ovlivněno člověkem
- ↪ antropogenní hladiny, což jsou koncentrace chemických látek vyskytujících se v prostředí jako důsledek činností člověka (mimo aktivit spojených ze zkoumanou oblastí).

Vzorky pozadí

- ↪ stejné základní charakteristiky jako zájmové území
- ↪ dostatečný počet vzorků pozadí - stanovení, zda je rozdíl mezi pozadím a zkoumanou oblastí statisticky významný (s danou pravděpodobností).

STRATEGIE ODBĚRU VZORKŮ

Na základě předběžného zvážení expozičních cest určíme:

- ↪ média, která budou významná z hlediska expozice člověka - může jít o média v současnosti kontaminovaná, kterým mohou být exponováni jedinci nebo pomocí kterých mohou být transportovány kontaminanty, nebo média v současné době nekontaminovaná, která se mohou kontaminovat v budoucnosti vlivem transportu látek;
- ↪ místa odběrů vzorků, která by měla postihnout zdroje, ze kterých se uvolňují kontaminanty, různé typy kontaminantů, oblasti s potenciálně exponovanými populacemi (tj. nejbližší sídla).

Půda

Půda je často hlavním zdrojem kontaminantů uvolňovaných do dalších médií.

Odběr reprezentativních vzorků není snadný vzhledem k heterogennímu charakteru půd.

Hloubka, ze které je vzorek odebírán, by měla být přizpůsobena expozičním cestám a cestám transportu.

Např. při hodnocení expozice požitím půdy by měly být odebírány vzorky z hloubky 5 až 20 cm, při přechodu do potravních řetězců z hloubky cca 0,5 až 1,5 m, při migraci kontaminantů z půdy do podzemních vod bude rozhodující úroveň hladiny podzemní vody.

Vzorkování by mělo postihnout i fyzikální a chemické charakteristiky půdy, které jsou důležité pro ocenění osudu a transportu látek.

Podzemní voda

Odběry vzorků podzemní vody jsou poměrně nákladné.

Odběrová místa je třeba zvolit tak, aby byla postižena kontaminace s ohledem na možné expozice.

Oddělené zvodněné zóny by se měly hodnotit odděleně.

Je vhodné odebrat vzorky z již existujících míst potenciální expozice (např. existující studny s pitnou vodou).

Je třeba charakterizovat hydrogeologické vlastnosti zvodněné vrstvy, které ovlivňují osud a transport látek a umožňují nám odhadnout budoucí expoziční koncentrace.

Povrchová voda a sedimenty

Odebírají se vzorky povrchových vod, které mohou být potenciálně kontaminovány látkami z dané oblasti. Přitom je vhodné postihnout i zdroje kontaminace (odtok, splach).

U lotických vod znesnadňuje odběr reprezentativního vzorku proměnlivost toku napříč korytem i po jeho délce.

Vzorky by se měly odebírat jak ze středu koryta, tak z míst podél břehů.

Lenitické vody vyžadují obecně více vzorků než lotické pro jejich relativně pomalé promíchávání.

Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Povrchová voda a sedimenty

Hlavní faktor, který je třeba brát v úvahu, je tepelná stratifikace.

Pokud je voda stratifikována, měly by se vzorky odebírat z každé vrstvy.

Pro malé plytké rybníky stačí jeden nebo dva vzorky (vtok a nejhlubší místo).

Vzorky sedimentů z hlediska časové reprezentativnosti lépe charakterizují znečištění vod.

Řada látek má schopnost se v sedimentech akumulovat.

Při odběru je třeba dbát na to, aby nedošlo k porušení sedimentu nebo k vyplavení jemných částic.

Místo odběru volíme s ohledem na hodnocenou expoziční cestu.

Vzduch

Odběry vzorků vzduchu umožňují charakterizovat inhalační expozice kontaminantům.

Rozlišujeme vzorkování emisí (ze zdrojů) a vzorkování imisí (volná krajina).

Při hodnocení dlouhodobých inhalačních expozic, by se měly použít dlouhodobé průměrné koncentrace ve vzduchu.

Pokud jsou hodnoceny akutní nebo subchronické expozice vyplývající z epizodických, náhodných nebo neobvykle vysokých emisí, můžeme použít hodnot z krátkodobějších měření.

Je třeba charakterizovat i meteorologické podmínky v daném místě.

Biota

Pro účely analýzy zdravotních rizik člověka by měly být zkoumány ty druhy rostlin a živočichů, které člověk nejčastěji konzumuje.

Vhodné je sledovat koncentrace v jedlém podílu.

HODNOCENÍ DAT

Při paralelním stanovení téhož homogenního vzorku dostaneme většinou poněkud rozdílné výsledky.

Správné výsledky jsou ty, které se shodují se skutečnou hodnotou měřené veličiny.

Přesné jsou takové výsledky, které se vzájemně dobře shodují, jsou dobře reprodukovatelné. Správné a současně přesné výsledky označujeme jako **spolehlivé**.

Experimentální výsledky jsou zatíženy chybami.

Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Z hlediska původu rozdělujeme chyby na náhodné (statistické), soustavné (systematické) a hrubé:

- ↪ **Náhodné chyby** se vyskytují u každého stanovení a nelze je odstranit. Jsou způsobeny řadou nepatrných, tzv. elementárních chyb, ke kterým dochází při jednotlivých operacích během analýzy. Náhodné chyby mají tendenci se vzájemně kompenzovat a jsou obvykle malé.
- ↪ **Soustavné chyby** mají stálý charakter a zkreslují výsledky vždy v jednom směru. Tyto chyby mají zcela určitou příčinu, např. nevyhovující čistota chemikálií, nedokonalý průběh reakce apod. Soustavné chyby lze odhalit analýzou standartního vzorku.
- ↪ **Hrubé chyby** závažně ovlivňují správnost výsledku, proto takto zatížené výsledky stanovení vylučujeme. Mohou být způsobeny nedopatřením, malou pečlivostí pracovníka, volbou nevhodného postupu atd.

Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Všechna data vstupující do analýzy rizik by měla projít procedurami QA/QC (Quality Assurance and Quality Control), které zajišťují dostatečnou správnost a přesnost analytických dat.

Pro kontrolu kvality se používá systém kontrolních vzorků.

Pro interpretaci dat musíme znát meze detekce a meze stanovitelnosti použitých analytických metod.

Mez detekce je nejmenší množství látky, které může být odlišeno od náhodného šumu přístroje nebo metody.

Mez stanovitelnosti je nejmenší množství látky, které lze správně a reprodukovatelně stanovit.

Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Pro látky, které nebyly detekovány v žádném vzorku daného média, a jejich mez stanovitelnosti je vyšší než koncentrace, která by mohla mít nepříznivý vliv na zdraví, je třeba provést reanalýzu citlivější metodou (pokud je to možné) nebo se látce věnovat pouze kvalitativně.

Většinou není analyzovaná látka pozitivně detekovaná ve všech vzorcích.

Pokud látka není detekovaná, prezentujeme výsledek jako detekční limit.

Při výpočtu expozičních koncentrací uvažujeme jak pozitivně detekované výsledky, tak nedetekované, které nahrazujeme **poloviční hodnotou detekčního limitu nebo detekčním limitem.**

REDUKCE POČTU LÁTEK

Někdy je počet látek značný a jejich komplexní kvantitativní analýza rizik náročná, výsledky nepřehledné.

Proto je možné, avšak ne nutné, zredukovat počet látek.

To lze provést rozdělením látek do skupin (např. PAHs) a hodnocením skupiny jako celku.

Pokud látka byla detekována jen ve velmi malém počtu vzorků a ani další informace nenasvědčují, že by měla být v daném místě přítomná, lze látku vyloučit.

Je však nutné přihlédnout k její koncentraci a toxicitě.

Dále lze pro vyloučení látek použít screeningový filtr koncentrace - toxicita.

Na základě znalosti koncentrace a toxicity se snažíme najít látky, které nejvýznamněji přispívají k riziku.

Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Vypočteme **rizikový faktor chemické látky**:

$$R_{ij} = C_{ij} \cdot T_{ij}$$

Kde:

R_{ij}rizikový faktor pro látku i v médiu j

C_{ij}koncentrace látky i v médiu j (největší)

T_{ij}toxicita pro látku i v médiu j (směrnice karcinogenního rizika nebo 1/referenční dávka)

Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Výpočet celkového rizikového faktoru R_j pro médium j :

$$R_j = R_{1j} + R_{2j} + \dots + R_{nj}$$

Celkové rizikový faktor R_j počítáme odděleně pro karcinogenní a nekarcinogenní vlivy.

Pak vypočítáme podíl látky i na celkovém riziku v médiu j , tj. R_{ij}/R_j .

Látky s malým poměrem mohou být vyloučeny (např. menším než 0,01).

Identifikace nebezpečnosti - sběr a hodnocení dat

Látky bez hodnot toxicity nelze takto hodnotit, ale neměly by být vyloučeny.

Vypočtené rizikové faktory slouží pouze pro účely této procedury a nelze je zaměňovat se skutečnou analýzou rizik.

Dalším možným přístupem pro výběr látek je srovnání jejich koncentrací s tzv. Risk - Based Concentrations stanovenými U. S. EPA.

Risk - Based Concentrations jsou takové koncentrace látek v jednotlivých médiích, které byly určeny na základě "standartních" expozičních scénářů a odpovídají karcinogen- nímu riziku 10^{-6} , pro nekarcinogení látky pak hazardnímu indexu nižšímu než 1.

Expozice se definuje jako kontakt organismu s chemickým nebo fyzikálním faktorem.

Zhodnocením expozice rozumíme určení nebo odhad její velikosti, četnosti, doby trvání a expoziční cesty.

Pro účely analýzy rizik se definuje **přijatelná maximální expozice**, což je nejvyšší expozice, kterou lze v dané oblasti pravděpodobně očekávat v současnosti nebo budoucnosti.

Charakteristika expozičních podmínek

Nejprve charakterizujeme zkoumanou oblast z hlediska přírodních podmínek i lidských populací.

Mezi **důležité charakteristiky přírodních podmínek** patří klima, meteorologické faktory, geologické podmínky, vegetace, půda, hydrologie podzemních vod, lokalizace a popis povrchových vod.

Dále je třeba **určit populace, které mají nějaký vztah ke zkoumané oblasti.**

Vyhledat ty **populace**, které přímo v dané oblasti nebo jejím nejbližším okolí žijí, protože ty **budou pravděpodobně nejvíc exponované.**

Měly by se zahrnout i **vzdálenější populace s možností expozice** kontaminované vodě, rybám, zemědělským produktům, případně populace, které mohou být exponovány v budoucnu migrujícím látkám.

Je třeba popsat také současné využití území (obytné, komerčně/průmyslové, rekreační, zemědělské) a s ním spjaté aktivity člověka, především:

- ↪ **dobu, kterou stráví populace v kontaminované oblasti (komerčně/průmyslová - 8 hodin, obytná - 24 hodin)**
- ↪ **zda jde o aktivity uvnitř budov nebo venkovní**
- ↪ **změny aktivit v průběhu roku**

Nutno zjistit, zda nedojde v budoucnu ke změně využití území, a pokud ano, jak to ovlivní aktivity člověka.

Charakteristika expozičních podmínek

Subpopulacím s vyšším rizikem expozice kontaminantům by se měla věnovat větší pozornost.

Jde i o **citlivé subpopulace** jako jsou děti, starší lidé, těhotné a kojící ženy, lidé s chronickými onemocněními, subpopulace s chováním zvyšujícím riziko jako jsou děti, lidé, kteří požívají větší množství ulovených ryb nebo místní zemědělské produkce, subpopulace s vyšším rizikem díky expozicím z jiných zdrojů, tj. lidé exponováni látkám při práci nebo žijící v průmyslových oblastech.

Expoziční cestu tvoří čtyři prvky:

- ↪ zdroj a mechanismus úniku látky,
- ↪ příjmové nebo transportní médium či média,
- ↪ místo možného kontaktu člověka s kontaminovaným médiem a
- ↪ způsob průniku do organismu.

Z dostupných informací určíme **potenciální zdroje** uvolňování chemických látek a rozsah kontaminace jednotlivých médií.

Po uvolnění do prostředí může látka podléhat transportu, fyzikálním, chemickým nebo biologickým transformacím, může se akumulovat.

Může docházet k vzájemným interakcím látek nebo jejich degradaci za vzniku sloučenin s nepříznivým vlivem na zdraví člověka.

Pro určení osudu látky v prostředí je třeba znát jednak fyzikálně - chemické vlastnosti látek, jednak charakteristiky médií.

V této fázi nejde o přesné určení koncentrace látek v jednotlivých médiích, ale **o určení médií, která mohou být potencionálně kontaminována.**

Vymezíme expoziční místa, tj. místa, kde dochází ke kontaktu potenciálně exponovaných populací a kontaminovaných nebo potenciálně kontaminovaných médií.

Na základě znalostí kontaminovaných médií a očekávaných aktivit v místě expozice určíme **pravděpodobný způsob expozice** (požití, inhalace, dermální).

S využitím těchto znalostí sestavíme všechny **možné expoziční cesty** a rozdělíme je do skupin pro současné a budoucí využití území.

Kvantifikací expozice rozumíme:

- ↪ **určení velikosti**
- ↪ **četnosti a**
- ↪ **doby trvání expozice pro populace a expoziční cesty vybrané pro kvantitativní hodnocení.**

Tento krok probíhá obvykle ve **dvou fázích**:

- ↪ **nejprve odhadneme expoziční koncentrace a**
- ↪ **pak určíme příjem látek jednotlivými cestami.**

Určení expozičních koncentrací

Při odhadech expoziční koncentrace používáme buď samotná data z monitoringu nebo kombinace dat z monitoringu a modelů pro osud a transport látek v prostředí.

Přímé použití dat z monitoringu je možné, když expozice vyžaduje přímý kontakt s monitorovaným médiem nebo když se monitorovala přímo expoziční místa (studna s pitnou vodou, imisní monitoring ovzduší).

Přitom je třeba zvážit, **zda je přímý kontakt reálný** (např. přímému kontaktu s půdou může bránit hustý porost nebo příkrý svah).

Určení expozičních koncentrací

Modely se používají, jestliže jsou expoziční místa vzdálená od měřených zdrojů kontaminace a existují mechanismy úniku a transportu na expoziční místa, dále pro předpovědi koncentrací v budoucnosti nebo pro odhady koncentrací kontaminantů, které jsou pod kvantifikačním limitem, ale mohou mít stále toxický vliv.

Při modelování je třeba zvážit celou řadu fyzikálních a chemických procesů, které ovlivňují koncentrace kontaminantů.

Při odhadech expozičních koncentrací v potravinách dáváme přednost spolehlivě změřeným koncentracím v tkáních.

Pokud má **látka schopnost bioakumulace**, použijeme pro odhad koncentrací rozdělovacích koeficientů (bioakumulačních faktorů) organismus/ voda, rostlina/půda, živočich/rostlina.

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Příjem (dávka) je množství látky přijaté člověkem (dermálně, inhalačně nebo orálně), které je dostupné ke vstřebání do krve ve styčných tkáních (kůže, plíce, zažívací trakt).

Příjem neodpovídá absorbované dávce, tj. množství látky vstřebanému do krve.

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Kvantifikace expozice (příjem) představuje určení množství škodliviny, které skutečně překračuje hranici organismu, je obecně dána rovnicí:

$$I = \frac{C \times CR \times EF \times ED}{BW \times AT}$$

Kde:

I = vnější dávka (příjem) [mg.kg⁻¹.den⁻¹]

C = průměrná koncentrace [mg.litr⁻¹] v dané složce prostředí nebo [mg.kg]
(Získaná odhadem z transportního modelu, nebo z měření imisních koncentrací)

CR = rychlost kontaktu s kontaminovaným médiem [kg.den; litr.den]

EF = frekvence expozice [den.rok⁻¹]

ED = doba trvání expozice [roky]

BW = průměrná tělesná hmotnost po dobu expozice [kg]

AT = přepočet na časovou jednotku - doba, po kterou je průměrná koncentrace považována za konstantní [den]

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

V rovnici se vyskytují dva základní typy proměnných.

Chemická koncentrace C a částečně také rychlost kontaktu

CR jsou získány odhadem z transportního modelu, nebo z měření imisních koncentrací, zatímco pro ostatní parametry, zvané expoziční faktory, jsou zpravidla použity konvenční hodnoty (např. US EPA - Handbook of Exposure Factors).

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Proměnné ve vzorci pro výpočet příjmu by měly být voleny tak, aby výsledkem byl **odhad přijatelné maximální expozice**.
Vhodné hodnoty najdeme v literatuře.

Expoziční koncentrace (C)

Pro dlouhodobé expozice se používá obvykle horní hranice 95% konfidenčního intervalu pro průměrnou koncentraci za expoziční období.

Průměr neodráží maximální koncentraci, která může nastat, ale doporučuje se jako pravděpodobná koncentrace při kontaktu.

Uvažovat dlouhodobé působení maximálních koncentrací většinou není vhodné.

Jestliže je variabilita měřených nebo modelovaných dat velmi veliká, může být horní hranice konfidenčního intervalu vysoká (i vyšší než maximální hodnoty).

Pak je lepší použít jako odhady koncentrace maximální změřené nebo modelované hodnoty.

Pro hodnocení krátkodobých expozic se většinou používají maximální hodnoty.

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Rozsah kontaktu (CR) určuje množství média, které se dostane do kontaktu s exponovaným jedincem za jednotku času nebo během jednorázové události.

Pokud jsou k dispozici statistická data, použijeme 95tý percentil (příp. 90tý).

Jinak by měl být vypracován profesionální odhad této hodnoty.

Někdy je třeba pro určení rozsahu kontaktu znát několik dalších ukazatelů a zvolit jejich vhodnou kombinaci.

Např. pro dermální kontakt s látkou ve vodě potřebujeme znát zasaženou plochu kůže, propustnost kůže pro látku a dobu trvání expozice.

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Četnost expozice (EF) nám udává jak často dochází k expozici během roku.

Bude záviset na tom, zda jde o jedince, kteří v oblasti bydlí (obvykle 365 dní.rok⁻¹) nebo dojíždějí za prací, příp. na rekreaci (zde volíme četnost expozice podle charakteristik dané expoziční cesty).

Trvání expozice (ED) je odhadem celkové doby expozice.

Často se používá celoživotní expozice, jejíž délka je stanovená konvencí na 70 let.

Někdy se používá maximální doba strávená v jednom bydlišti.

Podle EPA je to 30 let (90tý percentil), příp. 9 let (medián).

Četnost a trvání expozice musí být vyjádřené v jednotkách, které odpovídají jednotkám rozsahu kontaktu.

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Tělesná hmotnost (BW)

Jde o průměrnou tělesnou hmotnost během expozičního období.

Pokud k expozici dochází pouze v dětství, používá se průměrná hmotnost dítěte během období expozice.

U některých cest (např. požití půdy) probíhá expozice celý život, ale většina se uskuteční v dětství.

V těchto případech by se měla expozice počítat odděleně pro jednotlivé věkové skupiny se stejným poměrem velikosti kontaktu k tělesné hmotnosti, tělesná hmotnost při tomto výpočtu je průměrná hmotnost dané věkové skupiny.

Celoživotní expozice je pak vážený průměr odhadů expozic pro všechny věkové skupiny.

Pro cesty, kde je poměr velikosti kontaktu k tělesné hmotnosti přibližně stejný po celý život (např. příjem pitné vody), se používá hmotnost 70 kg (průměr pro dospělého člověka).

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Tělesná hmotnost (BW)/II

Hodnoty specifické pro jednotlivé věkové skupiny lze nalézt v literatuře.

Konstantní tělesná hmotnost v daném období je dána jednak konvencí, ale používá se také proto, že hmotnost není vždy nezávislá na ostatních proměnných vzorce pro příjem.

Průměrná hodnota se používá proto, že zřejmě poskytuje nejlepší odhad přijatelné maximální expozice.

Např. by asi nebylo vhodné vzít 95tý percentil velikosti kontaktu a 5tý percentil hmotnosti, protože je nepravděpodobné, že nejmenší osoba bude mít největší příjem.

Podobně kombinace 95tého percentilu pro rozsah kontaktu a 95tého percentilu pro hmotnost nelze považovat za maximální, protože menší osoby by mohly mít větší poměr velikosti kontaktu k tělesné hmotnosti.

Odhad příjmu chemické látky - obecné úvahy

Přepočet na časovou jednotku (AT).

Volba této hodnoty závisí na typu toxického efektu.

Pokud hodnotíme **expoziční látkám vývojové toxicity**, vypočteme příjem pomocí průměru přes expoziční událost (tj. den nebo jednorázová expoziční událost).

Pro **akutní toxikanty** počítáme průměr přes nejkratší expoziční období, které by mohlo vyvolat efekt, obvykle expoziční událost nebo den.

Při hodnocení **dlouhodobé expoziční nekarzinogenním toxikantům** se používá průměr přes dobu expozice (tj. subchronickou nebo chronickou), tj. $ED * 365$ dní/rok.

Pro **karcinogeny** se příjem počítá tak, že se dá do poměru celková kumulativní dávka k době života (chronický denní příjem zvaný také celoživotní průměrný denní příjem), tj. AT je $70 \text{ let} * 365$ dní/rok.

Přístup pro karcinogeny je založen na předpokladu, že vysoká dávka přijmutá během krátkého období je ekvivalentní nízké dávce dodávané během celého života.

Tento přístup může být problematický, zvláště pokud existují důkazy o závislosti karcinogenního efektu na dávce.

Příjem chemické látky z podzemních nebo povrchových vod

K expozici může dojít požitím, když je voda využívána jako pitná, náhodným požitím při plavání nebo dermálním kontaktem (v tomto případě vypočítáme absorbovanou dávku).

Požití kontaminované pitné vody

$$\text{PRÍJEM [mg.kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}] = \frac{\text{CW} \times \text{IR} \times \text{EF} \times \text{ED}}{\text{BW} \times \text{AT}}$$

Kde:

CW.....koncentrace látky ve vodě [mg.l⁻¹] měřená nebo modelovaná hodnota pro dané expoziční místo

IR.....požité množství vody [l.den⁻¹]

2 l.den⁻¹ (dospělý, 90tý percentil; EPA 1989b)

1,4 l.den⁻¹ (dospělý, průměr; EPA 1989b)

EF.....četnost expozice [dní.rok⁻¹]

ED.....trvání expozice [roků]

BW.....tělesná hmotnost [kg]

AT.....přepočet na časový průměr [dny]

Příjem chemické látky z podzemních nebo povrchových vod

Náhodné požití kontaminované vody při plavání

$$\text{PRÍJEM [mg.kg}^{-1} \text{.den}^{-1}] = \frac{\text{CW} \times \text{CR} \times \text{ET} \times \text{EF} \times \text{ED}}{\text{BW} \times \text{AT}}$$

Kde:

CW.....koncentrace látky ve vodě [mg.l⁻¹] měřená nebo modelovaná hodnota pro dané expoziční místo

CR.....rozsah kontaktu [l.hodina⁻¹] 50 ml.hodina⁻¹

ET.....expoziční čas [hodin na jednu událost] čas strávený ve vodě při plavání

EF.....četnost expozice [událostí za rok] měli bychom vzít v úvahu klimatické podmínky (počet dní s příznivou teplotou) a věk potenciálně exponované populace 7 dní.rok⁻¹ (průměr pro plavání)

ED.....trvání expozice [roky]

BW.....tělesná hmotnost [kg]

AT.....přepočítání na časový průměr [dny]

Příjem chemické látky z podzemních nebo povrchových vod

Dermální kontakt s kontaminovanou vodou

$$\text{ABSORBOVANÁ DÁVKA [mg.kg}^{-1}\text{.den}^{-1}] = \frac{\text{CW} \times \text{SA} \times \text{PC} \times \text{ET} \times \text{EF} \times \text{ED} \times \text{CF}}{\text{BW} \times \text{AT}}$$

Kde:

CW.....koncentrace látky ve vodě [mg.l⁻¹] měřená nebo modelovaná hodnota pro dané expoziční místo

SA.....povrch kůže dostupný pro kontakt [cm²] některé hodnoty jsou uvedeny v tabulce

PC.....permeabilita kůže pro danou látku [cm.hod⁻¹]

ET.....expoziční čas [hod.den⁻¹] hodnota specifická pro danou expoziční cestu, místní zvyklosti 2,6 hod.den⁻¹ (průměr pro plavání)

EF.....četnost expozice [dnů.rok⁻¹] měli bychom vzít v úvahu klimatické podmínky (počet dní s příznivou teplotou a věk potenciálně exponované populace 7 dnů.rok⁻¹ (průměr pro plavání)

ED.....trvání expozice [roků]

CF.....faktor objemové konverze pro vodu [1 litr/1000 cm³]

BW.....tělesná hmotnost [kg]

AT.....přepočítání na časový průměr [dny]

Příjem chemické látky z podzemních nebo povrchových vod

Tabulka: Celkový povrch těla, 50tý percentil [m²]

Věk	Muži	Ženy
3 < 6	0,728	0,711
6 < 9	0,931	0,919
9 < 12	1,16	1,16
12 < 15	1,49	1,48
15 < 18	1,75	1,60
dospělý	1,94	1,69

Příjem chemické látky z půdy, sedimentu nebo prachu

K expozici může dojít buď náhodným požitím nebo dermálním kontaktem (v tomto případě vypočítáme absorbovanou dávku).

Požití kontaminované půdy

$$\text{Příjem [mg.kg}^{-1}\text{.den}^{-1}] = \frac{\text{CS x IR x CF x FI x EF x ED}}{\text{BW x AT}}$$

Kde:

CS.....koncentrace látky v půdě [mg.kg⁻¹]

IR.....požité množství půdy [mg půdy.den⁻¹] 200 mg.den⁻¹ (děti od 1 do 6 let) 100 mg.den⁻¹ (6 let a více)

CF.....převodní faktor [10⁻⁶ kg.mg⁻¹]

FI.....frakce požitá z kontaminovaného zdroje (bezrozměrná) hodnota specifická pro dané expoziční podmínky

EF.....četnost expozice [dnů.rok⁻¹]

ED.....trvání expozice [roky]

BW.....tělesná hmotnost [kg]

AT.....přepočet na časový průměr [dny]

Dermální kontakt s kontaminovanou půdou

$$\text{ABSORBOVANÁ DÁVKA [mg.kg}^{-1}\text{.den}^{-1}] = \frac{\text{CS} \times \text{CF} \times \text{SA} \times \text{AF} \times \text{ABS} \times \text{EF} \times \text{ED}}{\text{BW} \times \text{AT}}$$

Kde:

CS.....koncentrace látky v půdě [mg.kg⁻¹]

CF.....převodní faktor [10⁻⁶ kg.mg⁻¹]

SA.....povrch kůže dostupný pro kontakt [cm²/událost]

AF.....faktor ulpívání na kůži [mg.cm⁻²]

1,45 mg.cm⁻² - hrnčířská hlína (pro ruce)

2,77 mg.cm⁻² - kaolín (pro ruce)

ABS.....faktor absorpce [bezrozměrný] hodnota specifická pro danou látku; popisuje desorpci látky z půdní matrice a absorpci přes kůži do krve

EF.....četnost expozice [událostí.rok⁻¹] při určování je třeba přihlídnout ke klimatickým podmínkám a věku exponované populace

pro děti: 3 krát týdně na jaře a na podzim (teplota nad 0 °C) 5 krát týdně v létě během prázdnin pokud jsou vekovní a vnitřní koncentrace stejné uvažujeme 365 dní.rok⁻¹

ED.....trvání expozice [roky]

BW.....tělesná hmotnost [kg]

AT.....přepočítání na časový průměr [dny]

Příjem chemické látky inhalací (v plynném skupenství) ze vzduchu

K expozici může docházet inhalací látek v plynné fázi nebo inhalací látek adsorbovaných na pevných částicích.

Dermální absorpce látek v plynné fázi je většinou mnohem menší než příjem inhalací a proto se obvykle zanedbává.

Rovnice:

$$\text{Příjem [mg.kg}^{-1}\text{.den}^{-1}] = \frac{\text{CA} \times \text{IR} \times \text{ET} \times \text{EF} \times \text{ED}}{\text{BW} \times \text{AT}}$$

Příjem chemické látky inhalací (v plynném skupenství) ze vzduchu

Kde:

CA.....koncentrace látky ve vzduchu [$\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$] pro látky adsorbované na pevných částicích odvodíme potřebnou hodnotu ze znalosti koncentrace pevných částic ve vzduchu, respirabilní frakce a koncentrace látky v respirabilní frakci

IR.....objem inhalovaného vzduchu [$\text{m}^3\cdot\text{hod}^{-1}$]

30 $\text{m}^3\cdot\text{den}^{-1}$ (dospělý, doporučená horní hranice)

20 $\text{m}^3\cdot\text{den}^{-1}$ (dospělý, průměr)

pro $ET < 24$ hodin jsou vhodnější hodnoty vztažené na hodinu:

hodnoty specifické pro věk, pohlaví a různé aktivity jsou uvedené v literatuře
0,6 $\text{m}^3\cdot\text{hod}^{-1}$ pro sprchování, všechny věkové skupiny

ET.....expoziční čas [$\text{hod}\cdot\text{den}^{-1}$] pro obyvatele 24 $\text{hod}\cdot\text{den}^{-1}$, pro dojíždějící za prací méně závisí na trvání aktivit spojených s danou expoziční cestou:

12 minut - sprchování (90tý percentil)

7 minut - sprchování (50tý percentil)

EF.....četnost expozice [$\text{dnů}\cdot\text{rok}^{-1}$] hodnota specifická pro danou expoziční cestu

ED.....trvání expozice [roky]

BW.....tělesná hmotnost [kg]

Příjem chemické látky z potravy

Významným zdrojem rizik může být konzumace kontaminovaných potravin.

EPA se zaměřuje především na konzumaci kontaminovaných ryb a vodních živočichů, ovoce a zeleniny, masa, vajec a mléčných výrobků.

Expozice kontaminované potravě může být zvláště významná pro farmáře a drobné pěstitele.

V těchto případech pro odhad frakce požití z kontaminovaného zdroje (FI) použijeme hodnot frakce konzumované z vlastní produkce (HF), které jsou uvedeny v literatuře.

Příjem chemické látky z potravy

Tabulka: Hodnoty frakce konzumované z vlastní produkce HF

Druh potravy	Průměr	95tý percentil
ovoce	0,20	0,30
zelenina	0,25	0,40
hovězí maso	0,44	0,75
mléčné výrobky	0,40	0,75

Příjem chemické látky z potravy

Příjem konzumací kontaminované potravy

$$\text{PRÍJEM [mg.kg}^{-1} \text{.den}^{-1}] = \frac{\text{CF} \times \text{IR} \times \text{FI} \times \text{EF} \times \text{ED}}{\text{BW} \times \text{AT}}$$

Kde:

CF.....koncentrace kontaminantu v potravě [mg.kg⁻¹]

IR.....požité množství potravy [kg/jídlo] - hodnoty specifické pro druh potravy:

ryby:

0,284 kg/jídlo (95tý percentil)

0,113 kg/jídlo (50tý percentil)

hovězí maso:

0,280 kg/jídlo (95tý percentil)

0,112 kg/jídlo (50tý percentil)

vajíčka:

0,150 kg/jídlo (95tý percentil)

0,064 kg/jídlo (50tý percentil)

FI.....frakce požítá z kontaminovaného zdroje [bezrozměrná] hodnota specifická pro danou expoziční cestu, zkoumanou oblast, místní zvyky

EF.....četnost expozice [jidel/rok] hodnota specifická pro danou expoziční cestu

ED.....trvání expozice [roky]

BW.....tělesná hmotnost [kg]

AT.....přepočet na časový průměr [dny]

Shrnutí provedeme do tabulky, kde budou příjmy dané chemické látky jednotlivými expozičními cestami pro danou populaci.

Informace můžeme rozdělit také podle využití území (současného nebo v budoucnosti) a v rámci těchto kategorií oddělit chronické a subchronické denní příjmy.

Účelem hodnocení toxicity je pro jednotlivé kontaminanty zvážit jejich schopnosti nepříznivě působit na exponované jedince a pokud je to možné, určit vztahy mezi rozsahem expozice kontaminantu a rostoucí pravděpodobností a/nebo intenzitou nepříznivých vlivů.

Prvním krokem je **určení nebezpečnosti**.

Zde uvažujeme, jestli látka může mít nepříznivý vliv na zdraví a jestli je tento vliv pravděpodobný u lidí.

Druhým krokem je **zhodnocení vztahu dávka - účinek**.

Jde o kvantitativní zhodnocení vztahu mezi dávkou kontaminantu podanou nebo přijatou a výskytem nepříznivých vlivů v exponované populaci.

Hodnocení vztahu dávka - odpověď

Hodnocení vztahu dávka - odpověď je postup, při kterém se kvantitativně popisuje vztah mezi dávkou a rozsahem škodlivého účinku, příp. četností jeho výskytu.

Vztah dávka - odpověď je zásadně hodnocen pro kritický, tedy nejcitlivější účinek dané látky.

Účinky se rozdělují na dva základní typy; **prahový** a **bezprahový**, jejichž hodnocení vychází z odlišné koncepce.

Humánní data

Dobře vedené **epidemiologické studie**, které ukazují pozitivní spojení mezi látkou a nemocí, se přijímají jako nejpřesvědčivější důkaz o riziku pro člověka.

Adekvátní humánní data jsou k dispozici jen pro několik látek.

Lidé jsou exponováni většinou při práci nebo při havárii.

Tyto expozice nejsou záměrné, proto nemusí být jejich okolnosti (koncentrace a doba) přesně známy.

Výskyt účinků je často nízký, počet exponovaných jedinců je malý, doba latence mezi expozicí a onemocněním je dlouhá a často jde o smíšené expozice několika látkám.

Humánní data/II

Proto vyžadují epidemiologická data opatrnou interpretaci.

Pro kvantitativní odhad mají humánní studie často nedostatečnou odezvu na expozici a používají se jako doplňující data.

Tyto studie mohou prokázat kvalitativní vztah mezi environmentálními expozicemi a výskytem nepříznivých vlivů v exponovaných populacích.

Animální data

Dat o toxických vlivech na člověka je málo.

Schopnost látky nepříznivě působit na člověka lze odvodit z informací o toxicitě získaných experimenty na zvířatech, především savcích.

Moderní toxikologie předpokládá, že lidé a zvířata (savci) jsou v průměru podobní ve vnímavosti k toxickým chemickým látkám a že animální data lze v mnoha případech použít jako náhradu pro humánní data.

Doplňující data

Dále popisujeme několik dalších typů studií, které doplňují naše informace o nepříznivých vlivech na zdraví.

Metabolické a farmakokinetické studie lze použít pro pochopení mechanismu působení jednotlivých látek.

Srovnáním metabolismu látky vykazující toxický účinek na zvířeti s odpovídajícím metabolismem u lidí lze potvrdit schopnost látky toxicky působit na člověka.

Dále lze použít studie využívající kultur buněk nebo mikroorganismů.

Doplňující data/II

Např. testy pro bodové mutace, strukturní a početní chromozómové aberace, poruchy DNA a přeměny buňky mohou poskytnout doplňující důkaz karcinogenity a jejího mechanismu.

Nedostatek pozitivních výsledků v krátkodobých testech genotoxicity by nás neměl vést k zanedbání pozitivních výsledků dlouhodobých studií karcinogenity u zvířat.

Dalším možným zdrojem dat jsou studie struktura - aktivita (tj. předpovědi toxikologické aktivity založené na analýze chemické struktury, tzv. analýzy QSAR).

Znalosti účinku jedné látky může lze použít k odhadu účinku jiné látky s podobnou strukturou, pro kterou potřebná data chybí.

Látky s nekarcinogenním účinkem

Pro nekarcinogenní účinky přijímáme **obecně koncepci prahu**.

To znamená, že předpokládáme určité **rozmezí expozi**, které organismus pomocí obranných mechanismů překonává, aniž by se projevil nepříznivé zdravotní vlivy.

K jejich projevu dojde až po překročení prahové hodnoty.

Snažíme se tedy odhadnout **maximální podprahovou hodnotu**, která by ochránila i citlivé jedince.

K popisu nekarcinogenních vlivů používáme tzv. referenčních dávek (RfD).

Látky s nekarzinogenním účinkem

Existují různé typy referenčních dávek v závislosti na expoziční cestě (orální, inhalační), kritickém účinku (vývojový nebo jiný) a na délce expozice (chronická, subchronická, akutní).

Chronická referenční dávka je definována jako odhad denní hladiny expozice pro lidskou populaci, včetně citlivých skupin, která je pravděpodobně bez patrného rizika škodlivých vlivů během života.

Chronické referenční dávky jsou vyvinuty tak, **aby chránily před dlouhodobou expozicí látky.**

Měly by se používat pro hodnocení možných nekarzinogenních vlivů spojených **s dobou expozice mezi sedmi lety a celoživotní.**

Látky s nekarcinogenním účinkem

Subchronické referenční dávky se používají k ocenění možných nekarcinogenních vlivů expozic s trváním od dvou týdnů do sedmi let.

Takové krátkodobé expozice mohou nastat, když se jednotlivé aktivity provádějí po omezenou dobu nebo když jde o chemické látky s několikaměsíčním poločasem rozkladu na zanedbatelné koncentrace.

Vývojové referenční dávky se používají k ocenění možných vlivů na vyvíjející se organismus po jednorázové expozici.

K expozici může dojít před početím (u obou rodičů), během prenatálního vývoje nebo postnatálně až do doby pohlavní zralosti.

Látky s nekarcinogenním účinkem

Při odvozování referenční dávky se snažíme shromáždit co nejvíce informací o toxicitě dané látky.

Pokud máme k **dispozici vhodná humánní data**, použijeme je jako základ pro odvození.

Jinak využijeme **animální studie, nejlépe druhů podobných (metabolicky, farmakokineticky) člověku.**

Pokud nemáme k dispozici studie takových druhů, bereme v úvahu **nejcitlivější druh a předpokládáme, že člověk je nejméně tak citlivý jako tento druh.**

Zjistíme **kritický toxický účinek**, tj. účinek vyvolaný dávkou **LOAEL**.

Látky s nekarcinogenním účinkem

LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) je nejnižší hladina expozice, při které dojde k statisticky nebo biologicky významnému vzrůstu četnosti nebo intenzity nepříznivých vlivů mezi exponovanou populací a vhodnou kontrolní skupinou.

Pro výpočet referenční dávky je důležitá hodnota **NOAEL**.

NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) je nejvyšší hladina expozice, při které nejsou statisticky nebo biologicky významné nárůsty četnosti nebo intenzity nepříznivých vlivů mezi exponovanou populací a vhodnou kontrolní skupinou.

Při této hladině se mohou vyskytovat nějaké vlivy, ale ty nepovažujeme za škodlivé ani za prekurzory nepříznivých vlivů.

Látky s nekarzinogenním účinkem

Referenční dávku pak vypočteme podle vztahu:

$$RfD = NOAEL \text{ (LOAEL)} / (UF_1 \times UF_2 \times \dots \times MF)$$

Kde:

UF₁, UF₂, ... jsou faktory nejistoty

MF.....je modifikační faktor

Látky s nekarcinogenním účinkem

Každý **faktor nejistoty UF** představuje určitou oblast nejistot vznikajících při odvozování referenční dávky.

Používáme:

UF = 10 pro zachycení variability populace s cílem ochránit citlivé subpopulace

UF = 10 při extrapolaci ze zvířat na člověka, měl by pokrýt mezidruhovou variabilitu mezi člověkem a jinými savci

UF = 10 pokud použijeme hodnotu NOAEL odvozenou ze subchronických místo chronických studií

UF = 10 pokud místo hodnoty NOAEL použijeme LOAEL

Látky s nekarcinogenním účinkem

Dále se aplikuje modifikační faktor MF:

MF nabývá hodnot >0 do 10 a odráží profesionální odhad dalších nejistot v výchozí studii a ve vstupních datech (které nepostihují faktory nejistoty)

Referenční dávky se vyjadřují v $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}$, případně jako **referenční koncentrace** v $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (u inhalačních expozicí).

Látky s karcinogenním účinkem

U karcinogenních látek předpokládáme bezprahový účinek, tj. neexistuje dávka, kterou by bylo možné považovat za nerizikovou.

To neznamená, že každá expozice způsobí vznik rakoviny, ale znamená to, že **každá expozice zvyšuje pravděpodobnost, že se rakovina vyvine.**

Hodnocení karcinogenních vlivů sestává **ze dvou částí:** určení závažnosti důkazu a výpočet směrnice karcinogenního rizika (slope factor).

Závažnost důkazu nám na základě dostupných dat určuje pravděpodobnost, zda se jedná o lidský karcinogen.

Důkaz se charakterizuje odděleně pro humánní a animální studie, a to jako dostatečný, omezený, neadekvátní, chybí data nebo jako důkaz neexistence vlivu.

Látky s karcinogenním účinkem

Podle tohoto hodnocení, případně dalších informací, se látce přidělí závažnost důkazu podle následujícího klasifikačního systému:

Třída	Popis
A	Lidský karcinogen
B1 nebo B2	Pravděpodobný lidský karcinogen
	B1 - k dispozici jsou pouze omezená humánní data
	B2 - existuje dostatečný důkaz pro zvířata a neadekvátní nebo žádný pro lidi
C	Možný lidský karcinogen
D	Nelze kvalifikovat jako lidský karcinogen
E	Existuje důkaz, že látka není lidský karcinogen

Pro známé nebo pro pravděpodobné lidské karcinogeny (tř. A, B1, B2, někdy C) kvantifikujeme toxicitu pomocí vztahu dávka-odpověď, tj. pomocí směrnice karcinogenního rizika.

Látky s karcinogenním účinkem

Směrnice karcinogenního rizika (slope faktor) je přijatelná horní hranice odhadu pravděpodobnosti odpovědi na jednotku přijaté chemické látky během celého života.

Spolu s touto hodnotou by se měla vždy uvádět i **závažnost důkazu (třída karcinogenu)**.

Při výpočtu dáváme přednost kvalitním humánním datům.

Pokud použijeme animální data, vybereme druhy nejvíce podobné člověku (metabolicky, farmakokineticky).

Jinak vybíráme nejcitlivější druh.

Můžeme hodnotit také několik studií současně a použít průměr odhadů ze všech studií.

Látky s karcinogenním účinkem

Stanovení rizika při nízkých hladinách expozice je obtížné, a proto extrapolujeme z relativně vysokých dávek přijatých experimentálními zvířaty (příp. z epidemiologických studií) na nižší hladiny, které lze očekávat v životním prostředí.

Pro extrapolaci existuje řada modelů (např. linearizovaný vícefázový model).

Po nalezení vhodného modelu vezmeme horní hranici 95% konfidenčního intervalu pro směrnici (slope) křivky závislosti dávka-odpověď.

Tato hodnota je směrnice karcinogenního rizika.

Křivka dávka-odpověď je obvykle lineární jen v oblasti nízkých dávek, a proto jsou **odhady směrnice karcinogenního rizika** **správné jen pro nízké dávky.**

Hodnoty toxicity pro karcinogenní vlivy mohou být vyjádřeny několika způsoby.

Směrnice karcinogenního rizika se vyjadřuje jako riziko na jednotku příjmu v $[\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}]^{-1}$.

Toxicita může být vyjádřená také jako **jednotka karcinogenního rizika** (cancer unit risk), tj. **riziko na jednotku koncentrace látky v médiu, které přichází do kontaktu s člověkem** v $(\text{mg}\cdot\text{m}^{-3})^{-1}$ nebo v $(\text{mg}\cdot\text{l}^{-1})^{-1}$.

Látky s karcinogenním účinkem

Tyto hodnoty vypočteme podle následujících rovnic:

Inhalace:

$$\text{jednotka karc. rizika } [\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}]^{-1} = \text{SF } [\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}]^{-1} * 20 \text{ m}^3\cdot\text{den}^{-1} / 70 \text{ kg} * 10^{-3} [\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}]$$

Příjem pitné vody:

$$\text{jednotka karc. rizika } [\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}]^{-1} = \text{SF } [\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}]^{-1} * 2 \text{ l}\cdot\text{den}^{-1} / 70 \text{ kg} * 10^{-3} [\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}]$$

Kde:

SF.....směrnice karcinogenního rizika

70 kg.....tělesná hmotnost

20 m³·den⁻¹.....množství vzduchu inhalovaného za den

2 l·den⁻¹.....denní příjem pitné vody

Ověřené hodnoty referenčních dávek a slope faktorů obsahuje databáze **EPA IRIS (Integrated Risk Information System)**.

Dále lze nalézt informace o toxicitě v databázi **HEAST (Health Effects Assessment Summary Tables)**, **EPA Criteria Documents**, **ATSDR (Agency for Toxic Substances Disease Registry)** toxicological profiles, **EPA's Environmental Criteria and Assessment Office (ECAO)**, případně další literatura.

Toxikologické parametry hodnocených látek jsou zatíženy různým stupněm nejistoty.

Mezi zdroje nejistot patří:

- ↪ **využití znalosti působení vysokých dávek** pro předpověď vlivů nízkých dávek vyskytujících se v životním prostředí
- ↪ **využití znalosti krátkodobých expozic** pro předpověď vlivů dlouhodobých expozic a naopak
- ↪ **využití animálních studií** pro předpověď vlivů na člověka
- ↪ **využití informací z homogenních animálních populací nebo zdravých lidských populací** pro předpovědi pravděpodobných vlivů na obvyklou populaci s širokým rozpětím citlivostí

Měly by být popsány toxické vlivy každé chemické látky, která se vyskytuje v analýze rizik, dále koncentrace, při kterých můžeme u lidí očekávat nepříznivé vlivy, zdroj dat o toxicitě, kritický účinek, nejistoty.

Posledním krokem analýzy zdravotních rizik je **charakterizace rizika.**

Odhad toxicity a expozice jsou zde shrnovány do **kvantitativního a kvalitativního vyjádření rizika.**

VÝPOČET RIZIK

Karcinogenní vlivy

Pro **karcinogeny** vyjadřujeme riziko jako **zvýšení pravděpodobnosti individuálního vzniku rakoviny během celého života v důsledku expozice potencionálnímu karcinogenu**, tzn. **přídavné individuální karcinogenní riziko**.

Dávky přijímané z životního prostředí jsou relativně nízké (ve srovnání s pokusy na zvířatech).

V oblasti nízkých dávek předpokládáme **lineární závislost mezi dávkou a odpovědí (lineární vícefázový model)**.

Charakterizace rizik - karcinogenní riziko

Za tohoto předpokladu je **směrnice karcinogenního rizika** konstantní a rovnice pro riziko má tvar:

$$\text{Riziko} = \text{CDI} * \text{SF}$$

Kde:

Riziko.....bezrozměrná pravděpodobnost individuálního vzniku rakoviny (př. $2*10^{-5}$)

CDI....chronický denní příjem, průměr za 70 let [$\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$]

SF.....slope faktor [$\text{mg.kg}^{-1}.\text{den}^{-1}$]⁻¹

Charakterizace rizik - karcinogenní riziko

Pro místa, kde je **příjem vysoký** (tj. riziko kolem 0,01 a vyšší), by se měl použít alternativní výpočet, tzv. **one-hit rovnice**:

$$\text{Riziko} = 1 - \exp(-\text{CDI} * \text{SF})$$

Kde:

Riziko.....pravděpodobnost individuálního vzniku rakoviny

CDI.....chronický denní příjem, průměr za 70 let [mg.kg⁻¹.den⁻¹]

SF.....slope faktor [mg.kg⁻¹.den⁻¹]-1

Slope faktor je často horní 95tý percentil konfidenčního intervalu pravděpodobnosti odpovědi, a tak karcinogenní riziko je obvykle horní hranicí odhadu.

To znamená, že opravdové riziko pravděpodobně nepřekročí odhadované.

Charakterizace rizik - nekarcinogenní riziko

Pro popis nekarcinogenních vlivů používáme hazardní koeficient, který je dán poměrem příjmu (dávky) za dané časové období a referenční dávky.

$$\text{Nekarcinogenní Hazardní Koeficient} = I / \text{RfD}$$

Kde:

I.....příjem [dávka]

RfD....referenční dávka

Charakterizace rizik - nekarcinogenní riziko

I a RfD jsou vyjádřeny ve stejných jednotkách a reprezentují stejné expoziční období (tj. chronické, subchronické nebo krátkodobé)

Při určování hazardního koeficientu předpokládáme určitou hladinu expozice, pod kterou se pravděpodobně neprojeví nepříznivé vlivy na zdraví člověka ani u citlivých skupin.

Pokud příjem (dávka) překročí tento práh (tj. $I/RfD > 1$), mohou se projevit nekarcinogenní vlivy.

Poměr I/RfD není pravděpodobnost.

Látky s karcinogenním účinkem

Současná koncepce hodnocení látek s **karcinogenním účinkem** vychází z představy, že škodlivý účinek se může projevit již v nejmenších dávkách, se stoupající dávkou stoupá pravděpodobnost jeho nastání.

Charakterizujícím parametrem je **faktor směrnice** vztahu dávka - odpověď v oblasti nízkých dávek (Slope Factor, Cancer Risk Unit), který se obvykle stanovuje pro orální a inhalační cestu expozice samostatně (OSF, IUR).

Úroveň expozice se přepočítává na celkovou předpokládanou délku života exponované osoby, tj. stanovuje se **průměrná celoživotní denní expozice** (LADD).

Látky s karcinogenním účinkem

Riziko vypočtené tímto způsobem představuje **celoživotní vzestup pravděpodobnosti počtu nádorových onemocnění nad všeobecný průměr v populaci pro jednotlivce (CVRK), nebo pro populaci (CVRP.)**

Výpočet se provádí podle následujících vztahů:

$$\text{CVRK} = 1 - \exp(\text{OSF nebo IUR/LADD})$$

$$\text{CVRP} = \text{CVRK} * \text{velikost populace}$$

Kvantifikace rizika nekarcinogenních účinků

Kvantifikace rizika nekarcinogenních účinků využívá referenčních dávek získaných z hodnocení vztahů mezi dávkou a odpovědí.

Mírou rizika je v tomto případě **poměr RfD a příjmu I** odhadnutého pro danou expoziční cestu, tento poměr se nazývá **index nebezpečnosti HI**:

$$HI = I / RfD$$

Kde:

$I = [\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{den}^{-1}]$ je příjem látky a RfD ve stejné jednotce vyjádřená referenční dávka.

Kvantifikace rizika nekarcinogenních účinků

HI nemá pravděpodobnostní charakter (narozdíl od CVRK u karcinogenního účinku).

Reálné riziko nekarcinogenního účinku nastává v případě, že **HI** je větší než 1.

V tomto případě je vhodné zahájit nápravná opatření.

Kvantifikace rizika karcinogenních účinků

Výpočet rizika karcinogenních účinků se provádí podle následujících vztahů:

$$\text{CVRK} = 1 - e \text{ (OSF nebo IUR/LADD)}$$

$$\text{CVRP} = \text{CVRK} * \text{velikost populace}$$

Z hlediska posouzení přijatelnosti rizika platí ve světě dohoda, že pro populaci se za "ještě zdravotně bezpečnou" považuje pravděpodobnost vzniku nádorového onemocnění 10^{-6} a pro jednotlivce 10^{-4} .

Kvantifikace rizika karcinogenních účinků

Celkové riziko nekarzinogenních účinků je pro směs látek vyjádřeno rovnicí:

$$HI = \sum HI_i$$

Celkové riziko karcinogenních účinků je dáno rovnicí:

$$CVRK = \sum CVRK_i$$

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

Při výpočtu rizika plynoucího z **expoze několika látkám** současně předpokládáme **aditivitu dávek**.

Karcinogenní vlivy

Celoživotní individuální karcinogenní riziko ze současné expozice několika látkám lze vypočítat jako **součet rizik pro jednotlivé karcinogeny podle vzorce:**

$$\text{Risk}_T = \sum \text{Risk}_i$$

Kde:

Risk_T je celkové karcinogenní riziko

Risk_i je odhad rizika pro i-tou chemickou látku

Tato rovnice je aproximací přesného výpočtu.

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

Pro **dva karcinogeny** by přesná rovnice měla tvar:

$$\text{Risk}_1 + \text{Risk}_2 - P(\text{Risk}_1, \text{Risk}_2)$$

kde poslední člen vyjadřuje pravděpodobnost společného výskytu obou rizik u jednoho jedince.

Rozdíl se zanedbává, pokud výsledné riziko je menší než 0,1.

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

Při součtu rizik předpokládáme **nízké příjmy jednotlivých látek a nezávislost jejich účinku** (tj. neexistují synergistické nebo antagonistické interakce a všechny sloučeniny mají stejný vliv - rakovinu).

Pokud tyto předpoklady nejsou splněny může dojít k **nadhodnocení nebo podhodnocení celkového rizika.**

Celková karcinogenní rizika vypočteme odděleně pro jednotlivé expoziční testy (podle výše uvedeného vzorce a zaokrouhlíme na jednu platnou číslici.

Tomuto postupu lze vytknout, že sčítáme horní hranice rizik, a proto **může být celkové riziko uměle vyšší.**

Dále, že **sčítáme rizika pro karcinogeny různých tříd (A, B, C)** a dáváme jim stejnou váhu a předpokládáme nezávislost účinků karcinogenů.

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

Nekarcinogenní vlivy

Předpokládáme, že současné působení podprahových expozicí několika látkám by mohlo mít nepříznivé zdravotní vlivy a že velikost nepříznivých vlivů roste proporciálně se součtem poměrů podprahových expozicí ku přijatelným expozicím.

Současnou expozici několika látkám popisujeme hazardním indexem, který se rovná součtu hazardních koeficientů pro jednotlivé látky:

$$HI = \frac{I_1}{RfD_1} + \frac{I_2}{RfD_2} + \dots + \frac{I_i}{RfD_i}$$

Kde:

HI.....hazardní index

I_i.....příjem pro i-tý toxikant

RfD_i.....referenční dávka pro i-tý toxikant

I a RfD jsou ve stejných jednotkách a reprezentují stejné expoziční období

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

Správně by se **aditivita dávek měla uplaňovat pouze u sloučenin se stejnými účinky a stejnými mechanismy působení**, jinak může dojít k nadhodnocení rizika.

Takto neuvažujeme, jestliže hazardní index je větší než jedna díky jedné nebo dvěma sloučeninám.

Pokud se na překročení jedné podílí několik hazardních koeficientů přibližně stejných hodnot, je vhodné rozdělit látky do skupin podle účinku a mechanismu působení a vypočítat hazardní indexy odděleně pro každou skupinu.

Při rozdělování nejprve určíme **hlavní účinky každé látky**.

Měli bychom popsat jak **kritický účinek**, tak **další vlivy látek**,⁹⁴ které se mohou objevit při vyšších hladinách expozice.

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

Rozlišujeme tyto **kategorie hlavních vlivů**:

- ↳ **neurotoxicita**
- ↳ **vývojová toxicita**
- ↳ **reproduktivní toxicita**
- ↳ **imunotoxicita a nepříznivé vlivy na cílové orgány (tj. vlivy na játra, ledviny, respirační systém, kardiovaskulární, gastrointestinální, hematologický, muskuloskeletární a dermálně oční systém)**

Shrnutí rizik pro více látek přijatých stejnou expoziční cestou

I při vyšších expozicích s jinými účinky než kritickými se používá jako hodnota toxicity referenční dávka.

Po vytvoření skupin můžeme vypočítat hazardní indexy pro jednotlivé skupiny.

Pokud je hazardní index pro některou skupinu větší než jedna, můžeme ještě odlišit různé mechanismy účinků.

Zde je však třeba uvážit, zda by hazardní koeficienty látek, které působí na stejný orgán (systém), ovšem rozdílnými mechanismy, neměly být považovány za aditivní.

Součet rizik pro několik expozičních cest

Někdy může být jedinec exponován látkou nebo směsí látek několika cestami.

Celková expozice se rovná součtu expozic všemi cestami.

Rizika by se však neměla sčítat automaticky.

Pro každou expoziční cestu byly odhady rizika a hazardních indexů vyvinuty pro určitou oblast a časové období.

Sčítat lze pouze rizika (hazardní indexy) pro ty expoziční cesty, které působí na stejné jedince (populace) ve stejném čase.

Součet rizik pro několik expozičních cest

Dále je třeba zjistit, zda stejní jedinci mohou být vystaveni dávkám odpovídajícím přijatelné maximální expozici ze všech těchto expozičních cest.

Někdy sčítáme pro jednu cestu rizika plynoucí z přijatelné maximální expozice s jinou cestou, pro kterou byla rizika odvozena z typičtějších hodnot expozičních parametrů.

Výsledky takových odhadů mohou lépe vystihovat expoziční podmínky.

Součet rizik pro několik expozičních cest

Součet karcinogenních rizik

Předpokládáme, že rizika pro různé expoziční cesty jsou aditivní.

Celková karcinogenní riziko pak vypočteme podle vzorce:

$$\text{Celkové karcinogenní riziko} = \Sigma \text{Riziko (expoziční cesta } i)$$

Jde o aproximaci, jejíž rozdíl od skutečné hodnoty je zanedbatelný, pokud je celkové riziko menší než 0,1.

Součet rizik pro několik expozičních cest

Součet nekarcinogenních hazardních indexů

Abychom odhadli nekarcinogenní vlivy způsobené několika expozičními cestami, vypočteme **celkový hazardní index odděleně pro jednotlivé doby trvání expozic** (tj. odděleně pro chronické, subchronické, krátkodobé).

$$\text{Celkový HI} = \text{SHI (expoziční cesta i)}$$

Pokud celkový hazardní index překročí 1, může docházet k nekarcinogenním zdravotním vlivům.

Pokud celkový hazardní index překročí 1 a pokud se na expozici podílely různé chemické látky, můžeme rozdělit příspěvky jednotlivých látek podle hlavního vlivu.

Vypočítané hodnoty rizika jsou zatíženy celou řadou **nejistot a nelze je proto považovat za přesné.**

V průběhu procesu analýzy rizik přijímáme **řadu předpokladů,** které se projeví nejistotami spojenými s výsledky.

Nejistoty by měly být dobře popsány, abychom odhadnuté riziko viděli ve správné perspektivě.

Jedním ze zdrojů nejistot je **výběr látek,** které vstupují do kvantitativní analýzy rizik.

Látky, které jsme vyloučili pro nedostatek dat (o koncentraci nebo toxicitě) mohou být významným zdrojem nejistot.

Měli bychom je popsat alespoň kvalitativně, případně znovu zvážit jejich zařazení do kvantitativního hodnocení.

Dalším zdrojem nejistot je **hodnocení expozice**.

Odhady rizik jsou podmíněné vznikem analyzovaných expozičních podmínek.

Pravděpodobnost, se kterou předpokládáme realizaci dané expoziční cesty nebo využití území, bychom měli popsat alespoň slovně (např. podle územního plánu).

Při analýze rizik obvykle využíváme řadu modelů, které sebou přinášejí další nejistoty.

Měli bychom určit důležité předpoklady modelů (homogenita, ustálený stav) a parametry použité pro výpočet osudu a transportu nebo příjmu látek a jejich možný vliv na odhady rizika.

Pro látky, které se nejvíce podílejí na karcinogenních rizicích nebo nekarcinogenních hazardních indexech, shrneme nejistoty spjaté s hodnotami toxicity pro každé trvání expozice.

Další skupinou jsou nejistoty spojené s **expozicí několika látkám.**

Předpoklad aditivity dávek ignoruje možnost synergistického nebo antagonistického působení mezi látkami a předpokládá shodné mechanismy působení a metabolismus.

Data pro kvantitativní odhad interakcí většinou chybí.

Na základě dostupných informací bychom vždy měli zvážit oprávněnost aditivního přístupu a možnost nadhodnocení nebo podhodnocení rizika.

Výsledky analýzy rizik by neměly být považovány za absolutní hodnoty rizika.

Význam odhadů rizika a hazardních indexů spočívá ve zviditelnění možných zdrojů rizik.

Výsledky by měly být využity v procesu řízení rizik pro přijetí vhodných nápravných opatření.