

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

Kwas azotowy(V)

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 1,4 mg/m³
NDSCh: 2,6 mg/m³
NDSP: -
DSB: -
C - substancja o działaniu żrącym

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 7.10.2005
Weryfikacja dokumentu: maj 2006
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 23.06.2006

Słowa kluczowe: kwas azotowy, narażenie zawodowe, działanie żrące, najwyższe dopuszczalne stężenie.

Key words: nitric acid, occupational exposure, corrosive effect, maximum admissible concentration.

Kwas azotowy(V) należy do mocnych kwasów mineralnych o silnych właściwościach utleniających. Jest powszechnie stosowany w przemyśle metalowym oraz w syntezie organicznej, a także do otrzymywania nawozów mineralnych.

Ostre zatrucie dymami kwasu azotowego(V) u ludzi manifestuje się objawami ze strony układu oddechowego, nierzadko prowadzącymi do obrzęku płuc i zgonu. Również połknięcie tego kwasu może zakończyć się perforacją żołądka i zgonem. Związek silnie działa drażniąco i żrąco.

U zwierząt ostre i przewlekłe działanie kwasu azotowego(V) prowadzi także do uszkodzenia układu oddechowego. Uważa się, że człowiek jest bardziej wrażliwy na toksyczne działanie tego kwasu niż zwierzęta.

W badaniach w warunkach in vitro nie wykazano mutagennego działania kwasu azotowego(V) w testach bakteryjnych. Nie stwierdzono rakotwórczego działania mgły tego kwasu u ludzi. Nie ma danych dotyczących wpływu kwasu azotowego(V) na przedurodzeniowy i pourodzeniowy rozwój organizmu.

* Wartości NDS i NDSCh kwasu azotowego są zgodne z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 30 sierpnia 2007 r. DzU nr 161, poz. 1142.

Metoda oznaczania stężenia kwasu azotowego powietrza środowiska pracy jest zawarta w normie PN-74/Z-04009.07.

Stwierdzono, na podstawie wyników badania przeprowadzonego na ochotnikach, że 10-minutowe narażenie na kwas azotowy(V) o stężeniu $4,2 \text{ mg/m}^3$ nie spowodowało żadnych zmian czynnościowych w układzie oddechowym. Wartość tę SCOEL przyjęła za podstawę wartości chwilowej STEL, oceniając krytycznie ograniczoną podstawę tego normatywu wynikającą z małej liczebności grupy (5 osób) oraz jednego poziomu narażenia przez bardzo krótki okres.

W załączniku do dyrektywy 2006/15/WE podano najwyższe dopuszczalne stężenie chwilowe kwasu azotowego (NDSCh) wynoszące $2,6 \text{ mg/m}^3$. Zaproponowano, zgodnie z ekspertami SCOEL, przyjęcie stężenia $2,6 \text{ mg/m}^3$ za wartość NDSCh kwasu azotowego i wyliczonego ze wzoru stężenia $1,4 \text{ mg/m}^3$ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) związku. Zaproponowano ponadto oznakowanie normatywu literą „C” (substancja o działaniu żrącym). Obecnie brak jest merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) kwasu azotowego.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka kwasu azotowego(V), (DFG 1990; Merck 2001; ACGIH 2001):

– wzór sumaryczny	HNO_3
– nazwa chemiczna	kwas azotowy
– nazwa CAS	nitric acid
– numer CAS	7697-37-2
– numer indeksowy	007-004-00-1
– numer WE	231-714-2
– synonimy:	azotan wodoru, aqua fortis i kwas azotowy(V).

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), kwas azotowy(V) w wykazie niebezpiecznych substancji chemicznych został zaklasyfikowany jako produkt niebezpieczny: produkt utleniający, w kontakcie z materiałami zapalnymi może spowodować pożar (O, R8) oraz produkt żrący, powodujący poważne oparzenia (C, R35).

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne kwasu azotowego(V), (DFG 1990; Merck 2001; ACGIH 2001):

– zapach	nieprzyjemny, silnie drażniący
– masa cząsteczkowa	63,02
– temperatura topnienia	$-41,59 \text{ }^\circ\text{C}$
– temperatura wrzenia	$86,0 \text{ }^\circ\text{C}$ (rozkład HNO_3)
– prężność par	$35,0 \text{ hPa}$ (w temp. $20 \text{ }^\circ\text{C}$)
– ciężar właściwy	$1,5027$ (w temp. $25 \text{ }^\circ\text{C}$)
– rozpuszczalność	miesza się z wodą w każdym stosunku
– współczynniki przeliczeniowe	$1 \text{ ppm} \approx 2,58 \text{ mg/m}^3$ i $1 \text{ mg/m}^3 \approx 0,38 \text{ ppm}$.

Kwas azotowy(V) jest bezbarwną cieczą dymiącą w wilgotnym powietrzu. Występuje jako stężony kwas azotowy(V) ($70 \div 71\%$ w/w HNO_3 , $d = 1,4134$). W obecności światła lub ogrzany ulega rozkładowi do tlenków azotu barwy od żółtej do brunatnoczerwonej. Stężony kwas azotowy(V) zawierający $0,5\%$ (w/w) rozpuszczonego NO_2 nosi nazwę „białego”, dymiącego kwasu azotowego. Stężony kwas azotowy(V) o zawartości NO_2 średnio 14% w/w nosi nazwę „czerwonego”, dymiącego kwasu azotowego. Składnikami dymiącego kwasu azotowego(V) są praktycznie: HNO_3 , NO , NO_2 , N_2O_5 , tlen i woda. Kwas azotowy(V) tworzy z wodą mieszaninę azeotropową zawierającą $69,2\%$ w/w HNO_3 . Rozcieńczony kwas azotowy(V) zawiera $10 \div 12\%$ w/w HNO_3 .

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Kwas azotowy(V) otrzymuje się przez katalityczne utlenianie amoniaku (Merck 2001). Związek ten jest najpopularniejszym kwasem mineralnym stosowanym do rozpuszczania, trawienia i czyszczenia metali szlachetnych oraz pasywacji metali żelaznych. Kwas azotowy(V) jest stosowany do produkcji nawozów mineralnych (azotanu amonu; około 75% całkowitej produkcji kwasu azotowego) oraz związków nitrowych i azotanów organicznych mających zastosowanie jako rozpuszczalniki organiczne, materiały wybuchowe i leki.

Liczbę pracowników narażonych na kwas azotowy(V) w Polsce szacuje się na kilkanaście tysięcy. Nie ma danych dotyczących wielkości narażenia na HNO_3 . W USA szacuje się, że około 27 000 osób jest narażonych na ten związek.

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej w 2007 r. nie było przekroczeń dopuszczalnych stężeń kwasu azotowego(V) na stanowiskach pracy.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Podczas badania ochotników narażonych przez 60 min na dymy kwasu azotowego o stężeniach $30 \div 32 \text{ mg/m}^3$ obserwowano: kichanie z powodu podrażnienia błony śluzowej nosa, ucisk w klatce piersiowej, nieznaczne bóle w gardle i tchawicy oraz kaszel, płytki oddech, wyraźną wydzielinę z nosa, zwiększoną sekrecję śliny, umiarkowane pieczenie oczu i łzawienie, a także pieczenie i swędzenie skóry twarzy. Po 20-minutowym narażeniu objawy te były łatwiej tolerowane niż na początku narażenia, ale wydzielina z nosa była obfitsza, a ponadto osoby narażane skarżyły się na ból głowy. Ból głowy, uczucie pieczenia oczu i twarzy, wydzielina z nosa i słabe bóle w klatce piersiowej utrzymywały się przez 60 min po zakończeniu narażenia. Uczucie zmęczenia, zwłaszcza kończyn dolnych, a także odczuwanie suchości skóry rąk były późnymi objawami po narażeniu na dymy kwasu azotowego. Zdaniem autora pracy badane stężenia dymów kwasu azotowego nie mogą być tolerowane dłużej niż 60 min bez ryzyka wystąpienia szkodliwych skutków zdrowotnych (*Diem 1907*).

Narażenie drogą oddechową na dymy kwasu azotowego o dużych stężeniach (nie podano wielkości stężenia) było przyczyną ostrych zatruc zakończonych zgonem. W badaniu sekcyjnym obserwowano: obrzęk krtani, bierne przekrwienie błony śluzowej tchawicy i oskrzeli oraz obecność ropośluzu w drzewie oskrzelowym. Badaniem histologicznym wykazano rozległe zapalenie oskrzelików w postaci prosowatego nagroma-

dzenia fibroblastów, komórek plazmatycznych i limfocytów łącznie z fragmentami samych oskrzelików i ich nabłonka. Obserwowano również przestrzenie niektórych pęcherzyków płucnych wypełnione wysiękiem z komórek wielojądrowych (*Darke, Warrack* 1958). Opisano również trzy przypadki ostrego zatrucia dymami kwasu azotowego zakończone zgonem w wyniku obrzęku płuc (*Hajela* i in. 1990).

Kliniczny obraz ostrego zatrucia dymami kwasu azotowego (dymy w temperaturze około 37 °C zawierały 30% NO₂ i 70% N₂O₄) zależy od ich stężenia (*McAdams, Krop* 1955). Narażenie na dymy kwasu azotowego o małych stężeniach powodowało umiarkowane podrażnienie oczu i gardła oraz kaszel. Sporadycznie obserwowano występowanie zawrotów głowy, nudności i wymioty. W warunkach narażenia na kwas o dużym stężeniu, zwłaszcza w ograniczonych przestrzeniach, dochodziło do poważniejszych zaburzeń, które szybko ustępowały na świeżym powietrzu. Po przerwaniu narażenia obserwowano występowanie wielogodzinnego okresu bezobjawowego, po którym pojawiła się narastająca duszność oddechowa, sinica, napadowy kaszel i odkrztuszanie pianistej plwociny. W płucach stwierdzano od delikatnych do średnio nasilonych szmerów. Pod względem klinicznym rozwijało się zapalenie oskrzelików. Opisano cztery kliniczne postacie ostrego zatrucia dymami kwasu azotowego drogą oddechową (*McAdams, Krop* 1955):

- typ nieodwracalny, związany z drażniącym działaniem dymów, w którym początkowo występują objawy miejscowego podrażnienia, a następnie kilkugodzinny okres latencji, po którym pojawia się obrzęk płuc prowadzący do śmierci w ciągu 1 ÷ 2 dni
- typ odwracalny, w którym szybko następują po sobie uczucie duszności, sinica, wymioty, zawroty głowy, a czasem utrata świadomości
- typ wstrząsowy, w którym bardzo szybko pojawiają się objawy duszności, drgawki i dochodzi do zatrzymania oddechu
- typ mieszany z wczesnymi objawami ze strony OUN, z kilkugodzinnym okresem latencji, po którym występuje obrzęk płuc.

Połknięcie 30 ÷ 40 ml stężonego kwasu azotowego(V) prowadziło do nadżerek i martwicy koagulacyjnej, podobnej do oparzenia termicznego, błony śluzowej jamy ustnej, przełyku i żołądka oraz do zgonu w ciągu od 12 h do 14 dni. Zgon łączono przyczynowo z chemicznym płatowym zapaleniem płuc w wyniku aspiracji kwasu do drzewa oskrzelowego (*Holinger* i in. 1953).

Opisano również perforację ściany żołądka u 2-letniego chłopca po połknięciu 25-procentowego kwasu azotowego (*Gün* i in. 2002).

W przypadku kontaktu z oczami kwas azotowy(V) powoduje ciężkie oparzenia. W zależności od stężenia kwasu i czasu narażenia oparzenia te mogą prowadzić do obkurczenia gałki ocznej, zrośnięcia spojówek tarczki powieki i opuszki, trwałe zmętnienie rogówki oraz uszkodzenie wzroku prowadzące do ślepoty (*McAdams, Krop* 1955).

W kontakcie ze skórą kwas azotowy(V) lub jego dymy wywołują natychmiastowe, ciężkie i trwałe oparzenia. Stężony kwas azotowy(V) w bezpośrednim kontakcie ze skórą powoduje głęboką martwicę i zabarwienie skóry na kolor żółtobrązowy w wyniku powstawania kwasu ksantoproteinowego. Nałożenie na powierzchnię dłoni kropli (0,01 ml) 6,2 M (39-procentowego w/w) kwasu azotowego(V) na 5 min powoduje powierzchniowe pęcherze i reakcję rumieniową. Gdy narażenie trwa 2 min, to dochodzi tylko do zaczerwienienia utrzymującego się 15 ÷ 30 min i całkowicie cofającego się po 1 ÷ 2 h (*Weiner* i in. 1983). Rozcieńczone roztwory kwasu azotowego(V) powodują średnie podrażnienie naskórka bez wywołania wyraźnych nadżerek (*Fairhall* 1957).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie i w bazach danych nie ma danych na temat przewlekłego zatrucia kwasem azotowym(V).

Badania epidemiologiczne

W badaniu retrospektywnym oceniono stan zębów w grupie 8 mężczyzn i 118 kobiet zatrudnionych przy produkcji bawełny strzelniczej i nitrogliceryny w narażeniu na pary mieszaniny złożonej z 70% kwasu siarkowego, 22% kwasu azotowego(V) i 8% wody. Czas narażenia nie przekraczał 3 lat.

U 61,9% kobiet pracujących w narażeniu przez 1 ÷ 3 lat stwierdzono ciężkie nadżerki zębów. U 4 spośród 8 mężczyzn brak było zmian w stanie uzębienia. Siekacze i sporadycznie kły górne były szczególnie dotknięte zmianami. Natomiast nie obserwowano zmian w obrębie dziąseł. Stopień nasilenia nadżerek zależał od czasu trwania narażenia i utkania zębów. Perłowobiałe zęby były najbardziej zmienione. Po zniszczeniu szkliwa kwas atakował zębinę, podczas gdy kanał zęba ulegał obkurczeniu. Powstawały plamy nazębne barwy czarnobrazowej. Nadżerki nazębne znacznie rzadziej występowały u pracowników osłaniających usta bawełnianymi maskami (*Lynch, Bell 1947*).

W innym badaniu nazębne nadżerki stwierdzono tylko u 3 spośród 32 osób narażonych na kwas azotowy(V) podczas prac rytonicznych (*Ten Bruggen-Cate 1968*).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

U szczurów samców narażonych jednorazowo przez 4 h na dymy kwasu azotowego o stężeniach: 40; 66 lub 80 mg/m³ (w przeliczeniu na NO₂) nie obserwowano szkodliwych skutków, z wyjątkiem niepokoju, po narażeniu na związek o stężeniu 40 mg/m³. Po narażeniu na związek o większych stężeniach (66 lub 80 mg/m³) obserwowano, oprócz niepokoju, także ślinienie i trudności w oddychaniu. Szczury zabite po 4 lub 8 h po zakończeniu narażenia nie wykazywały zmian morfologicznych w tchawicy i płucach (*Diggle, Gage 1954*).

W badaniach ostrej toksyczności drogą oddechową par „białego” kwasu azotowego(V), (97,5% w/w), ditlenku azotu lub dymiącego „czerwonego” kwasu azotowego(V), (8 ÷ 17% ditlenku azotu) u szczurów samców stwierdzono, że ditlenek azotu był głównym czynnikiem toksycznym oraz, że kwas azotowy(V) wzmacniał toksyczne działanie ditlenku azotu. Pary samego kwasu azotowego(V) były mniej toksyczne od samego ditlenku azotu lub „czerwonego” dymiącego kwasu azotowego (tab. 1).

Tabela 1.

Wartości medialnego stężenia śmiertelnego kwasu azotowego(V) i ditlenku azotu u szczurów (Gray i in. 1954a)

Liczba badanych szczurów	Kwas azotowy(V)	Czas narażenia, min	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³
90	„czerwony”	30	356 (317,3 ÷ 400)
80	„czerwony”	240	173 (165 ÷ 180,6)
160	„biały”	30	630 (nie podano)
100	ditlenek azotu	30	449 (397 ÷ 508,3)
70	ditlenek azotu	240	227 (203 ÷ 255)

Roztwory kwasu azotowego(V) wykazują żrące działanie na skórę podczas bezpośredniego kontaktu. Po nałożeniu na pozbawioną sierści skórę boku królików nowozelandzkich 0,5 ml 6- lub 8-procentowego wodnego roztworu kwasu azotowego(V) na 4 h (ekspozycja zamknięta) nie obserwowano żadnych zmian po narażeniu na związek o mniejszym stężeniu. Natomiast narażenie na związek o większym stężeniu (8-procentowym) spowodowało widoczną martwicę naskórka u 2/6 zwierząt (Vernot i in. 1977).

Toksyczność przewlekła

U samców myszy, szczurów i świnek morskich narażonych na czerwone dymy kwasu azotowego(V) o stężeniu 10 mg/m³ (jako ditlenek azotu) przez 4 h/dz., 5 dni/tydz. i przez 6 miesięcy nie obserwowano żadnych objawów wskazujących na toksyczne działanie tych dymów, jak również nie stwierdzono zmian anatomopatologicznych w badaniu sekcyjnym (Gray i in. 1954b).

W innym doświadczeniu (Diggle, Gage 1954) szczury samce narażano na działanie dymów kwasu azotowego(V) o stężeniu 19 lub 62,5 mg/m³ (w przeliczeniu na ditlenek azotu) 4 h/dz. przez 16 lub 20 dni. Po narażeniu na związek o mniejszym stężeniu zwierzęta nie wykazywały objawów dyskomfortu i zaburzeń oddechowych, a przyrost masy ciała był prawidłowy. W badaniu sekcyjnym i histologicznym nie obserwowano zmian patologicznych. Po narażeniu na dymy związku o większym stężeniu (62,5 mg/m³) szczury były niespokojne i miały utrudniony oddech, chociaż trudności te nie narastały z czasem narażenia. W badaniu sekcyjnym nie obserwowano zmian patologicznych, natomiast w badaniu histologicznym stwierdzono krwotoczne wykwyty na powierzchni płuc oraz obecność erytrocytów w świetle pęcherzyków płucnych. Nie obserwowano wyraźnego obrzęku płuc (Diggle, Gage 1954).

Ocenę toksycznego działania mgły 1-procentowego kwasu azotowego(V) na układ oddechowy przeprowadzono na 7 psach narażanych przez 2 h/dz., 3 razy/tydz. przez 4 tygodnie. Grupę kontrolną narażano w taki sam sposób na mgłę soli fizjologicznej. Stwierdzono wyraźne zmiany wskaźników spirometrycznych, a w szczególności: spadek wartości całkowitej pojemności płuc (TLC), pojemności życiowej (VC), nasilonej pojemności wydechowej pierwszosekundowej (FEV_{1,0}) oraz wskaźników przepływu wydechowego, co wskazywało na obturację małych dróg oddechowych, podobną jak w chorobie zaporowej płuc. W badaniu histologicznym obserwowano przewlekły stan zapalny dróg oddechowych, nieznaczne zmiany nabłonka oddechowego, zwłóknienie okołoskrzelikowe oraz proliferację mięśni gładkich w drogach oddechowych. Takie ostre zmiany, jak: rozedma, ogniskowe krwawienia i zapalenie płuc, cofały się w ciągu 2 ÷ 3 miesięcy (Peters, Hyatt 1986; Fujita i in. 1988).

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

W pojedynczych badaniach w warunkach in vitro nie obserwowano mutagennego działania dymów kwasu azotowego(V) u *Escherichia coli* (130; 157 lub 209 mg/m³) oraz u *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 i TA1537 (20 ÷ 5000 µg/ płytkę), (Hoffman, Engelhardt 1989).

Działanie rakotwórcze

Istnieją ograniczone dane na temat rakotwórczego działania kwasu azotowego(V). W badaniu kohortowym nad umieralnością robotników (1165 osób) zatrudnionych przy trawieniu metali w narażeniu na mgły kwasu siarkowego, solnego, azotowego, fluorowodorowego i cyjanowodorowego, przez co najmniej 6 miesięcy, wykazano podwyższone ryzyko raka płuc. Standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) z 95-procentowym przedziałem ufności (CI) wynosił 1,64; 1,14 ÷ 2,28. W przypadku narażenia na sam kwas siarkowy (722 osoby) wskaźnik SMR był mniejszy i wynosił 1,39. W przypadku zatrudnienia ponad 20 lat w narażeniu na kwas siarkowy (około 0,2 mg/m³) wskaźnik SMR wynosił 1,93; 95-procentowy CI: 1,10 ÷ 3,13). Podwyższone ryzyko raka płuca wykazano również u robotników narażonych na pozostałe kwasy, w tym kwas azotowy(V), (SMR = 2,24; 95-procentowy CI: 1,02 ÷ 2,46), (Beaumont i in. 1987).

Dotychczas kwas azotowy(V) nie został sklasyfikowany pod względem rakotwórczości.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat wpływu kwasu azotowego(V) na przedurodzeniowy i pourodzeniowy rozwój organizmu.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących wchłaniania kwasu azotowego(V) do organizmu.

Rozmieszczenie w organizmie

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat rozmieszczenia kwasu azotowego(V) w organizmie.

Metabolizm

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat metabolizmu kwasu azotowego(V).

Wydalenie

Przez analogię do ditlenku azotu można przypuszczać, że kwas azotowy(V) jest wydalany z moczem w postaci jonu azotanowego (V), (*Saul, Archer* 1983).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Układem krytycznym w zatruciu kwasem azotowym(V) jest układ oddechowy. Po jednorazowym, dotchawicznym wkropleniu chomikom 0,5 ml 0,08 M (0,5-procentowego w/w) kwasu azotowego(V) dochodziło do metaplastji komórek wydzielniczych manifestującej się akumulacją ziarnistości wydzielniczych (mucyna) w komórkach nabłonkowych dróg oddechowych, rozstrzenia oskrzelików, zwłóknienia śródmiąższu i bronchiolizacji oddechowej przestrzeni powietrznej. Zmiany te utrzymywały się co najmniej przez 17 tygodni (*Christensen i in.* 1988).

Dotchawicze podanie szczurom 1-procentowego w/w kwasu azotowego(V), (0,15 ml) powodowało ogniskowe zmiany zapalne oskrzelikowego odcinka dróg oddechowych. Oprócz nacieków z komórek zapalnych obserwowano zmiany morfologiczne komórek nabłonkowych. Zmiany te występowały w bezpośrednim sąsiedztwie pęcherzyków płucnych. Komórki pokrywające przewody międzypęcherzykowe były powiększone i obrzękłe. U szczurów kwas azotowy(V) zwiększał porowatość błony komórkowej komórek nabłonkowych, co prowadziło do wzrostu wchłaniania substancji testowych (kwas *p*-aminohipurowy, prokainamid, ¹⁴C-mannitol) z płuc szczura do krwioobiegu (*Gardiner, Schanker* 1976).

W badaniach mikroskopowo-elektronowych wykazano, że kwas azotowy(V), (1-procentowy w/w) podany dotchawiczo uszkadza pneumocyty typu II i prowadzi do metaplastji w kierunku błoniastych pneumocytów typu I. Jest to mechanizm zapewniający utrzymanie nienaruszonej powierzchni oddechowej w pęcherzykach płucnych. Metaplastja ta zwana „sześcienną” prowadzi do rozrostu nabłonka pęcherzykowego. Stwierdzono, że pośrednią formą komórek między pneumocytami typu I i II są komórki pęcherzykowe z powiększonym jądrem i licznymi mikrokosmkami, które nie mają ciątek lamelarnych istotnych do wytwarzania surfaktantu płucnego (*Greenberg i in.* 1971).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania kwasu azotowego(V) z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane na temat zależności między efektem toksycznym i wielkością narażenia są nieliczne.

U ochotników jednorazowe narażenie przez 60 min na dymy kwasu azotowego(V) o stężeniach $30 \div 32 \text{ mg/m}^3$ prowadziło do objawów podrażnienia górnych dróg oddechowych, oczu i skóry twarzy (*Diem* 1907).

U szczurów jednorazowe narażenie przez 4 h na dymy kwasu azotowego(V) o stężeniach: 40; 66 lub 80 mg/m^3 (w przeliczeniu na NO_2) już przy najmniejszym stężeniu (40 mg/m^3) spowodowało niepokój związany zapewne z drażniącym działaniem tego związku. Po narażeniu na związek o większych stężeniach, oprócz niepokoju, obserwowano ślinienie i trudności w oddychaniu (*Diggle, Gage* 1954).

W innym doświadczeniu (*Diggle, Gage 1954*) szczury samce narażano na działanie dymów kwasu azotowego(V) o stężeniu 19 lub 62,5 mg/m³ 4 h/dzień przez 16 lub 20 dni. Po narażeniu na dymy związku o mniejszym stężeniu nie obserwowano żadnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych toksycznego działania badanego związku, a po narażeniu na związek o większym stężeniu (62,5 mg/m³) stwierdzono niepokój zwierząt, trudności w oddychaniu oraz zmiany histopatologiczne w płucach wskazujące na drażniące działanie kwasu azotowego(V). Na podstawie wyników tego doświadczenia można przyjąć stężenie 19 mg/m³ za wartość NOAEL kwasu azotowego(V).

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

Istniejące wartości NDS

Istniejące wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na kwas azotowy(V) w niektórych państwach przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2.

Wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na kwas azotowy(V)
(ACGIH 2001; DFG 1992)

Państwo/instytucja/ organizacja	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSh, mg/m ³
Polska	5,0	10,0
Austria (2006)	5	10 (5 min 8 razy /zmianę)
Belgia (2002)	5,3	10
Dania (2002)	5	–
Finlandia (2005)	1,3	2,6
Francja (2006)	5	10
Holandia	5,2	10,4 (15 min)
Niemcy (2006)	5,2	10,0 (5 min 8 razy/zmianę)
2008 r. – brak wystarczających danych do ustalenia wartości MAK		
Szwecja (2005)	5	13
Wielka Brytania (2005)	5,2	10
USA:		
– ACGIH (1976)	5,2	10,0
– OSHA	5,0	–
– NIOSH	5,0	10,0
Unia Europejska	–	2,6
Dyrektywa 2006/15/WE		

W ACGIH zaproponowano dla kwasu azotowego(V) pośrednią wartość TLV-TWAmiędzy chlorowodorem TLV-C – 7,0 mg/m³ i kwasem siarkowym – 1 mg/m³ (ACGIH 2001).

Podstawą niemieckiej wartości MAK (2006) były wyniki badań przeprowadzonych na ochotnikach przez *Diema* (1907) oraz założenie, że człowiek jest bardziej wrażliwy na działanie kwasu azotowego(V) niż zwierzęta (DFG 1992).

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL 2001) przyjął dla kwasu azotowego tylko wartość STEL opartą na wynikach badań *Sacknera* i *Forda* (1981), którzy u pięciu ochotników narażonych na kwas azotowy(V) o stężeniu 4,2 mg/m³ (NOAEL) przez 10 min nie obserwowali żadnych zmian ze strony układu oddechowego.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Zarówno dymy, jak i mgły kwasu azotowego(V) wywierają silne drażniące i żrące działanie na żywe tkanki. Narządami krytycznymi dla tego związku jest układ oddechowy, błony śluzowe oczu i samo oko oraz skóra.

Wykazano, na podstawie wyników badań na ochotnikach, że dymy kwasu azotowego(V) o stężeniach 30 ÷ 32 mg/m³ powodują, w wyniku 60-minutowego narażenia, podrażnienie górnych dróg oddechowych, spojówek oczu i skóry twarzy. Człowiek jest bardziej wrażliwy na drażniące działanie dymów kwasu azotowego(V) niż takie zwierzęta, jak króliki i koty (*Diem* 1907).

W badaniu przeprowadzonym na ochotnikach, narażenie na kwas azotowy(V) o stężeniu 4,2 mg/m³ przez 10 min nie spowodowało żadnych zmian czynnościowych w układzie oddechowym (*Sackner, Ford* 1981). Wartość tę Unia Europejska przyjęła za podstawę wartości STEL, oceniając krytycznie ograniczoną podstawę tego normatywu wynikającą z małej liczebności grupy (5 osób) oraz jednego poziomu narażenia przez bardzo krótki okres.

W załączniku do dyrektywy 2006/15/WE dla kwasu azotowego podano dopuszczalną wartość chwilową na poziomie 2,6 mg/m³, dlatego zaproponowano przyjęcie za ekspertami SCOEL stężenia 2,6 mg/m³ za wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDSCh) tego związku i wyliczenie wartości NDS na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned}\log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P_1) \cdot \log S_{g1}, \\ \text{NDSCh} &= \text{NDS} \cdot S_g^{u(P)},\end{aligned}$$

zatem:

$$\text{NDS} = \text{NDSCh} / S_g^{u(P)},$$

w którym:

- $u(P_1)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krytycznej = 1,53
- $\log S_{g1}$ – logarytm standardowego odchylenia geometrycznego w zakresie 0,18 ÷ 0,30.

Zatem wartość NDS kwasu azotowego(V) wynosi:

$$\begin{aligned}\text{NDS} &= 2,6 \text{ mg/m}^3 / 1,859 \div 2,6 \text{ mg/m}^3 / 2,88 \\ \text{NDS} &= 0,9 \text{ mg/m}^3 \div 1,4 \text{ mg/m}^3.\end{aligned}$$

Proponuje się ustalenie wartości NDS kwasu azotowego na poziomie 1,4 mg/m³ i wartości NDSCh na poziomie 2,6 mg/m³. Ponadto należy utrzymać dotychczasowe oznakowanie normatywu literą „C” (substancja o działaniu żrącym). Obecnie brak jest merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) kwasu azotowego(V).

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na oczy, układ oddechowy i skórę.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na narząd wzroku, układ oddechowy i skórę.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 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 lub osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na narząd wzroku, układ oddechowy i skórę.

Badania pomocnicze: spirometria oraz badania laryngologiczne i okulistyczne w zależności od wskazań.

Narządy (układy) krytyczne

Oczy, układ oddechowy i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Zapalenie rogówki, stany zapalne spojówek znacznego stopnia, przewlekłe zapalenie oskrzeli, astma oskrzelowa oraz przewlekłe suche, przerostowe i zanikowe nieżyty górnych dróg oddechowych i stany zapalne skóry.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Nitric acid 1–3 [Baza danych].

Beaumont J.J. i in. (1987) Lung cancer mortality in workers exposed to sulfuric acid mist and other acid mists. *JNCI* 79, 911–921.

Christensen T.G. i in. (1988) Acid induced secretory cell metaplasia in hamster bronchi. *Environ. Res.* 45, 78–90.

Darke C.S., Warrack A.J. (1958) Bronchiolitis from nitrous fumes. *Thorax* 13, 327–333.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (1992) Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens. Vol. 3. Nitric acid. VCH, Weinheim (FRG), 233–240.

Diem L. (1907) Experimentelle Untersuchungen über die Einatmung von Saltpetersäure-Dämpfen, Thesis, D-8700 Würzburg [cyt. za DFG 1992].

Diggle W.M., Gage J.C. (1954) The toxicity of nitrogen pentoxide. *Br. J. Ind. Med.* 11, 140–144.

Fairhall L.T. (1957) Industrial toxicology. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, MD 83–84 [cyt. za ACGIH 2001].

Fujita M., Schroeder M.A., Hyatt R.E. (1988) Canine model of chronic bronchia injury. Lung mechanics and pathologic changes. *Am. Rev. Resp. Dis.* 137, 429–434.

Gardiner T.H., Schanker L.S. (1976) Effect of oxygen toxicity and nitric acid-induced lung damage on drug absorption from the rat lung. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.* 15, 107–119.

Gray E.L. i in. (1954a) Toxicity of the oxides of nitrogen. II. Acute inhalation toxicity of nitrogen dioxide, red fuming nitric acid, and white fuming nitric acid. *Ind. Hyg. Occup. Med.* 10, 418–422.

Gray E.L., Goldberg S.B., Patton F.M. (1954b) Toxicity of the oxides of nitrogen. III. Effect of chronic exposure to low concentrations of vapors from red fuming nitric acid. *Arch. Ind. Hyg.* 10, 423–425 [DFG 1992].

Greenberg S.D. (1971) Alveolar epithelial cells following exposure to nitric acid. Electron microscopic study in rats. *Arch. Environ. Health* 22, 655–662.

Gün F., Abbasoğlu L., Celik A. (2002) Acute gastric perforation after acid ingestion. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 35, 360–362.

Hajela R. i in. (1990) Fatal pulmonary edema due to nitric acid fume inhalation in three pulp-mill workers. *Chest* 97, 487–489.

Hoffmann D.H., Engelhardt G. (1989) Report on the study of Salpetersäure (ZST Test Substance No.: 88/972) in the Ames Test. Project No.: 40M0972/884396, BAST, Abteilung Toxikologie, D-6700 Ludwigshafen [cyt. za DFG 1992].

- Holinger P.H., Tamari M.J., Bear S.H.* (1953) Corrosive esophagitis due to nitric acid. *Laryngoscope* 63, 789–807.
- Lynch J.B., Bell J.* (1947) Dental erosion in workers exposed to inorganic acid fumes. *Br. J. Ind. Med.* 4, 84–86 [cyt. za DFG 1992].
- McAdams A.J., Jr., Krop S.* (1955) Injury and death from red fuming nitric acid. *JAMA* 158, 1022–1024
- Merck Index (2002) An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13th ed. NJ, Merck & CO., Inc., Whitehouse Station, 6608.
- Peters S.G., Hyatt R.E.* (1986) A canine model of bronchial injury induced by nitric acid. Lung mechanics and morphologic features. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133, 1049–1054.
- Sacker M.A., Ford D.* (1981) Effects of breathing nitrate aerosols in high concentrations for 10 minutes on pulmonary function of normal and asthmatic adults, and preliminary results in normals exposed to nitric acid. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 123, 51 (abstract).
- Saul R.L., Archer M.C.* (1983) Nitrate formation in rats exposed to nitrogen dioxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67, 284–291.
- SCOEL/SUM/61 rev.final/1 June 2001. Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nitric Acid.
- Ten Bruggen-Cate H.J.* (1968) Dental erosion in industry. *Br. J. Ind. Med.* 25, 249–266.
- Vernot E.H.* i in. (1977) Acute toxicity and skin corrosion data for some organic and inorganic compounds and aqueous solutions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 42, 417–423.
- Weiner M.* (1983) Preclinical and clinical evaluation of topical acid products for skin tumors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 33, 77–83.

ANDRZEJ STAREK

Nitric acid

Abstract

Nitric acid(V) is a clear colourless or yellowish liquid with a characteristic choking odour. The odour threshold is in the range of $0.75 \div 2.5 \text{ mg/m}^3$. In moist air it forms a white fume (containing $0.1 \div 0.4\% \text{ NO}_2$), whereas heated or in the presence of light it decomposes to red fuming nitric acid (containing $8 \div 17\% \text{ NO}_2$). Nitric acid as a major industrial acid is used in manufacturing fertilizers and in etching, dipping, plating and engraving processes.

Nitric acid is a strong mineral acid with powerful oxidizing properties. It causes skin and eye burns. Exposure to relatively low concentrations of nitric acid results in mild irritation of the eyes and throat, a dry cough and tightness of the chest. According to literature data continued exposure to the vapour and mist of nitric acid may result in chronic bronchitis, and more severe exposure results in chemical pneumonitis. The vapour and mist of nitric acid may erode teeth, especially canines and incisors.

An association between incidences of laryngeal cancer and exposure to acid mists containing sulphuric acid and nitric acid has been reported. This is possibly due to respirable acid mist

particles causing an irritating effect. The irritation may damage the epithelium and thereby potentiate the carcinogenic effects of other substances. No evidence of mutagenicity was found in bacterial studies of nitric acid. It is likely that the carcinogenicity of acid mists is an epigenetic effect. Data on reproductive toxicology are not available.

The study of Sackner and Ford (1981) indicates a NOAEL of 4.2 mg/m³ for effects of nitric acid on pulmonary functions in volunteers over a 10-min period. On the basis of this value for local short-term (10 min) effects of nitric acid on the airways SCOEL recommended a STEL value of 2.6 mg/m³ for this chemical.

The MAC (TWA) value for nitric acid was calculated on the basis of the STEL value recommended by SCOEL. The MAC (TWA) value of 1.4 mg/m³ and a STEL value of 2.6 mg/m³ are recommended. Moreover, "C" (corrosive agent) notation is also recommended.