Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2007, nr 2(52), s. 47-64

dr JADWIGA PALUS
prof. WOJCIECH WĄSOWICZ
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Cyjanamid

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,9 mg/m^3
NDSCh: 1,8 mg/m^3
NDSP: –
DSB: –
I – substancja drażniąca
Sk – substancja wchłania się przez skórę

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21.06.2005
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.12.2005

Słowa kluczowe: uszkodzenie wątroby, działanie na ośrodkowy układ nerwowy i pokarmowy, działanie drażniące na oko i drogi oddechowe, wchłanianie przez skórę.

Key words: liver damage, action on the central nervous and digestive systems, irritative action on the eyes and the respiratory system, absorbtion through the skin.

Cyjanamid jest łatwo palnym ciałem stałym stosowanym jako półprodukt w produkcji pestycydów, detergentów i takich leków, jak: antyhistaminowe, obniżające ciśnienie krwi, uspokajające, antykoncepcyjne, a także leków w terapii odwykowej alkoholików. Stosowany jest również w przemyśle fotograficznym oraz jako dodatek do paliw i smarów, środek zabezpieczający papier i jako dodatek do cementu. W Europie cyjanamid jest stosowany jako sztuczny nawóz, środek chwastobójczy i grzybobójczy. W Północnej Ameryce stosuje się go do produkcji cyjanamidu wapnia (azotniaku), dicyjanodiamidu i melaminy. Narażenie zawodowe na cyjanamid występuje głównie w zakładach chemicznych przy jego produkcji i przetwarzaniu oraz w rolnictwie podczas rozsiewania nawozów sztucznych.

Cyjanamid działa silnie drażniąco na błony śluzowe oczu, dróg oddechowych i przewodu pokarmowego oraz skórę, przez którą wchłania się do organizmu. Cyjanamid przyjmowany drogą pokarmową wykazuje działanie hepatotoksyczne. Narażenie na cyjanamid może prowadzić do uszkodzenia materiału genetycznego, a więc może być substancją działającą mutagennie na człowieka oraz prowadzącą do upośledzenia funkcji rozrodczych człowieka.

* Wartości normatywne cyjanamidu zostały przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, która wnioskowała o ich wprowadzenie do wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na kwiecień 2007).

Spektrofotometryczna metoda oznaczania cyjanamidu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy" 1997, z. 17.

W celu ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) cyjanamidu uwzględniono wyniki badania przeprowadzonego na szczurach obu płci rasy Sprague-Dawley i Wistar, którym podawano cyjanamid dożołądkowo w dawkach: 2; 7 lub 25 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy. Po sześciu miesiącach nie zaobserwowano zmian histologicznych w wątrobie zwierząt po małej (2 mg/kg) i średniej (7 mg/kg) dawce związku, a tylko w grupie zwierząt, które otrzymały największą dawkę cyjanamidu (25 mg/kg), histologicznie ujawniono tworzenie wodniczek w hepatocytach, prawdopodobnie typu glikogenotwórczego lub stłuszczającego. Cyjanamid podawany dożołądkowo w dawce 25 mg/kg przez 6 miesięcy powodował istotne zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi zwierząt obu płci. Ta sama dawka substancji indukowała również wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi samic szczura. U samic i samców, którym podawano cyjanamid w dawce 7 mg/kg, obserwowano tylko zwiększone wartości bilirubiny.

Cyjanamid po dawce 2 mg/kg/dzień indukował wzrost zawartości cholesterolu tylko u samców szczura i tę wartość przyjęto za wartość NOAEL. Zaobserwowano również znacznie mniejszy przyrost masy ciała szczurów, którym podawano związek w dawkach 7 lub 25 mg/kg/dzień w porównaniu do zwierząt kontrolnych. Na podstawie dziennej dawki cyjanamidu dla szczura odpowiadającej wartości NOAEL, obliczono dla człowieka równoważne stężenie tego związku w powietrzu, które wynosi 14 mg/m^3 oraz wartość NDS – 0,87 mg/m^3. Wartość NDS cyjanamidu ustalono na poziomie 0,9 mg/m^3, co jest zgodne z normatywem tego związku ustalonym w Unii Europejskiej. Taka wartość NDS cyjanamidu zapobiegnie uszkodzeniu wątroby oraz skutkom związanym z działaniem cyjanamidu na ośrodkowy układ nerwowy (bóle głowy, znużenie), układ pokarmowy (nudności, wymioty, biegunka), które obserwowano u alkoholików podczas terapii odwykowej cyjanamidem.

Wartość NDSCh cyjanamidu ustalono na poziomie 1,8 mg/m^3. Przyjęto również oznaczenie związku literami ''I'' – substancja o działaniu drażniącym oraz ''Sk'' – substancja wchłania się przez skórę.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka cyjanamidu (ACGIH 2001; HSDB 2004; IUCLID 2000; Patty`s... 2001):

– nazwa chemiczna	cyjanamid
– wzór sumaryczny	CH_2N_2
– wzór strukturalny	$H_2N – C \equiv N$
– nazwa CAS	cyanamide
– numer CAS	420-04-2
– numer EINECS	206-992-3
– numer EEC	793/93
– numer indeksowy	615-013-00-2
– synonimy:	amidocyjanogen, karboimid, karbodiimid, amid kwasu cyjanowodorowego, karbamonitryl, karbodiamid, cyjanoamina, *n*-cyjanoamina, cyjanogenoamina i cyjanogenonitryd
– preparaty handlowe:	USAF-EK-1995, TsAK i Pyroset CP.

Cyjanamid jest klasyfikowany zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem (DzU nr 201, poz. 1674) jako substancja toksyczna, szkodliwa oraz drażniąca i jest zaliczony do następujących kategorii niebezpieczeństwa:

– działa toksycznie po połknięciu (T; R25)
– działa szkodliwie w kontakcie ze skórą (Xn; R21)

– działa drażniąco na oczy i skórę (Xi; R36/38)
– może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą (R43).

Właściwości fizykochemiczne substancji

Właściwości fizykochemiczne cyjanamidu (IUCLID 2000; ACGIH 2004; The Merck… 2001):

– postać	czysty cyjanamid jest łatwo palnym i nielotnym ciałem stałym; bezbarwne krystaliczne ciało stałe w postaci heksagonalnych kryształów lub długich igieł
– masa cząsteczkowa	42,04
– temperatura topnienia	45 ÷ 46 °C
– temperatura wrzenia	140 °C /19 mmHg; 83 °C /0,5 mmHg; 80 °C /0,67 hPa; 85 ÷ 87 °C /0,75 hPa; 132 ÷ 138 °C /16hPa; 140 °C /25 hPa
– temperatura zapłonu	104,56 °C
– gęstość pary nasyconej	1,8746 kg/m^3 (w temp. 20 °C)
– gęstość właściwa	1,28 g/cm^3 (w temp. 20 °C); 1,609 g/cm^3 (w temp. 57 °C)
– względna gęstość par	1,45 (powietrze = 1)
– rozpuszczalność w wodzie	775 g/l (w temp. 15 °C); 850 g/l (w temp. 25 °C); 1000 g/l (w temp. 43 °C)
– ciśnienie pary nasyconej	$3,75 \cdot 10^{-3}$ mmHg
– współczynniki przeliczeniowe (w temp. 25 °C i ciśn. 1013 hPa):	1 mg/m^3 ≈ 0,58 ppm; 1 ppm ≈ 1,72 mg/m^3
– rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach:	bardzo dobrze rozpuszcza się w takich rozpuszczalnikach organicznych, jak: niższe alkohole, fenole, aminy, estry i ketony; słabiej rozpuszcza się w niepolarnych rozpuszczalnikach (benzen, chlorowane węglowodory). Nie rozpuszcza się w cykloheksanie
– trwałość:	krystaliczny cyjanamid nie rozkłada się pod wpływem światła, jest trwały w temperaturze poniżej 25 °C, powyżej temperatury topnienia szybko rozkłada się do dicyjanodiamidu i mocznika, polimeryzuje w temperaturze 122 °C i tworzy dicyjanodiamid; rozkłada się pod wpływem zasad i silnych kwasów; wodne roztwory cyjanamidu są trwałe przy pH 4, dlatego muszą być buforowane kwasem fosforowym, octowym, siarkowym lub borowym.

Zastosowanie, produkcja, narażenie (HSDB 2004; Patty`s... 2001; ACGIH 2001)

Cyjanamid jest stosowany jako półprodukt w produkcji pestycydów, detergentów oraz takich leków, jak np.: antyhistaminowe, obniżające ciśnienie krwi, uspokajające i antykoncepcyjne.

Stosowany jest również w przemyśle fotograficznym oraz jako dodatek do paliw i smarów, środek zabezpieczający papier i jako dodatek do cementu. Cyjanamid wykorzystuje się także jako związek pośredni w syntezie diwęglanu aminoguanidyny, żywic cyjanamidoformaldehydowych, dicyjanodiamidu, *N*,*N*-dimetyloguanidyny, chlorowodorku guanidyny, cyjanamidu ołowiu, siarczanu *O*-metyloizomocznika i tiomocznika.

W Europie cyjanamid jest stosowany jako sztuczny nawóz, środek chwastobójczy i grzybobójczy. W Północnej Ameryce praktycznie nie stosuje się cyjanamidu do takich celów jak w Europie, natomiast stosuje się go do produkcji cyjanamidu wapnia, dicyjanodiamidu i melaminy.

Cyjanamid od lat 70. był stosowany jako lek w leczeniu choroby alkoholowej (Am. Drug ... 1969; Ind. Pharm. 1968).

W Europie głównym producentem cyjanamidu jest SKW Trostberg, w Niemczech; a w Północnej Ameryce – Cyanamid Canada, Ontario.

W Polsce cyjanamid nie jest produkowany. Importowany jest z Niemiec w ilości 200 t rocznie do produkcji fungicydu o nazwie karbendazyd (ester metylowy kwasu 2-benzimidazolokarbaminowego).

Cyjanamid na skalę przemysłową otrzymuje się zgodnie z reakcjami:

$$2\ CaNCN + 2\ H_2O = Ca(HNCN)_2 + Ca(OH)_2$$
$$Ca(HNCN)_2 + CO_2 + H_2O = 2\ H_2NCN + Ca\ CO_3$$

przez karbonację cyjanamidu wapnia w wodzie.

Narażenie zawodowe na cyjanamid występuje głównie w zakładach chemicznych przy produkcji oraz przetwarzaniu cyjanamidu i jego soli wapniowej, a także w rolnictwie podczas rozsiewania nawozów sztucznych zawierających cyjanamid wapnia.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że u ludzi narażonych na cyjanamid przez drogi oddechowe wystąpiły objawy zatrucia w postaci (Clin. Toxicol… 1969; *Hartung* 1994):

- zaczerwienienia skóry twarzy, górnej części klatki piersiowej i grzbietu
- zaczerwienienia błon śluzowych oczu, śluzówki gardła
- dreszczy, uczucie zimna, przyśpieszenia akcji serca (100 ÷ 130/min), obniżenia ciśnienia krwi
- subiektywnego odczucia kołatania serca i uczucia lęku.

Obserwacje kliniczne. Działanie ostre

Zgodnie z kryteriami klasyfikacji cyjanamid jest średnio toksyczny dla człowieka. Wartość DL_{50} dla człowieka wynosi około 30 g (*Dutkiewicz* 1974).

Do ostrego zatrucia ludzi cyjanamidem dochodzi najczęściej w rolnictwie podczas prac związanych ze stosowaniem nawozów sztucznych zawierających cyjanamid (HSDB 2004). Istnieje wtedy niebezpieczeństwo narażenia na cyjanamid robotników rolnych przez drogi oddechowe i skórę.

Cyjanamid działa silnie drażniąco na błony śluzowe oczu, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i skórę (TOXLINE 1999-2001).

Na podstawie danych pochodzących z lat 1933-1958 (ILO 1983) opisano 12 przypadków śmiertelnego zatrucia pracowników rolnych nawozem sztucznym zawierającym cyjanamid podczas rozsypywania go na polu. W kilku przypadkach śmierć nastąpiła po spożyciu alkoholu po zakończeniu pracy. Bezpośrednią przyczyną śmierci było zapalenie płuc, obrzęk płuc, krtani, niewydolność krążenia oraz zapaść. Występowały również objawy działania drażniącego na skórę w postaci: zaczerwienienia, obrzęku, wystąpienia pęcherzy na odkrytych częściach ciała, które w ciężkich przypadkach odpowiadały poparzeniom II stopnia.

Obserwacje kliniczne. Działanie przewlekłe

Cyjanamid wykazuje głównie działanie drażniące oraz wzmaga nietolerancję alkoholu (przejściowe zaburzenia naczyniowo-ruchowe).

Objawy działania drażniącego cyjanamidu obserwowano przede wszystkim u ludzi narażonych przewlekle na tę substancję podczas produkcji soli wapniowej tego związku oraz podczas stosowania nawozów sztucznych zawierających cyjanamid, ale także wśród personelu medycznego (pielęgniarki, asystenci) w szpitalach (Patty`s... 2001; NIOSH 2004; MEDLINE 2003; TOXLINE 1999-2001). Do skutków działania drażniącego cyjanamidu można zaliczyć:

- zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, plamkowata wysypka, tworzenie się pęcherzyków na rękach i twarzy skóry
- łzawienie, ból, zaczerwienienie, zapalenie spojówek oraz zapalenie rogówki oczu
- nieżyt nosa, perforacja przegrody nosowej, kaszel, drapanie w gardle, zapalenie gardła i krtani, duszność, ból w klatce piersiowej, przyśpieszenie oddechu w układzie oddechowym
- nudności, wymioty i zaczerwienienie błon śluzowych w przewodzie pokarmowym.

Do skutków przewlekłego narażenia na cyjanamidu można zaliczyć:

- bóle i zawroty głowy, osłabienie, zmęczenie, zwężenie źrenic i drżenie mięśni w ośrodkowym układzie nerwowym
- obniżenie ciśnienia tętniczego i częstoskurcz w układzie sercowo-naczyniowym.

U pracowników narażonych inhalacyjnie lub drogą pokarmową na cyjanamid i spożywających alkohol obserwowano przemijające zaburzenia naczyniowo-ruchowe spowodowane efektem antabusowym. Skutkiem takiego narażenia były nudności, wymioty, rozszerzenie naczyń krwionośnych twarzy i szyi, częstoskurcz, przyśpieszenie oddechu oraz obniżenie ciśnienia krwi.

Z danych literaturowych wynika, że efekt antabusowy cyjanamidu jest o połowę słabszy od skutku, który wywołuje równoważna ilość antabusu (disiarczku tetraetylotiuramu) i sześciokrotnie słabszy od tiuramu (disiarczku tetrametylotiuramu), (*Hald* i in. 1952).

Do niedawna cyjanamid był stosowany jako lek w leczeniu odwykowym alkoholików, którym podawano go w dawce 50 ÷ 150 mg/dzień (Am. Drug Ind. 1969). U osób uzależnionych od alkoholu w trakcie kuracji odwykowej preparatami cyjanamidowymi w dawce 50 mg/dzień przez 20 dni zaobserwowano przypadki alergicznej reakcji skórnej, zawroty głowy i nudności (*Marconi* 1960). U sześciu z siedmiu osób leczonych cyjanamidem ujawniono występowanie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry charakteryzującego się złuszczającym zapaleniem skóry, a u jednej osoby – wykwitami skórnymi w postaci liszaja płaskiego (*Kawana* 1997). U trzech pacjentów z tej grupy obserwowano następujące objawy: bezsenność i złe samopoczu-

cie, anoreksję, świąd skóry oraz wysoką gorączkę. U 64-letniego alkoholika poddanego leczeniu cyjanamidem obserwowano zapalenie skóry i granulocytopenię (*Ajima* i in. 1997). Przypadki alergicznego zapalenia skóry ujawniono również w szpitalu geriatrycznym u dwóch pielęgniarek i asystenta mających kontakty z preparatem zawierającym cyjanamid. Wykonane testy płatkowe u tych osób dały pozytywny wynik w przypadku roztworów cyjanamidu o stężeniach 0,1 ÷ 5% (*Goday* i in. 1994).

W innych badaniach ujawniono u 13 młodych alkoholików w wieku 16 ÷ 19 lat podczas 90-dniowej kuracji cyjanamidem w dawce 200 mg/dzień znacznie dłuższy okres abstynencji w grupie leczonej niż w grupie kontrolnej (*Niederhofer* i in. 2003). U osób leczonych cyjanamidem nie zanotowano ubocznych skutków: hepatotoksycznych, hematologicznych, dermatologicznych, mięśniowych, a także ze strony układu pokarmowego, oddechowego i sercowo-naczyniowego (*Niederhofer* i in. 2003).

Na podstawie wyników wielu badań, zwłaszcza podejmowanych przez Japończyków dla osób uzależnionych od alkoholu, stwierdzono, że cyjanamid ma działanie hepatotoksyczne. Biopsje wątroby pobrane od 10 pacjentów poddanych długotrwałej kuracji cyjanamidem w dawkach od 50 do 150 mg/dzień wykazały uszkodzenia wątroby charakteryzujące się występowaniem wtrętów cytoplazmatycznych w hepatocytach (tzw. GGIs – *ground-glass inclusions*) u 7 osób. Ich obecność stwierdzono również po 3 i 7 latach od zakończenia leczenia (*Vazquez* i in. 1983). Pobrane od 39 alkoholików leczonych przez długi okres cyjanamidem 42 biopsje wątroby również wykazały wtręty cytoplazmatyczne oraz zwłóknienie i zaburzenia struktury łącznotkankowej (*Moreno* i in. 1984). Zmiany w obrębie wątroby miały trójstopniowy charakter: I^o – okołowrotna aktywność przewodów żółciowych definiowana jako proliferacja przewodzików żółciowych i aktywność fibroblastyczna z naciekami zapalnymi ujawniona w 26 biopsjach; II^o – połączenia wrotno-wrotne – w 10 przypadkach; III^o – guzkowa regeneracja miąższu wątroby związana z I i II stopniem – w 6 przypadkach. Histologiczny obraz zmian wątrobowych wskazuje, że jest to żółciowy typ marskości. Ujawniono również wyraźną zależność stopnia zmian w wątrobie od czasu trwania leczenia cyjanamidem. Uszkodzenia wątroby w postaci wtrętów cytoplazmatycznych w hepatocytach obserwowano także w badaniach retrospektywnych 2400 biopsji wątroby pobranych od ludzi poddanych przewlekłej terapii cyjanamidem (*Bruguera* i in. 1986). Obecność wtrętów cytoplazmatycznych w komórkach wątroby wykazano u 36% badanych z 29 alkoholików leczonych przewlekle cyjanamidem (*Yokoyama* i in. 1995), chociaż nie ma dostatecznych dowodów, że obserwowane zmiany były skutkiem działania cyjanamidu, ponieważ badani wracali do nałogu w trakcie leczenia. Przypuszcza się więc, że obserwowane zmiany były wynikiem spożywania alkoholu i kuracji cyjanamidem. Dopiero w 2000 r. biopsje wątroby pobrane od 4 alkoholików poddanych terapii cyjanamidem wykazały, że wieloletnie podawanie cyjanamidu powoduje uszkodzenia wątroby w postaci wtrętów cytoplazmatycznych oraz zwłóknienia tworzące sprzężenie wrotno-wrotne (*Suzuki* i in. 2000). U jednej z tych czterech osób leczonych cyjanamidem przez 4,5 miesiąca stwierdzono nadmierne zwłóknienie śródmiąższowe, które ustąpiło po 6 latach abstynencji. W innych badaniach podczas jednotygodniowej terapii odwykowej 144 alkoholików cyjanamidem w dawkach od 30 do 150 mg/dzień za pomocą alkoholowego testu płatkowego ujawniono negatywny jego wynik u 108 osób (*Yamauchi* i in. 2000). Natomiast u 36 pacjentów z pozytywnym wynikiem testu płatkowego zanotowano częstsze przypadki występowania marskości wątroby u osób leczonych w dawkach mniejszych od 50 mg/dzień niż w dawkach większych od 70 mg/dzień cyjanamidu.

U ludzi otrzymujących cyjanamid w celach terapeutycznych (0,5 ÷ 1 mg/kg) nie stwierdzono znaczących odchyleń od normy parametrów biochemicznych określających funkcje wątroby (*Obach* i in. 1985).

Skutki szkodliwe u alkoholików poddanych terapii cyjanamidem zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1.

Skutki szkodliwe u alkoholików po terapii cyjanamidem

Dawka cyjanamidu, mg/dzień	Czas eksperymentu	Liczebność grup	Skutki	Piśmiennictwo
50	20 dni	brak	mdłości, zawroty głowy, alergia skórna	*Marconi* 1960
Brak informacji	brak informacji	7 osób	6 osób – alergiczne, kontaktowe zapalenie skóry (złuszczające zapalenie skóry) 3 osoby – wysoka gorączka, silne swędzenie skóry, anoreksja, bezsenność, złe samopoczucie	*Kawana* 1997
Brak informacji	brak informacji	1	złuszczające zapalenie skóry, granulocytopenia	*Ajima* i in. 1997
200	90 dni	13	bez ubocznych skutków dermatologicznych, neurologicznych, mięśniowych, hematologicznych, ze strony układu pokarmowego, oddechowego, sercowo-naczyniowego	*Niederhofer* i in. 2003
50 ÷ 150	brak informacji	10	uszkodzenie wątroby w postaci cytoplazmatycznych wtrętów w hepatocytach	*Vazquez* i in. 1983
Brak informacji	brak informacji	39	zaburzenia struktury łącznotkankowej, uszkodzenie wątroby w postaci cytoplazmatycznych wtrętów w hepatocytach, marskość wątroby	*Moreno* i in. 1984
Brak informacji	brak informacji	29	zapalenie wątroby, zwłóknienie okołokomórkowe w wątrobie, nadmierne echo wątroby, uszkodzenie wątroby w postaci cytoplazmatycznych wtrętów w hepatocytach	*Yokoyama* i in. 1995
30 ÷ 150	brak informacji	36	marskość wątroby	*Yamauchi* i in. 2000
70	3 miesiące	222	podwyższone poziomy aminotransaminazy alaninowej w surowicy krwi	*Tamai* i in. 2000

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie przeglądowym oraz w bazach danych nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych narażenia na cyjanamid.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek śmiertelnych cyjanamidu dla zwierząt laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych cyjanamidu dla zwierząt

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD_{50}/LDL_0, mg/kg; wartość LC_{50}/LCL_0	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	125; 150; 223	IUCLID 2000
		125; 280	HSDB 2004
		125	ACGIH 2001
		125	Sax`s… 2000
		125	Patty`s… 2001
Królik		150	RTECS 2004
Mysz		388	RTECS 2004
Kot		100	RTECS 2004
Szczur	inhalacyjna	> 1000 mg/l/4h (LC_{50})	IUCLID 2000
		86 mg/m^3/4h (LC_{50})	Sax`s… 2000
		86 mg/m^3 (LCL_0)	RTECS 2004
Królik	dermalna	590; 848	IUCLID 2000
		590	RTECS 2004
		590	Sax`s… 2000
Szczur		590 (420 ÷ 820)	HSDB 2004
		84	Sax`s… 2000
			RTECS 2004
Mysz	dootrzewnowa	200	IUCLID 2000
		200	Sax`s… 2000
		200 ÷ 300	Merck… 2001
Szczur		200 (LDL_0)	IUCLID 2000
		200 (LDL_0)	Sax`s... 2000

Cyjanamid wchłania się przez skórę. Wartości DL_{50s} cyjanamidu dla królika wynoszą 590 ÷ 3200 mg/kg m.c., a dla szczura – 84 ÷ 820 mg/kg m.c. (IUCLID 2000; RTECS 2004; HSDB 2004; Sax`s... 2000).

Cyjanamid ma działanie drażniące na skórę i oko oraz właściwości uczulające (IUCLID 2000; Patty`s... 2001; HSDB 2004).

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano, że wątroba jest narządem krytycznym działania toksycznego cyjanamidu. U szczurów, po jednorazowym poda-

niu cyjanamidu do żołądka, obserwowano znaczny spadek aktywności dehydrogenazy acetaldehydowej w wątrobie (*Marchner, Tottmar* 1978). Podobne objawy zanotowano u 50% myszy po podaniu cyjanamidu w dawce 8 mg/kg (dawka ED_{50}), (*Deitrich* i in. 1976). U myszy obserwowano także zmniejszenie aktywności dehydrogenazy aldehydowej w mózgu. Natomiast u królików obserwowano po jednorazowym dożołądkowym podaniu cyjanamidu (dawka nieznana) nacieczenie komórkowe w torebce włóknistej okołonaczyniowej (torebce Glissona) oraz rozrost komórek Kupffera. Nie stwierdzono zmian w: mózgu, sercu, płucach, śledzionie i nerkach (*Murakami* 1961).

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej cyjanamidu przeprowadzono na szczurach obu płci, rasy Spraque-Dawley i Wistar (*Obach* i in. 1985). Po sześciu miesiącach podawania cyjanamidu dożołądkowo w dawkach: 2; 7 lub 25 mg/kg/dzień nie zaobserwowano zmian histologicznych w wątrobie zwierząt po małej (2 mg/kg) i średniej (7 mg/kg) dawce związku. Tylko w grupie zwierząt, które otrzymały największą dawkę cyjanamidu (25 mg/kg), histologicznie ujawniono tworzenie wodniczek w hepatocytach, prawdopodobnie typu glikogenotwórczego lub stłuszczającego. Cyjanamid podawany dożołądkowo w dawce 25 mg/kg przez 6 miesięcy powodował istotne zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi zwierząt obu płci. Ta sama dawka substancji indukowała również wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi samic szczura. U samic i samców, którym podawano cyjanamid w dawce 7 mg/kg, obserwowano tylko zwiększone wartości bilirubiny. Po dawce 2 mg/kg/dzień cyjanamid indukował wzrost zawartości cholesterolu tylko u samców szczura. Zaobserwowano również znacznie mniejszy przyrost masy ciała szczurów, którym podawano związek w dawkach 7 lub 25 mg/kg/dzień, w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej.

Nie ujawniono zmian w wątrobie szczurów, którym podawano dootrzewnowo cyjanamid w dawkach 8 lub 16 mg/kg/dzień przez rok. Tylko po dootrzewnowym podawaniu szczurom cyjanamidu w dawce 16 mg/kg/dzień przez 1 rok obserwowano zmniejszenie zawartości albuminy i zwiększenie zawartości bilirubiny. Zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt obserwowano w grupie szczurów, które otrzymywały przez 1 rok cyjanamid w dawkach 8 lub 16 mg/kg/dzień.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Przeprowadzono badania aktywności mutagennej cyjanamidu w warunkach in vitro na komórkach zarówno priokariotycznych testem Amesa, jak i eukariotycznych testem nieplanowej syntezy DNA. W bakteriach szczepu *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 i TA1538 oraz *Escherichia coli* GY4015 i GY5027 nie ujawniono mutacji indukowanych cyjanamidem w dawkach odpowiednio 10 ÷ 5000 μg/ml oraz 50 ÷ 5000 μg/ml, zarówno bez aktywacji metabolicznej, jak i po aktywacji metabolicznej (*Cadena* i in. 1984). Nie obserwowano również uszkodzenia DNA w pierwotnej hodowli hepatocytów szczura pod wpływem działania cyjanamidu w dawkach 5,95 ÷ 143 μg/ml, ocenianych testem nieplanowej syntezy DNA (IUCLID 2000).

Badania działania mutagennego cyjanamidu w warunkach in vivo wykonano testem mikrojądrowym, oceniając częstość występowania mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych komórek szpiku myszy (*Menargues* i in. 1984). Myszom podano dożołądkowo cyjanamid w dawkach: 10; 49 lub 247 mg/kg. Tylko u myszy po największej dawce ujawniono wzrost częstości występowania mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych w stosunku do częstości występowania mikrojąder w grupie kontrolnej ($p < 0,05$).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach in vivo wykazano, że cyjanamid może indukować działanie mutagenne w erytrocytach krwi obwodowej ludzi po długotrwałym narażeniu.

Działanie rakotwórcze

Cyjanamid podawano w wodzie pitnej myszom (60 osobników/płeć/grupę) samcom przez 100 tygodni, a samicom przez 104 tygodnie w dawkach: 0,2; 0,57 lub 1,72 mg/kg/dzień (0; 70; 200 lub 600 ppm). Zanotowano 8 przypadków nowotworów z komórek warstwy ziarnistej pęcherzyka Graafa (ziarniszczak) u samic otrzymujących cyjanamid w dawce 1,72 mg/kg/dzień (600 ppm), natomiast w grupie kontrolnej wystąpiły 2 podobne przypadki. Nie były to zmiany statystycznie istotne (EPA 1990, cyt. za HSDB 2004).

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Wpływ cyjanamidu na płodność badano na dwóch pokoleniach szczurów rasy Spraque-Dawley i Wistar, którym podawano substancję w paszy w dawce dziennej: 2; 7 lub 25 mg/kg przez 6 miesięcy (*Valles* i in. 1987). Znaczące zmiany stwierdzono u zwierząt, które karmiono paszą z największą dawką cyjanamidu (25 mg/kg). W tej grupie szczurów w pokoleniu F_0 obserwowano zmniejszenie masy ciała matek, zmniejszenie liczby ciałek żółtych, zmniejszenie liczby implantacji oraz zmniejszenie liczby noworodków. Zanotowano również zmniejszoną płodność i zmniejszenie masy narządów płciowych u samców. W pokoleniu F_1 nie obserwowano tych zmian. Badania histopatologiczne narządów płciowych ujawniły przypadki obustronnego zaniku jąder u samców w drugim pokoleniu.

U ciężarnych samic szczurów, którym podawano sondą do żołądka wodny roztwór cyjanamidu w dawkach: 5; 15 lub 45 mg/kg/dzień od 6. do 15. dnia ciąży, obserwowano zmniejszenie masy ciała ciężarnych oraz spożycia paszy. W płodach tych samic ujawniono zmniejszenie masy ciała i wady rozwojowe w tkankach miękkich (IUCLID 2000). Wartości NOEL dla matek ciężarnych przyjęto na poziomie 5 mg/kg/dzień, a dla płodów 15 mg/kg/dzień.

U ciężarnych samic królików, którym podawano sondą do żołądka wodny roztwór cyjanamidu w dawkach: 2; 5,9 lub 17,6 mg/kg/dzień od 6 do 9 dnia ciąży, obserwowano znaczne zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt, a u płodów tych samic – fałdy w siatkówce oka (IUCLID 2000). Wartość NOEL cyjanamidu dla matek ciężarnych przyjęto na poziomie 5,9 mg/kg/dzień, a dla płodów na poziomie 2 mg/kg/dzień.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Cyjanamid może być wchłaniany do organizmu drogą pokarmową, inhalacyjną i przez skórę. W dostępnym piśmiennictwie i bazach danych nie znaleziono danych liczbowych określających szybkość wchłaniania cyjanamidu przez płuca i z przewodu pokarmowego. W badaniu u ochotników, którym nanoszono na 32 cm^2 skóry średnio 2,3 mg cyjanamidu na 6 h, wykryto w moczu około 7,7% tej dawki w postaci acetylocyjanamidu (*Martschenk* i in. 1991).

Metabolizm i wydalanie

Głównym metabolitem cyjanamidu wydalanym z moczem ludzi i szczurów jest acetylocyjanamid (*Martschenk* i in. 1991). U szczurów, którym podano dożołądkowo cyjanamid w dawce 10 mg/kg, zostało wydalone z moczem średnio 46,6% dawki jako acetylocyjanamid. Natomiast u mężczyzn ochotników po dożołądkowym podaniu cyjanamidu w dawce 0,25 mg/kg m.c. wydaleniu z moczem uległo 40% podanej dawki w postaci acetylocyjanamidu. Na podstawie wyników badań w warunkach in vitro sugerowano, że cyjanamid jest metabolizowany do cyjanku. Jednakże w badaniach wykonanych w warunkach in vivo przeprowadzonych na grupie ochotników nie stwierdzono wzrostu stężenia jonów cyjankowych we krwi i jonów tiocyjankowych w moczu w porównaniu do poziomów stwierdzonych w grupie kontrolnej (*Martschenk* i in. 1991).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Cyjanamid jest inhibitorem mitochondrialnej dehydrogenazy aldehydowej in vivo. Jego działanie toksyczne doprowadza do gromadzenia się aldehydu octowego we krwi, który nie ulega dalszemu utlenianiu do kwasu octowego (*Marchner* i in. 1978; *Fujimiya* i in. 1996). Na podstawie wyników badań w warunkach in vivo wykazano, że cyjanamid działa na ośrodkowy układ nerwowy (*Jamal* i in. 2003). Świadczą o tym zwiększające się stężenia salsolinolu (1-metylo-6,7-dihydroksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina – endogennego produktu kondensacji dopaminy i acetaldehydu) w prążkowiu i acetaldehydu we krwi szczurów, którym podano dootrzewnowo cyjanamid w dawkach: 25; 50 lub 100 mg/kg oraz etanol w dawce 1 g/kg. Wyniki innych badań w warumkach in vivo pozwalają na stwierdzenie, że cyjanamid może zmniejszać aktywność enzymów komórkowych (obniżać syntezę protein, transaminazy oraz dehydrogenazy mleczanowej) i prowadzić do uszkodzenia komórek (*Llor, Vazquez* 1989).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Wypicie alkoholu wywołuje u ludzi narażonych na cyjanamid lub po spożyciu cyjanamidu objawy reakcji antabusowej – zaczerwienienie skóry, poty, bóle głowy, ucisk w klatce piersiowej, uczucie duszności, przyśpieszenie oddechu i czynności serca oraz zaburzenia równowagi, wymioty, lęk, dezorientację i spadek ciśnienia krwi (*Hills, Venable* 1982; *Izquierdo* 1992). Po spożyciu większych dawek alkoholu mogą się dołączyć objawy w postaci zapaści naczyniowej, śpiączki, a także może nastąpić śmierć wskutek porażenia ośrodka oddechowego lub serca (*Patty* 1981; *Hartung* 1994).

U abstynentów, którzy przez wiele lat przyjmowali cyjanamid jako lek, zaobserwowano uszkodzenia wątroby w postaci wtrętów cytoplazmatycznych w hepatocytach (*Suzuki* i in. 2000). U 222 alkoholików poddanych 3-miesięcznej terapii cyjanamidem (70 mg/dzień) obserwowano znacznie większe poziomy aminotransferaz asparagininowej i alaninowej w

surowicy krwi niż w grupie 186 alkoholików poddanych 3-miesięcznej terapii disulfuramem (200 mg/dzień), (*Tamai* i in. 2000). Podwyższone poziomy aminotransferaz w surowicy wskazujące na uszkodzenia wątroby okazały się znacznie większe u pacjentów po terapii cyjanamidem niż disulfuramem.

U szczurów jednoczesne podawanie dootrzewnowo cyjanamidu w dawkach: 25; 50 lub 100 mg/kg i alkoholu etylowego (1 g/kg) spowodowało znaczne zwiększenie stężenia salsolinolu w prążkowiu i acetaldehydu we krwi zwierząt wraz ze wzrostem dawek cyjanamidu (*Jamal* i in. 2003). Może to wskazywać na zależność poziomów salsolinolu w prążkowiu mózgowym od stężenia acetaldehydu we krwi. U szczurów, którym podawano dożołądkowo cyjanamid w dawkach 8 lub 16 mg/kg m.c. przez 13 tygodni po uprzednim spożyciu alkoholu, obserwowano wtręty cytoplazmatyczne w hepatocytach (*Guillen, Vazquez* 1984). U myszy, którym podano dootrzewnowo cyjanamid w dawkach: 12,5; 25 lub 50 mg/kg, a następnie tą samą drogą etanol (2,4 g/kg) – obserwowano znaczne obniżenie aktywności lokomotorycznej w porównaniu z grupami kontrolnymi (*Escarabajal, Aragon* 2002). W innych badaniach po: 5; 10; 15; 20 lub 25 h obserwowano u myszy, którym podano dootrzewnowo cyjanamid w dawkach: 3,75; 7,5; 15; 30 lub 45 mg/kg i etanol w dawkach: 1,6; 2,4 lub 3,2 g/kg – obniżenie aktywności lokomotorycznej indukowanej etanolem oraz obniżenie aktywności katalazy w homogenatach mózgu tych zwierząt (*Sanchis-Segura* i in. 1999).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Nie badano skutku działania toksycznego cyjanamidu u zwierząt doświadczalnych po narażeniu inhalacyjnym. Skutki toksycznego działania cyjanamidu oceniano w dwóch pokoleniach szczurów rasy Sprague-Dawley i Wistar po długoterminowym 6-miesięcznym narażeniu na tę substancję zawartą w paszy w dawkach: 2; 7 lub 25 mg/kg m.c. Tylko u zwierząt karmionych paszą zawierającą cyjanamid w największej dawce (25 mg/kg m.c.) obserwowano znaczące zmiany w postaci: zmniejszenia masy ciała, liczby ciałek żółtych, liczby implantacji oraz liczby noworodków w pokoleniu F_0. Zwierzęta te wykazywały zmniejszoną płodność i zmniejszenie masy narządów płciowych u samców. W pokoleniu F_1 nie obserwowano takich zmian. Na podstawie wyników badania histopatologicznego ujawniono przypadki obustronnego zaniku jąder u samców w pierwszym pokoleniu (*Valles* i in. 1987). Dawkę 7 mg/kg cyjanamidu przyjęto za wartość NOAEL.

W innych badaniach długoterminowych przeprowadzonych na szczurach rasy Sprague-Dawley i Wistar nie stwierdzono znaczących zmian histologicznych u zwierząt, którym podawano dożołądkowo cyjanamid w dawkach 2,7 lub 25 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy oraz u zwierząt, którym podawano dootrzewnowo cyjanamid w dawkach 8 lub 16 mg/kg/dzień przez 1 rok. Nie ujawniono także uszkodzenia w postaci wtrętów cytoplazmatycznych w hepatocytach tych szczurów.

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

Istniejące wartości NDS

Zestawienie istniejących wartości normatywów higienicznych cyjanamidu w poszczególnych państwach przedstawiono w tabeli 3. W większości państw obowiązuje wartość NDS cyjanamidu równa 2 mg/m^3 z oznaczeniem literą „S", ze względu na wchłanianie związku przez skórę. Obowiązująca w Polsce wartość NDS cyjanamidu wynosi 2 mg/m^3, a wartość NDSCh – 4 mg/m^3. W dyrektywie 2006/15/WE Unii Europejskiej wartość OEL wynosi 1 mg/m^3, a dopuszczalnego stężenia wartości chwilowego związku nie ustalono.

Tabela 3.

Wartości normatywów higienicznych cyjanamidu w poszczególnych państwach

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS, mg/m^3	Wartość NDSCh, mg/m^3	Piśmiennictwo
Australia	2	–	ACGIH 2006
Wielka Brytania	2; R43	–	ACGIH 2006
Belgia	2	–	ACGIH 2006
Dania	2	–	RTECS 2004
Finlandia	1	–	ACGIH 2006
Francja	1	–	ACGIH 2004
Holandia	2	–	ACGIH 2006
Norwegia	2	–	ACGIH 2006
Polska	2	4	Rozporządzenie… 2002
Szwecja	2; Sen	4	2004
Republika Czeska	2; skin, sen	10	ACGIH 2006
USA:			
– ACGIH (1977)	2	–	ACGIH 2006
– NIOSH	2	–	ACGIH 2006
Niemcy	1; skin, sen, działa toksycznie na rozrodczość, grupa C	2	2006
UE	1 (0,58 ppm) Skin		Dyrektywa 2006/15/WE

Sen – działanie uczulające na skórę.
Skin – substancja wchłania się przez skórę.
R43 – może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Przy ustalaniu wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) cyjanamidu uwzględniono wyniki badania przeprowadzonego na szczurach obu płci rasy Sprague-Dawley i Wistar, którym podawano cyjanamid dożołądkowo w dawkach: 2; 7 lub 25 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy (*Obach* i in. 1985).

Po 6 miesiącach podawania cyjanamidu dożołądkowo w dawkach: 2; 7 lub 25 mg/kg/dzień nie zaobserwowano zmian histologicznych w wątrobie zwierząt po małej (2 mg/kg) i średniej (7 mg/kg) dawce związku. Tylko w tej grupie zwierząt, które otrzymały największą dawkę cyjanamidu (25 mg/kg), histologicznie ujawniono tworzenie wodniczek w hepatocytach, prawdopodobnie typu glikogenotwórczego lub stłuszczającego. Cyjanamid podawany dożo-

łądkowo w dawce 25 mg/kg przez 6 miesięcy powodował istotne zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi zwierząt obu płci. Ta sama dawka substancji indukowała także wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi samic szczura. U samic i samców, którym podawano cyjanamid w dawce 7 mg/kg, obserwowano tylko zwiększone wartości bilirubiny. Po dawce 2 mg/kg/dzień cyjanamid indukował wzrost zawartości cholesterolu tylko u samców szczura i tę wartość przyjęto za wartość NOAEL. Zaobserwowano również znacznie mniejszy przyrost masy ciała szczurów, którym podawano związek w dawkach 7 lub 25 mg/kg/dzień, w porównaniu do zwierząt z grup kontrolnych.

Na podstawie ustalonej dziennej dawki cyjanamidu dla szczura, odpowiadającej wartości NOAEL, obliczono dla człowieka równoważne stężenie tego związku w powietrzu na podstawie wzoru:

$$D_h = \frac{D_w \cdot W_h}{V_h},$$

w którym:

– D_h – równoważne stężenie cyjanamidu w powietrzu dla człowieka
– D_w – dawka podana szczurom *per os*
– W_h – masa człowieka (70 kg)
– V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka w ciągu 8 h (10 m^3).

Po podstawieniu wartości do wzoru otrzymujemy:

$$D_h = (2 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg})/10 \text{ m}^3 = 14 \text{ mg/m}^3.$$

Do obliczenia wartości NDS cyjanamidu przyjęto następujące współczynniki niepewności:
– $A = 2$, różnice wrażliwości osobniczej
– $B = 2$, różnice międzygatunkowe i droga podania inna niż inhalacyjna
– $C = 2$, przejście z badań krótkoterminowych do długoterminowych
– $D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL
– $E = 2$, współczynnik modyfikujący wynikający z nielicznych danych na temat potencjalnych skutków odległych.
Podstawiając do wzoru, otrzymano:

$$\text{NDS} = 14 \text{ mg/m}^3/2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2 = 0{,}87 \text{ mg/m}^3 \approx 0{,}9 \text{ mg/m}^3.$$

Za wartość NDS cyjanamidu przyjęto stężenie 0,9 mg/m^3 związku, co jest zgodne z przyjętą wartością normatywu tego związku w Unii Europejskiej. Wartość NDS na tym poziomie zapobiegnie uszkodzeniu wątroby oraz innym skutkom związanym z działaniem cyjanamidu na ośrodkowy układ nerwowy (bóle głowy i znużenie) oraz układ pokarmowy (nudności, wymioty i biegunka), które obserwowano u alkoholików podczas terapii odwykowej cyjanamidem. Ponieważ cyjanamid jest czynnikiem drażniącym układ oddechowy, ustalono dla niego wartość NDSCh.

Do wyprowadzenia wartości NDSCh cyjanamidu przyjęto równanie:

$$\log \text{NDSCh} = \log \text{NDS} + u(p) \cdot \log S_g,$$

$$NDSCh = NDS \cdot S_g^{u(p)},$$

w którym:

– $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy 1,53

– S_g – standardowe geometryczne odchylenie (w granicach od 1,5 do 2)

– log S_g – w granicach od 0,18 do 0,3.

Podstawiając wartości do wzoru, otrzymano:

$$NDSCh = 1{,}859 \cdot NDS \div 2{,}888 \cdot NDS$$
$$NDSCh = 1{,}859 \cdot 1\ mg/m^3 \div 2{,}888 \cdot 1\ mg/m^3$$
$$NDSCh = 1{,}859 \div 2{,}888\ mg/m^3.$$

Ustalono, że wartość NDSCh cyjanamidu wynosi 1,8 mg/m^3. Związek ten należy dodatkowo oznaczyć literami: „I" – substancja o działaniu drażniącym oraz ''Sk'' – substancja wchłania się przez skórę. W badaniu u ochotników, którym nanoszono na 32 cm^2 skóry średnio 2,3 mg cyjanamidu na 6 h, wykryto w moczu około 7,7% tej dawki w postaci acetylocyjanamidu (*Martschenk* i in. 1991).

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

dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI
Instytut Medycyny Pracy
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki, skórę, wątrobę i układ nerwowy. Badanie laryngologiczne i neurologiczne w zależności od wskazań. RTG płuc i badania czynności wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki, skórę, wątrobę i układ nerwowy. Badanie laryngologiczne i neurologiczne w zależności od wskazań. Badania czynności wątroby. RTG płuc w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania 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 i osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, spojówki, skórę i wątrobę. Badanie laryngologiczne i neurologiczne, badania czynności wątroby oraz RTG płuc.

Narządy (układy) krytyczne

Wątroba, układ oddechowy, skóra, spojówki i ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Uszkodzenie miąższu wątroby, alkoholizm przewlekły, przewlekłe zanikowe i przerostowe zapalenie błony śluzowej nosa, gardła oraz krtani, przewlekły nieżyt oskrzeli, przewlekłe zapalenie spojówek, przewlekłe stany zapalne skóry oraz choroby ośrodkowego układu nerwowego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnia 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 (2004) Guide to occupational exposure values. Cincinnati.

ACGIH (2001) Documentation of threshold limit values. Cyanamide. Cincinnati.

An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals (2001) 13th ed. Merck & CO., INC., Whitehouse Stadion.

Ajima M. i in. (1997) Cyanamide-induced granulocytopenia. Intern. Med. 36 (9), 640-650.

American Drug Index (1969).

Bruguera M. i in. (1986) Hepatic disease associated with ground-glass inclusions in hepatocytes after cyanamide therapy. Arch. Pathol. Lab. Med. 110 (10), 906-916.

Clinical Toxicology of Commercial Products, Acute Poisoning (1969) M.N. Gleason, R.E. Gosselin Baltimore.

Cadena A. i in. (1984) Evaluation of the possible mutagenicity of cyanamide using the Ames and Devoret tests. Boll. Chim. Farm. 123 (2), P74-82.

Deitrich R.A., Troxell P.A., Worth W.S. (1976) Inhibition of aldehyde dehydrogenase in brain and liver by cyanamide. Biochem. Pharmacol. 25 (24), 2733-22740.

Dutkiewicz T. (1974) Chemia toksykologiczna. Warszawa, PZWL.

EPA US; USEPA Submission Summary Report: Carbamic acid nitrile (Sanitized); 05/03/90; EPA Doc. No. 8EHQ-0490-0952S; Fiche No OTS0524054-3 [cyt. za HSDB 2004].

EINECS (1990) [d. base].

Escarabajal M.D., Aragon C.M. (2002) The effect of cyanamide and 4-methylpyrazole on the ethanol-induced locomotor activity in mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 72 (1-2), 389-395.

Fujimiya T. i in. (1996) Noncompetitive – like inhibition of ethanol elimination by cyanamide treatment: pharmacokinetic study. Alkohol. Clin. Exp. Res. 20 (supp. 9), 278A-283A).

Goday-Bujan J.J., Yanguas-Bayona I., Soloeta-Arechavala R. (1994) Allergic contact dermatitis from cyanamide: report 3 cases. Contact. Dermatitis 31 (5), 331-332.

Guillen F.J., Vazquez J.J. (1984) Cyanamide induced liver cell injury. Experimental study in the rat. Lab. Invest. 50 (4), 385-393.

Hald J., Jacobsen E., Larsen V. (1952) The antabuse effect of some compound. Related to antabuse and cyanamide. Acta Pharm. Toxicol. 8, 329-337.

Hartung R. (1994) Cyanides and nitriles [W:] Patty's Industrial hygiene and toxicology. 4rd ed. vol. 2, Toxicology. New York, Interscience 3129.

Hills B.W., Venable H. L. (1982) The interaction of ethyl alcohol and industrial chemicals. Am. J. Ind. Med. 3, 321-333.

HSDB (2004) [d. base].

ILO (1983) Encyclopedie of occupational health and safety. 3rd ed. Geneva.

Index Pharmacorum (1968) Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

IUCLID (2000) Dataset, European Commission – European Chemicals Bureau.

Izquierdo D.J. (1992) The principal substances used in the work environment that can produce an ''antabuse'' effect. Prevencion 120, 22-26 [cyt. za TOXLINE 1999-2001].

Jamal M. i in. (2003) Effect of different doses of cyanamide on striatal salsolinol formation after ethanol treatment. Leg. Med. 5 (supp. 1), S79-82.

Kawana S. (1997) Drug eruption induced by cyanamide (carbimide): a clinical and histopathologic study of 7 patients. Dermatology 195 (1), 30-4.

Llor J., Vazquez J.J. (1989) Effect of cyanamide on transaminases and other serum proteins in the rat. Rev. Esp. Fisiol. 45 (supp.), P49-54.

Marchner H., Tottmar O. (1978) A comparative study on the effects of disulfiram, cyanamide and 1-aminocyclopropanol on the acetaldehyde metabolism in rats. Acta Pharmacol. Toxicol. Copenh. 43(3), 219-232.

Marconi J. i in. (1960) Quart. J. Stud. Alcohol 21, 642.

Martschenk B. i in. (1991) Urinary excretion of acetylcyanamide in rat and human after oral and dermal application of hydrogen cyanamide (H2NCN). Arch. Tox. 65(4), 268-272.

Menargues A., Obach R., Valles J. M. (1984) An evaluation of the mutagenic potential of cyanamide using the micronucleus test. Mutat. Res. 136 (2), 127-129.

MEDLINE (2003) [d. base].

Moreno A. i in. (1984) Structural hepatic changes associated with cyanamide treatment: cholangiolar proliferation, fibrosis and cirrhosis. Liver 4(1), 15-21.

Murakami H. (1961) Calcium cyanamide poisoning. Industrial Medicine and Surgey 35-37.

Niederhofer H., Staffen W., Mair A. (2003) Comparison of cyanamide and placebo in the treatment of alcohol dependence of adolescents. Alcohol. 38 (8), 50-53.

NIOSH (2004) [d. base].

Obach R. i in. (1985) Lack of hepatotoxicity after long-term administration of cyanamide in rats: a histological and biochemical study. Acta Pharmacol. Toxicol. Copenh. 57 (4), 279-284.

Patty F. (1981) Industrial hygiene and toxicology. 3rd ed., vol. 2c. Toxicology. New York, Interscience.

Patty's Toxicology (2001) [Red.] E. Bingham i in. 5th ed., vol. II. New York, Wiley INC.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 212, poz. 1769.

RTECS (2004) [d. base].

Sanchis-Segura C. i in. (1999) Daily injections of cyanamide enhance both ethanol-induced locomotion and brain catalase activity. Behav. Pharmacol. 10 (5), 459-65.

Sax's Dangerous properties of industrial materiale (2000) [Red.] R.J. Lewis. 10th ed. New York, Wiley & Sons, INC.

Suzuki Y. i in. (2000) Cyanamide-induced liver dysfunction after abstinence in alcoholics: a long-term follow-up study on four cases. Alcohol Clin. Exp. Res. 24 (supp. 4), 100S-105S.

Tamai H. i in. (2000) Coparison of cyanamide and disulfiram in effects on liver function. Alcohol Clin. Exp. Res. 24 (Supp. 4), 97S-99S.

TOXLINE (1999-2001) [d. base].

Ustawa o zmianie ustawy o substancjach i preparatach chemicznych oraz o zmianie niektórych innych ustaw z dnia 17 października 2003 r. DzU nr 189, poz. 1852.

Valles J. i in. (1987) A two-generation reproduction-fertility study of cyanamide in the rat. Pharmacol. Toxicol. 61 (1), 20-25.

Vazquez J.J. i in. (1983) Cyanamide-induced liver injury. A predictable lesion. Liver 3 (4), 225- 230.

Yamauchi M. i in. (2000) Ethanol patch test: a simple method for identifying the effectiveness of cyanamide in alcoholics. Alcohol Clin. Exp. Res. 24 (supp. 4), 39S-42S.

Yokoyama A. i in. (1995) Cyanamide-assiciated alcoholic liver disease: a sequential histological evaluation. Alcohol Clin. Exp. Res. 19 (5), 1307-13.

JADWIGA PALUS, WOJCIECH WĄSOWICZ

Cyanamide

A b s t r a c t

Cyanamide is a combustible, solid substance; it is used as a raw material in the production of pesticides, detergents and some medicines such as antihistamines, antihypertensives, sedatives, contraceptives and also in the treatment of alcoholics. It is also used in the photography industry and as an additive for fuels and lubricants, a paper preservative and as a cement additive. In Europe it is used as a fertilizer, weed killer and defoliant. Occupational exposure to cyanamide occurs mainly during its production and processing in chemical factories and in agriculture when using fertilizers.

Cyanamide strongly irritates the mucous membrane of the eye, the respiratory tract, the digestive tract. It is absorbed through the skin. Cyanamide is hepatotoxic as determined by oral ingestion. Exposure to cyanamide can damage the genetic material, so it may be a mutagenic substance for human and lead to an impairment of the reproductive function in human.

The proposed maximum exposure limit (MAC) for cyanamide in the air (0.9 mg/m^3) is based on the value of NOAEL (2 mg/kg/day) derived from long-term oral administration (6 months) studies on rats. This value is in step with that determined in the EU Directive 2006/15/EU. This level of MAC for cyanamide prevents liver damage, and its effects on the central nervous system (headache, fatigue), and the digestive system (nausea, vomiting, diarrhea) induced by cyanamide in alcoholics during detox treatment.

Considering its irritative effects on the eyes and the respiratory system, the Expert Group for Chemical Agents recommended the value of MAC-STEL of 1.8 mg/m^3. The skin notation ("Sk") is recommended.