

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
prof. dr hab. JADWIGA SZYMAŃSKA
Akademia Medyczna
90-151 Łódź
ul. dr. J. Muszyńskiego 1

4'-Etoksyacetanilid

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego*

NDS: 5 mg/m³
NDSCh: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 29.09.1999
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 10.12.1999

4'-Etoksyacetanilid (fenacetyna) jest bezbarwną, krystaliczną substancją o lekko gorzkim smaku. Otrzymywana może być kiloma metodami, w tym jako produkt redukcji *p*-nitrofenolu lub w wyniku poddania *p*-fenetydyny acetylacji. Ze względu na właściwości farmakologiczne stosowana jest przede wszystkim jako lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy.

Dane na temat toksyczności fenacetyny u ludzi dotyczą zarówno zatruc ostrych jak i przewlekłych. Zatrucia ostre charakteryzują się wysypkami skórnymi, methemoglobinemią, niedokrwistością hemolityczną, bólami i zawrotami głowy, nekrozą brodawek nerkowych. Przyjmowanie fenacetyny w dużych dawkach (co najmniej 1 g/dzień) i przez dłuższy czas (dłużej niż 1 rok, dawka łączna co najmniej 1 kg) prowadzi do swoistej niewydolności nerek. Z badań epidemiologicznych wynika, że nefropatie wywołane przyjmowaniem środków przeciwbólowych stanowią 1 ÷ 20% wszystkich nefropatii. Zmiany w nerkach, np. nekroza miedniczek nerkowych, mogą prowadzić do powstania zmian rakowych. Zmiany rakowe stwierdzono również w pęcherzu moczowym. Istnieje pogląd, że przyjmowanie fenacetyny (szczególnie w znacznych ilościach, np. powyżej 5 kg) zwiększa ryzyko powstania zmian rakowych w układzie moczowym człowieka. IARC zakwalifikował fenacetynę do grupy 2A, czynników prawdopodobnie rakotwórczych dla człowieka.

Zarówno fenacetyna jak i jej metabolity (*p*-fenetydyna i *N*-hydroksyfenetydyna) podane w dawkach jednorazowych zwierzętom doświadczalnym powodują wzrost poziomów methemoglobiny oraz zmiany w szpiku kostnym. Te ostatecznie stwierdzono po podaniu dawek znacznie większych niż dawki wywołujące methemoglobinemię. Poza zmianami we krwi i szpiku stwierdzono również skutki nefrotoksyczne.

Po narażeniu inhalacyjnym szczurów na fenacetynę w stężeniu 190 mg/m³ (4 h, 30 dni) i 5 mg/m³ (4 h, 4 mie-

* Wartość normatywu obowiązuje zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki społecznej z dnia 2 stycznia 2001 r. DzU nr 4, poz. 36.

Metoda oznaczania 4'-etoksyacetanilidu w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2001, nr 4(30).

siące) stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt oraz obniżenie funkcji wydzielniczej i detoksykacyjnej wątroby. Podawanie fenacetyny szczurom drogą pokarmową przez 2-4 tygodnie powodowało zwiększenie liczby retikulocytów. Przy przedłużonym podawaniu fenacetyny szczurom w dawce 500 mg/kg m.c./dzień, przez 16 miesięcy, stwierdzono hiperplazję nabłonka dróg moczowych. Natomiast podawanie fenacetyny w diecie (0,6; 1,2 i 2,0%) myszom powodowało martwicę nabłonka brodawek nerkowych. W 96-tygodniowym eksperymencie stwierdzono dysplazję komórek nerkowych u blisko 100% zwierząt użytych w doświadczeniu, przy stężeniu fenacetyny w paszy 1,2%.

Wartość NDS zaproponowano na podstawie obserwacji kliniczno-epidemiologicznych u ludzi. Punktem wyjścia do obliczeń jest znajomość skumulowanej dawki fenacetyny (5 kg), przy której u ludzi obserwuje się zwiększoną częstość zmian rakowych w nerkach. Po zastosowaniu współczynników niepewności, których iloczyn wynosił 12, zaproponowano dla pyłów fenacetyny wartość NDS równą 5 mg/m³.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (HSDB, 1999; IARC, 1987; Merck Index, 1983):

– wzór sumaryczny



– wzór strukturalny



– nazwa chemiczna

4'-etoksylacetanilid

– nazwa chemiczna wg CAS

acetamide, *N*-(4-ethoxyphenyl)-

– nr w rejestrze CAS

62-44-2

– nr w rejestrze RTECS

AM 4375000

– synonimy i nazwy handlowe

acetamide, *N*-(4-ethoxyphenyl)- (9CI); 1-acetamido-4-ethoxybenzene; acetanilide, 4'-ethoxy-; aceto-*para*-phenalide; *p*-acetophenetide; aceto-*para*-phenetidide; *para*-acetophenetidide; acetophenetidin; acetophenetidine; *p*-acetophenetidine; aceto-4-phenetidine; acetophenetin; acet-*p*-phenalide; acetphenetidin; *p*-acetphenetidin; acet-*p*-phenetidin; acetylphenetidin; *N*-acetyl-*p*-phenetidine; Achrocin; Anapac; ASA compound; Bromo seltzer; Buff-A-Comp; Citra-fort; Clistanol; Codempiral; Commotional; Contradol; Contradoulour; Coricidin; Coriforte; Coryban-D; Daprisal; Darvon compound; Dasikon; Dasin; Dasin CH; Dolostop; Edrisal; Empiral; Emprazil; Emprazil-C; Epragen; *p*-ethoxyacetanilide; 4-ethoxyacetanilide; 4'-ethoxyacetanilide; *p*-ethoxyanilid kyseliny octove (Czechy); *N*-*para*-ethoxy-phenylacetamide; *N*-(4-ethoxyphenyl)acetamide; Fenacetin (Czechy); Fenacetina; Fenacetyna; Fenidina; Fenia; Fenina; Fiorinal; Fortacyl; Gelonida; Gewodin;

Helvagit; Hjorton's powder; Hocophen; KAFA; Kalmin; Malex; Melabon; Melaforte; Norgesic; Pamprin; Paracetophenetidin; Paramette; Paratodol; Pertonal; Phenacetin; para-Phenacetin; Phenacetine; Phenacetinum; Phenacitin; Phenacon; Phenaphen; Phenaphen plus; Phenazetin; Phenazetina; Phenedina; *p*-phenetidine, *N*-acetyl-; Phenidin; Phenin; Phenodyne; Pyraphen; Pyrroxate; Quadronal; RCRA waste number U187; Robaxisal-PH; Salgydal; Sanalgine; Saridon; Seranex; Sinedal; Sinubid; Sinutab; Stellacyl; Super anahist; Supralgin; Synalgos-DC; Synalogos; Tacol; Terracydin; Tetracydin; Thephorin A-C; Treupel; Veganine; Viden; Wigraine; Xaril; Zactirin compound.

Właściwości fizykochemiczne (HSDB, 1999; IARC, 1980, 1987):

– wygląd i zapach	białe, błyszczące kryształy lub krystaliczny proszek, bez zapachu, o lekko gorzkim smaku
– masa cząsteczkowa	179,24
– temperatura topnienia	134 ÷ 135 °C
– współczynnik refrakcji	1,571
– prężność par	$3,16 \cdot 10^{-3}$ mmHg (w temp. 25 °C)
– rozpuszczalność	1 g w 1310 ml zimnej lub 82 ml wrzącej wody; 1 g w 15 ml alkoholu etylowego, 14 ml chloroformu, 90 ml eteru.

Otrzymywanie, zastosowanie

4'-Etoksyacetanilid może być otrzymywany kilkoma metodami:

– *p*-nitrofenol w roztworze wodorotlenku sodu ulega kondensacji z bromkiem etylu, produkt kondensacji poddaje się redukcji siarczkiem sodu, a następnie acetylacji bezwodnikiem octowym

– produkt reakcji *p*-nitrofenolu z wodorotlenkiem sodu i siarczanem etylu redukowany jest do aminy za pomocą żelaza i kwasu, a następnie otrzymaną aminę acetyluje się kwasem octowym lodowatym

– acetylacja *p*-fenetydyny lub reakcja *p*-acetaminofenolu z bromkiem etylu.

4'-Etoksyacetanilid (fenacetyna) ze względu na właściwości farmakologiczne może być stosowany jako lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy, również w mieszaninie z innymi lekami, np. kwasem acetylosalicylowym, kofeiną, kodeiną (Haddad, Winchester, 1983; HSDB, 1999). Jest także stosowany jako stabilizator nadtlenu wodoru w preparatach do rozjaśniania włosów (HSDB, 1999).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Objawy ostrego zatrucia fenacetyną mogą wystąpić po przyjęciu dawki większej niż 2 g dziennie (*Kachel i in.*, 1992). Dawka śmiertelna dla osób dorosłych to ok. 1 g fenacetyny/kg m.c. (*Bogdanik*, 1988). Objawy ostrego zatrucia to: wysypki skórne, methemoglobinemia, niedokrwistość hemolityczna, bóle i zawroty głowy, szum w uszach, nekroza brodawek nerkowych, spadek ciśnienia tętniczego, drgawki, utrata przytomności (*Bogdanik*, 1988; *Kachel i in.*, 1992; *Przewodnik ...*, 1995). Objawy zatrucia mogą się nasilić u osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

Przyjmowanie fenacetyny w dużych dawkach (co najmniej 1 g/dzień) i przez dłuższy czas (dłużej niż 1 rok, dawka łączna co najmniej 1 kg) prowadzi do swoistej niewydolności nerek. Uszkodzenie nerek przebiega w postaci tzw. zespołu nerki analgetycznej. Badanie bioptyczne nerki pozwala wykazać szczególnie duże stężenie tego leku w rdzeniu, gdzie fenacetyna i jej metabolity mogą wywoływać martwicę brodawek nerkowych. Klinicznie nefropatia taka może przyjąć postać przewlekłego, utajonego odmiedniczkowego zapalenia nerek, z dodatnimi lub ujemnymi posiewami moczu, albo ciężkiego, ostrego lub podostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek z rozwijającą się niewydolnością. W obrazie urograficznym stwierdza się zmiany charakterystyczne dla przewlekłego odmiedniczkowego zapalenia nerek, a próby czynnościowe w postaci upośledzenia zagęszczania i zakwaszania moczu, wskazują na zaburzenia funkcji cewek dystalnych kanalików nerkowych. Nefropatia ta jest we wczesnym okresie odwracalna (*IARC*, 1987; *Jakubski*, 1979; *Przewodnik...*, 1995).

Działanie nefrotoksyczne kumuluje się i stopień uszkodzenia nerek jest proporcjonalny do dawki zażytej w ciągu całego okresu stosowania leku (*Przewodnik...*, 1995).

W następstwie przewlekłego używania fenacetyny dochodzi także do powstania met- i sulfhemoglobinemii, uszkodzenia wątroby (*Bogdanik*, 1988).

Badania epidemiologiczne

Opisano badania epidemiologiczne dotyczące grup osób, które przyjmowały jako lek samą fenacetynę lub w mieszaninie leków, np. w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym i/lub kofeiną. Badania te były ukierunkowane przede wszystkim na zmiany obserwowane w nerkach pacjentów lub w całym układzie moczowym.

Z badań epidemiologicznych wynika, że nefropatie wywołane przyjmowaniem środków przeciwbólowych stanowią 1 ÷ 20% wszystkich nefropatii. Największy odsetek stwierdzono wśród mieszkańców Australii (20%), Belgii (18,4%) i Szwajcarii (17,5%). W Belgii, w 1980 r. nefropatie wywołane środkami analgetycznymi zanotowano u 34,4 osób na milion dorosłych mieszkańców (*Vanherweghem, Even-Adin*, 1982).

Raka miedniczek nerkowych stwierdzono u 62 pacjentów, którzy przyjmowali mieszaninę fenacetyny, fenazonu i kofeiny. Spożycie samej fenacetyny wynosiło 1,5 ÷ 27 kg (średnio 9,1 kg). Zmiany rakowe stwierdzono po 22 latach przyjmowania preparatów zawierających fenacetynę (*IARC*, 1987). W innej grupie pacjentów stwierdzono zmiany nowotworowe po 30 latach przyjmowania fenacetyny (średnio 7,1 kg na osobę), (*IARC*, 1987).

Nekroza miedniczek nerkowych uznawana jest za ważny etap w powstawaniu raka miedniczek. Dlatego też w badaniach przeprowadzonych w Sydney próbowano porównać zależność między liczbą zmian martwiczych w miedniczkach, nadużywaniem leków przeciw-

bólowych i powstawaniem raka miedniczek. Badania przeprowadzono w latach 1977-1982. Grupę badaną stanowiło 66 pacjentów z rakiem miedniczek i 86 pacjentów z rakiem mięszo nerki. Grupę kontrolną stanowiło 751 osób w wieku $45 \div 89$ lat. U osób z rozpoznanymi zmianami rakowymi, które, jak ustalono, w wywiadzie, przyjmowały preparaty zawierające fenacetynę przez $13 \div 27$ lat, łączne pobranie fenacetyny wynosiło $21 \div 27$ kg. W grupie kontrolnej (bez zmian rakowych) spożycie fenacetyny było mniejsze, ok. 14 kg przez 16 lat. Martwica brodawek nerkowych zwiększała prawdopodobieństwo powstania raka miedniczek 7-krotnie. Przyjmowanie znacznych ilości preparatów z fenacetyną zwiększało ryzyko 3,5-krotnie. Analizowane łącznie zmiany martwicze w miedniczkach i przyjmowanie preparatów z fenacetyną zwiększały ryzyko powstawania raka miedniczek 20-krotnie. Przyjmowanie preparatów z fenacetyną zwiększa 2-krotnie ryzyko powstawania raka mięszo nerki (Mc Credie i in., 1986).

Z badań przeprowadzonych w Australii w latach 1977-1982 wynika, że przyjęcie przez cały okres życia $0,1 \text{ kg} \div 10 \text{ kg}$ leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka moczowodów u mężczyzn. Wzrost ryzyka wystąpienia raka miedniczek nerkowych stwierdzono u osób, które przyjęły powyżej 10 kg leków przeciwbólowych. Grupę badaną stanowiło 36 mężczyzn z rakiem moczowodów i 29 z rakiem miedniczek nerkowych. Grupę kontrolną stanowiło 307 mężczyzn (Mc Credie, Stewart, Ford, 1983; Mc Credie, Stewart, 1988).

Wśród 1084 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w Holandii 18 (tj. 1,7%) przyjmowało preparaty przeciwbólne zawierające fenacetynę. Grupę kontrolną stanowiło 1094 pacjentów, w tej grupie również byli pacjenci, którzy przyjmowali leki z fenacetyną (16 osób, 1,5%). U pacjentów kontrolnych nie stwierdzono raka pęcherza moczowego. Gdy z kontrolnej grupy pacjentów wyodrębniono osoby, które przyjęły 2 kg lub więcej fenacetyny, to wówczas okazało się, że wśród pacjentów z rakiem pęcherza było więcej osób przyjmujących duże ilości fenacetyny (względny współczynnik ryzyka 4), (IARC, 1987).

Piper i in. (1986) prowadzili badania nad występowaniem raka pęcherza moczowego u kobiet w wieku $20 \div 49$ lat w latach 1975-1980 w stanie Nowy Jork. Jako czynniki ryzyka analizowane były: palenie papierosów, picie kawy, narażenie zawodowe, picie napojów z dodatkiem sztucznych słodzików, leczenie jodem-131 i środki przeciwbólne zawierające fenacetynę. Ryzyko względne wystąpienia raka pęcherza moczowego (iloraz szans) wzrastało statystycznie znamienne w porównaniu z grupą kontrolną jedynie w grupach kobiet, które paliły papierosy (iloraz szans 2,4), były leczone preparatami jodu-131 (iloraz szans 3,7) i przyjmowały znaczne ilości leków zawierających fenacetynę (iloraz szans 6,5). Wśród leków przeciwbólowych było 38 preparatów zawierających fenacetynę lub paracetamol, były one przyjmowane co najmniej przez 1 rok przed opisywanymi badaniami.

Dubach i in. (1991) badali śmiertelność i zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego kobiet w zależności od przyjmowania fenacetyny i salicylanów. Grupę badaną stanowiły 623 kobiety, które w 1968 r. miały $30 \div 49$ lat. Obserwacje prowadzono do 1987 r. Spożycie fenacetyny i salicylanów oceniano na podstawie stężeń ich metabolitów w moczu. Względne ryzyko zgonów z powodu chorób nerek w grupie osób przyjmujących fenacetynę wzrastało od wartości 1,0 (dla grupy kontrolnej) do 16,0, z powodu raka wzrastało do wartości 1,9, a z powodu chorób sercowo-naczyniowych – do wartości 2,9.

Podobne wyniki, wskazujące na związek między leczeniem środkami przeciwbólowymi a zmianami rakowymi układu moczowego, uzyskali inni autorzy (Dubach, Rosner, Pfister, 1983; Mc Credie i in., 1982; Steffens, Nagel, 1988).

Do niedawna panowało przekonanie, że nefropatie wywołane środkami przeciwbólowymi obserwuje się szczególnie u osób, które preferują przyjmowanie mieszanin fenacetyny z innymi lekami, np. kofeiną i/lub kodeiną. Obecnie, opinie prezentowane przez grono kom-

petentnych badaczy zagadnienia wskazują, że podobny obraz zmian w nerkach obserwuje się również u pacjentów, którzy fenacetyny nigdy nie zażywali. Nefropatie stwierdzano również u osób nadużywających preparatów: kwasu salicylowego – paracetamolu, kwasu salicylowego – pirazolowego, paracetamolu – pirazolowego (*De Broe i in.*, 1996).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości dawek i stężeń letalnych dla 4'-etoksyacetanilidu podano w tabeli 1. Dawki dla myszy, szczurów, królików, świnek morskich i chomików wahają się w granicach 540 ÷ 3600 mg/kg m.c., zależnie od drogi podania; po podaniu pyłu 4'-etoksyacetanilidu myszom drogą inhalacyjną LC₅₀ wynosiło 33,9 mg/l (*Vishrievskaye*, 1969).

Tabela 1.

Wartości dawek letalnych 4'-etoksyacetanilidu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierzęcia	Droga podania	Rodzaj dawki (stężenia)	Dawka (stężenie) mg/kg m.c.; (mg/l)	Piśmiennictwo
Szczur	pokarmowa	LD ₅₀	1650	Merck Index, 1983
Szczur	pokarmowa	LD ₅₀	3600	RTECS, 1999
Szczur	dootrzewnowo	LD ₅₀	634	RTECS, 1999
Mysz	pokarmowa	LD ₅₀	866	RTECS, 1999
Mysz	pokarmowa	LD ₅₀	950	<i>Hachiya i in.</i> , 1989
Mysz	pokarmowa	LD ₅₀	2300	<i>Vishrievskaye</i> , 1969
Mysz	pokarmowa	LD ₅₀	2150	<i>Hachiya i in.</i> , 1989
Mysz	inhalacyjnie	LC ₅₀	33,9	<i>Vishrievskaye</i> , 1969
Mysz	dootrzewnowo	LD ₅₀	540	RTECS, 1999
Mysz	pokarmowa	LD ₅₀	1250	<i>Hachiya i in.</i> , 1989
Mysz	dootrzewnowa	LD ₅₀	2000	<i>Vishrievskaye</i> , 1969
Mysz	podskórną	LD ₅₀	1625	RTECS, 1999
Królik	pokarmowa	LD ₅₀	2500	RTECS, 1999
Królik	podskórną	LD ₅₀	1000	RTECS, 1999
Świnka morska	pokarmowa	LD ₅₀	1870	RTECS, 1999
Świnka morska	pokarmowa	LD ₅₀	2600	IARC, 1987
Chomik	pokarmowa	LD ₅₀	1690	RTECS, 1999

Zarówno fenacetyna jak i jej metabolity (*p*-fenetydyna i *N*-hydroksyfenetydyna) powodują wzrost poziomów methemoglobiny oraz zmiany w szpiku kostnym. Te ostatnie stwierdzono po podaniu dawek znacznie większych niż dawki wywołujące methemoglobinemię.

Tworzenie methemoglobiny po jednorazowym, dootrzewnowym podaniu fenacetyny i jej metabolitów (*p*-fenetydyny i *N*-hydroksyfenetydyny) badano na samcach szczurów Sprague-Dawley. Fenacetynę podano w dawkach 50, 118 i 200 mg/kg m.c., *p*-fenetydynę w dawkach 72, 142, 285 i 570 mg/kg m. c. oraz *N*-hydroksyfenetydynę w dawkach 13, 21 i 44 mg/kg m.c. We wszystkich trzech przypadkach stężenie methemoglobiny we krwi szczurów zależne było od dawki i czasu po podaniu badanego związku. Maksymalne stężenia methemoglobiny po podaniu fenacetyny stwierdzono w 2 ÷ 4 h po podaniu. Metabolity (*p*-fenetydyna i *N*-hydroksyfenetydyna) powodowały powstanie methemoglobiny o stężeniach dwukrotnie

wyższych niż po fenacetynie, maksymalne stężenia wystąpiły $0,5 \pm 2$ h po podaniu (Jensen, Jollow, 1991).

Zmiany w szpiku kostnym szczurów po podaniu drogą pokarmową fenacetyny w dawce 500 mg/kg m.c. badano na zwierzętach w wieku 8, 11 i 29 tygodni (Berger, 1986). Fenacetyna powodowała statystycznie istotne zmiany w grupach 8- i 11-tygodniowych zwierząt. Stwierdzono zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego (cellularity; komórkowość) i erytroidalnych komórek jądrzastych.

Fenacetyna podana dootrzewnowo lub drogą pokarmową myszom szczepów MS/Ae lub CD-1 w dawkach jednorazowych (150 ± 1200 mg/kg m.c.) powoduje wzrost liczby erytrocytów wielobarwnliwych z mikrojądrami w szpiku kostnym. Zmiany te stwierdzano częściej u zwierząt szczepu CD-1. Bez względu na drogę podania wzrost liczby erytrocytów wielobarwnliwych zależny był od dawki fenacetyny (Hachiya i in., 1989).

Poza zmianami we krwi i szpiku stwierdzono efekty nefrotoksyczne widoczne zwłaszcza po podaniu metabolitu *N*-hydroksyfenacetyny.

Szczurom, samcom podano jednorazowo (dożołądkowo lub dootrzewnowo) fenacetynę lub *N*-hydroksyfenacetynę w dawkach równych $1,0 \pm 2,1$ mmol/kg m.c., tj. 197 i 376 mg fenacetyny/kg m.c. oraz 195 i 410 mg *N*-hydroksyfenacetyny/kg m.c. W 24 h po podaniu w moczu szczurów oznaczano stężenie białka, azotu mocznikowego oraz aktywność *N*-acetylo-glukozoaminidazy (NAG) i fosfatazy alkalicznej. Oznaczone wskaźniki wzrastały statystycznie znamienne jedynie po podaniu *N*-hydroksyfenacetyny (Eyanagi i n., 1985).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Po narażeniu inhalacyjnym szczurów fenacetyną o stężeniu 190 mg/m^3 , 4 h na dobę przez 30 dni, obserwowano wydłużenie czasu snu barbituranowego, zmniejszenie liczby leukocytów i wydłużenie chronaksji mięśnia zginającego i prostującego w porównaniu z grupą kontrolną. Po narażeniu na znacznie niższe stężenie (5 mg/m^3 , 4 h dziennie przez 4 miesiące) zaobserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała zwierząt oraz obniżenie funkcji wydzielniczej i detoksykacyjnej wątroby (tab. 2). Autorzy nie podają kryterium oceny funkcji wątroby w tym doświadczeniu, prawdopodobnie podstawą było określenie czasu snu barbituranowego (Vishrievskaye, 1969).

Wpływ fenacetyny na wybrane elementy krwi obwodowej samców szczurów badano po podaniu drogą pokarmową w dawce 500 i 1000 mg/kg m.c. Związek ten podawano przez 5 dni w tygodniu, dawkę mniejszą przez 4 tygodnie, a dawkę większą przez 2 tygodnie. Stwierdzono zwiększenie liczby retikulocytów i objętości erytrocytów, natomiast liczba erytrocytów nie ulegała zmianie (Berger, 1986). W innym badaniu samcom szczurów podawano fenacetynę również w dawce 500 mg/kg m.c./dzień przez 5 dni w tygodniu, przez 4 tygodnie. Badanie przeprowadzono po 2 i 4 tygodniach. Stwierdzono zwiększenie liczby retikulocytów i zmniejszenie erytrocytów oraz występowanie ciałek Heinza. 2 tygodnie po zakończeniu narażenia liczba retikulocytów pozostawała ciągle podwyższona (Berger, 1986).

Po przedłużonym podawaniu fenacetyny w dawce 500 mg/kg m.c./dzień przez 16 miesięcy stwierdzono ponadto hiperplazję nabłonka dróg moczowych (patrz rozdz. „Działanie rakotwórcze”).

Tabela 2.

Skutki toksycznego działania 4'-etoksyacetanilidu (fenacetyny) po wielokrotnym podaniu szczurom

Dawka (steżenie)	Droga podania, czas trwania narażenia	Skutki	Piśmiennictwo
5 mg/m ³	inhalacyjne 4 h dziennie, 4 miesiące	zmniejszenie przyrostu masy ciała; obniżenie funkcji wydzielniczej i detoksykacyjnej wątroby	Vishrievskaye, 1969
190 ± 5,1 mg/m ³	inhalacyjnie 4 h dziennie, 30 dni	wydłużenie czasu snu barbituranowego; zmniejszenie liczby leukocytów w krwi obwodowej; wydłużenie chronaksji mięśnia zginającego i prostującego pod koniec czasu ekspozycji	Vishrievskaye, 1969
500 mg/kg/m.c. dzień	drogą pokarmową 5 dni w tygodniu, 4 tygodnie	zwiększenie objętości erytrocytów (MCV); zwiększenie liczby retikulocytów (RET); liczba erytrocytów nie ulegała zmianie	Berger, 1986
1000 mg/kg/m.c. dzień	drogą pokarmową 5 dni w tygodniu, 2 tygodnie	zwiększenie objętości erytrocytów (MCV); zwiększenie liczby retikulocytów (RET); liczba erytrocytów nie ulegała zmianie	Berger, 1986
500 mg/kg/m.c. dzień	dożołądkowo 5 dni w tygodniu, 4 tygodnie	zwiększenie liczby retikulocytów i zmniejszenie liczby erytrocytów oraz występowanie ciałek Heinza w 2. i 4. tygodniu doświadczenia. 2 tygodnie po zakończeniu podawania: wzrost liczby retikulocytów	Boelsterli i in., 1983

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne

Zdolność mutageną fenacetyny badano na szczepach TA 1535, TA 1537, TA 98 i TA 100 *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* K 12/343/113 i *Bacillus subtilis* TKJ 5211 w obecności i nieobecności frakcji mikrosomalnej wątroby szczurzej lub mysiej. Badany związek nie wykazywał działania mutagennego (IARC, 1987). Natomiast działanie mutagenne wykazywała *N*-hydroksyfenacetyna w badaniach na szczepach TA 100 i TA 98 *Salmonella typhimurium* w obecności frakcji S-9 wątroby szczura i chomika (IARC, 1987; Wirth i in., 1980).

Działanie rakotwórcze

Informacje dotyczące rakotwórczego działania fenacetyny na ludzi przedstawiono w rozdziale „Badania epidemiologiczne”.

Hiperplazję nabłonka dróg moczowych stwierdzono w eksperymentach przewlekłych po podaniu dużych dawek fenacetyny (DeBroe i in., 1996) przekraczających wartość LD₅₀. Ponadto podano w wątpliwość, czy stwierdzany rodzaj hiperplazji jest zmianą przedrakową. Doświadczenia wykonywano na szczurach i myszach.

Fenacetynę podawano w diecie lub drogą dożołądkową samicom szczurów w dawkach 500 mg/kg m.c. lub 5 · 1000 mg/kg m.c. i 15 · 500 mg/kg m.c. (tab. 3).

Tabela 3.

Skutki toksycznego działania na nerki 4'-etoksycetanilidu (fenacetyny) po wielokrotnym podaniu szczurom lub myszom

Gatunek zwierzęcia	Dawka (stężenie)	Droga podania, czas trwania narażenia	Śmiertelność	Skutki	Piśmiennictwo
Szczur, samice	500 mg/kg m.c. /dzień	dieta; 16 miesięcy	31 %	u 20 zwierząt (49 % zwierząt, które przeżyły) stwierdzono rozrost komórek nabłonka brodawek nerkowych, a u 5 – pęcherza moczowego; nie stwierdzono rozrostów komórek ani zmian nowotworowych w moczowodach i miedniczkach nerkowych	Kunze i in., 1983
	5 · 1000 mg/kg m.c. 15 · 500 mg/kg m.c.	dożołądkowo, w odstępach miesięcznych	35 %	u 17 zwierząt (44 % zwierząt, które przeżyły) stwierdzono rozrost komórek nabłonka brodawek nerkowych, a u 3 – pęcherza moczowego; nie stwierdzono zmian nowotworowych; w grupie kontrolnej rozrost komórek nabłonka u 23 % zwierząt	
Szczur, samice	500 mg/kg m.c. /dzień 3 · 1000 mg/kg m.c.	dieta, 2 lata, dodatkowo w 35., 59. i 83. h doświadczenia dożołądkowo, sondą 1000 mg/kg	47 ÷ 51 %	u 74-83 % zwierząt karmionych paszą z fenacetyną stwierdzono rozrost komórek nabłonka brodawek nerkowych, a 2-3 % – pęcherza moczowego; zmiany te obserwowano również u zwierząt, którym podawano fenacetynę dożołądkowo (49-52 %); w grupie kontrolnej rozrost komórek nabłonka u 10 % zwierząt	Kunze, Wöltjen, Albrecht, 1983
Mysz, samce, samice	2 % (3300 mg/kg m.c.)	dieta, 12 tygodni	50 % samce; 17 % samice	rozrost nabłonka miedniczek nerkowych obserwowano u 44 % samców i 59 % samic, nabłonka pęcherza moczowego odpowiednio u 67 % i 71 %; nekrozę brodawek nerkowych stwierdzono u 72 % samców i 59 % samic; wodonercze wystąpiło u 100 % zwierząt, bardziej nasilone było ono w prawej nerce	Murai i in., 1994
Mysz, samce, samice	0,6 % 1,25 % (1000 mg/kg m.c.) (2080 mg/kg m.c.)	dieta, 96 tygodni	15-20 % samce; 20 % samice	zmiany nowotworowe nerek stwierdzono u samców: dysplazję komórek nerkowych u 96 % zwierząt po dawce 1,25 %, i 56 % po dawce 0,6 %, brak tych zmian w grupie kontrolnej; gruczolaki odpowiednio u 67 % i 23 %, raka komórek nerkowych u 29 % i 2 %; przeżywalność w grupie kontrolnej zbliżona do grup doświadczalnych	Nakanishi i in., 1982

* Jeśli się założy, że masa myszy wynosi 30 g i codzienne spożycie paszy – 5 g/dobę/mysz, to przy 2-procentowej zawartości fenacetyny w paszy codzienne pobranie wynosi ok. 3300 mg/kg m.c. (Brylińska, Kwiatkowska, 1996).

W wyniku różnic w poziomach dawkowania rozpiętość pobrania fenacetyny była znaczna – po podawaniu dożołądkowym 12,5 g, a po podaniu fenacetyny w paszy – 240 g. Natomiast odsetek zwierząt ze zmianami rozrostowymi w obydwu grupach był zbliżony. Przy obydwu drogach podania śmiertelność zwierząt wynosiła 31% i 35%, w grupie kontrolnej – 0%. Rozrost komórek nabłonka (hiperplazja) brodawek nerkowych stwierdzono u 49% zwierząt karmionych paszą z fenacetyną i u 44% zwierząt, którym fenacetynę podawano drogą pokarmową. W grupie kontrolnej hiperplazję obserwowano u 23% zwierząt (Kunze i in., 1983). W kolejnym doświadczeniu przedłużono czas ekspozycji do 24 miesięcy. Fenacetynę podawano w diecie (500 mg/kg m.c./dzień) i dodatkowo sondą, dożołądkowo w 35., 59. i 83. h eksperymentu. Pobranie fenacetyny wynosiło ok. 360 g/kg m.c. Śmiertelność zwierząt wynosiła ok. 50% (kontrolnych – 0%). Rozrost komórek nabłonka brodawek nerkowych stwierdzono u 74-83% zwierząt karmionych paszą z fenacetyną i 49-52% zwierząt, którym fenacetynę podawano dożołądkowo. W grupie kontrolnej zmiany te stwierdzono u 10% zwierząt (Kunze, Wöltjen, Albrecht, 1983).

W opinii autorów prac zmiany obserwowane u szczurów nie są jednak zmianami przednowotworowymi. Wykazany w badaniach rozrost nabłonka może powstać również po podaniu związków nierakotwórczych, np. chlorku sodu, a nawet spontanicznie u starszych zwierząt kontrolnych (Kunze, Wöltjen, Albrecht, 1983, Kunze i in., 1983). W związku z tym autorzy sugerują, że fenacetyny nie można uważać za związek rakotwórczy.

Dwóm grupom szczurów, 50 samcom i 50 samicom, podawano paszę o zawartości fenacetyny 1,25% i 2,5%, przez 18 miesięcy, a następnie karmiono je zwykłą paszą przez 6 miesięcy. Wśród zwierząt, które przeżyły 24 miesiące lub padły w czasie narażenia, nowotwory stwierdzono u 26/27 samców i 21/27 samic karmionych paszą o stężeniu fenacetyny 2,5% oraz u 20/22 samców i 19/25 samic karmionych paszą o niższym stężeniu fenacetyny. W grupie kontrolnej stwierdzono nowotwory u 1/19 samców i 6/25 samic. W grupie zwierząt karmionych paszą o wyższym stężeniu fenacetyny stwierdzono złośliwe nowotwory układu moczowego u 13/27 samców i 4/27 samic, a po narażeniu na niższe stężenie fenacetyny liczba nowotworów była mniejsza: u 1/22 samców i 0/25 samic (IARC, 1987). Łagodne i złośliwe nowotwory znaleziono również w jamie nosowej szczurów. Należy odnotować, że stosowanie paszy o zawartości fenacetyny 1,25% i 2,5% oznacza, że pobranie dobowe tego związku jest rzędu wartości LD_{50} *

Myszom, samcom i samicom szczepu NON/Shi, podawano fenacetynę w diecie (2%)** przez 12 tygodni. Rozrost nabłonka miedniczek nerkowych stwierdzono u 44% samców i 59% samic, rozrost nabłonka pęcherza moczowego odpowiednio u 67% i 71%. Martwice brodawek nerkowych stwierdzono u 72% samców i 59% samic. Wodonercze wystąpiło u 100% zwierząt, przy czym bardziej było nasilone w prawej nerce. Nie podano, jakie zmiany obserwowano u zwierząt kontrolnych (Murai i in., 1994). Interpretacja wyników jest utrudniona, ponieważ autorzy pracy podają informację że pobranie fenacetyny wynosiło ok. 2,5 mg/kg m.c./dzień, co jest ewidentną pomyłką obliczeniową.

W drugiej części doświadczenia podawano fenacetynę również w paszy (2%) przez 8 tygodni, a po 3-tygodniowej przerwie jeszcze przez 4 tygodnie. Po zakończonym narażeniu na fenacetynę myszy dostawały w wodzie do picia przez 4 tygodnie *N*-butylo-*N*-(4-hydroksybutylo)nitrozoaminę (BBN). Badania histopatologiczne tkanek przeprowadzono 13 tygo-

* Jeżeli masa szczura = 200 g i codzienne spożycie paszy = 15 g na szczura, to przy 2,5-procentowej zawartości fenacetyny w paszy codzienne pobranie wynosi 1875 mg/kg.

** Jeżeli masa myszy = 30 g i codzienne spożycie paszy = 5 g/dobę/mysz, to przy 2-procentowej zawartości fenacetyny w paszy codzienne pobranie wynosi ok. 3300 mg/kg (Brylińska, Kwiatkowska, 1996).

dni po zakończeniu narażenia na BBN. U 50% samców i 10% samic stwierdzono raka miedniczek nerkowych, raka moczowodów odpowiednio u 10% i 30% i raka pęcherza moczowego odpowiednio u 10% i 20% (Murai i in., 1994).

Zmiany nowotworowe stwierdzone u myszy B6C3F1, którym przez 96 tygodni podawano fenacetynę w paszy – 0,6 i 1,25%. U samców stwierdzono następujące zmiany nowotworowe nerek: dysplazję u 96% zwierząt po dawce 1,25% i u 56% po dawce 0,6%, gruczolaki, odpowiednio, u 67 i 23%, raka komórek nerkowych u 29 i 2%. Zmian takich nie zano- towano u zwierząt kontrolnych. U samic stwierdzono tylko u jednej myszy (po dawce 1,25%) raka komórek nerkowych (Nakanishi i in., 1982).

W 1987 r. IARC potwierdził zaklasyfikowanie fenacetyny do grupy 2A, do której za- liczane są czynniki prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka (IARC, 1980, 1987).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Fenacetyna wchłania się dobrze i szybko w przewodzie pokarmowym. Po podaniu ochotni- kom fenacetyny w dawce 650 mg maksymalne stężenie w surowicy stwierdzano po 30 min i wynosiło średnio 2,2 mg/l. Maksymalne stężenie acetaminofenu (główny metabolit fenace- tyny) występowało po 90 min i wynosiło średnio 7,1 mg/l. Po przyjęciu doustnym fenacetyny w dawce 1800 mg maksymalne stężenie zarówno fenacetyny jak i acetaminofenu obserwo- wano po ok. 2 h (Baselt, 1978).

Po podaniu 36 ochotnikom fenacetyny w dawce 900 mg maksymalne stężenie tego le- ku w surowicy stwierdzono po 1 h od podania i wynosiło średnio 2,0 mg/l. Maksymalne stę- żenie acetaminofenu występowało po 2-3 h i wynosiło średnio ok. 6,3 mg/l. Biologiczny okres półtrwania, $T_{1/2}$, dla fenacetyny osiągał wartość 0,9 h, a dla acetaminofenu 2,6 h (Xiao Dong i in., 1998).

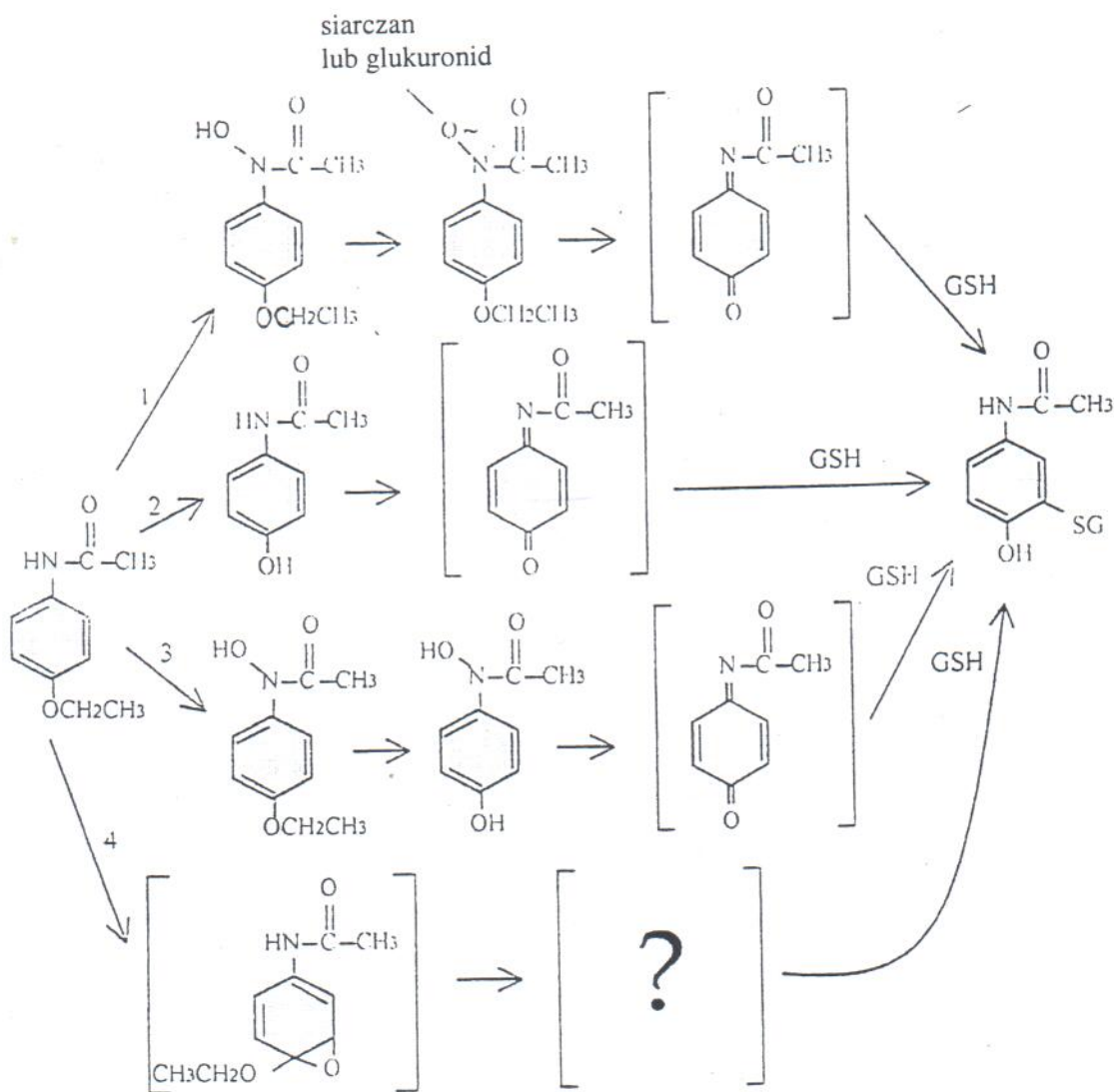
Biodostępność fenacetyny, przy podaniu doustnym, może zależeć zarówno od wielko- ści dawki, jak i formy preparatu (HSDB, 1999).

Rozmieszczanie w organizmie

Na temat rozmieszczenia fenacetyny w organizmie istnieją sprzeczne informacje. Z analizy materiału pobranego w czasie biopsji nerek wynika, że w rdzeniu nerek stężenie fenacetyny jest znacznie wyższe niż w korze (Jakubski, 1979). Natomiast z nowszych źródeł wynika, że stężenia fenacetyny w surowicy, rdzeniu i korze nerek są tego samego rzędu (Haddad, Win- chester, 1983).

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm fenacetyny może przebiegać różnymi drogami (rys. 1). Główne szlaki przemian fenacetyny to: 1) *N*-hydroksylacja, co prowadzi do powstania *N*-hydroksyfenacetyny; 2) *O*-deetylacja do acetaminofenu; 3) *N*-hydroksylacja i *O*-deetylacja, co prowadzi do po- wstania *N*-hydroksyacetaminofenu; 4) epoksydacja w pozycji 3 i 4, powstają wtedy alkilo- i arylopo pochodne. Powstające metabolity mogą ulegać sprzęganiu z kwasami glukuronowym lub siarkowym i glutationem (Hinson, 1983).



Rys. 1. Metabolizm fenacetyny (Hinson, 1983); „?” – metabolity o nieznannej budowie powstające na drodze alkilacji lub arylicacji

Z badań przeprowadzonych na ochotnikach (10 mg fenacetyny/kg m.c.) wynika, że głównym szlakiem przemian fenacetyny jest *O*-deetylowanie prowadzące do powstania acetaminofenu (70-80% podanej dawki), *N*-hydroksyfenacetyna powstaje w niewielkich ilościach ok. 0,5% podanej dawki. Fenetydyna i *N*-hydroksyfenetydyna stanowią u człowieka 1-10% podanej dawki fenacetyny (Veronese i in., 1985).

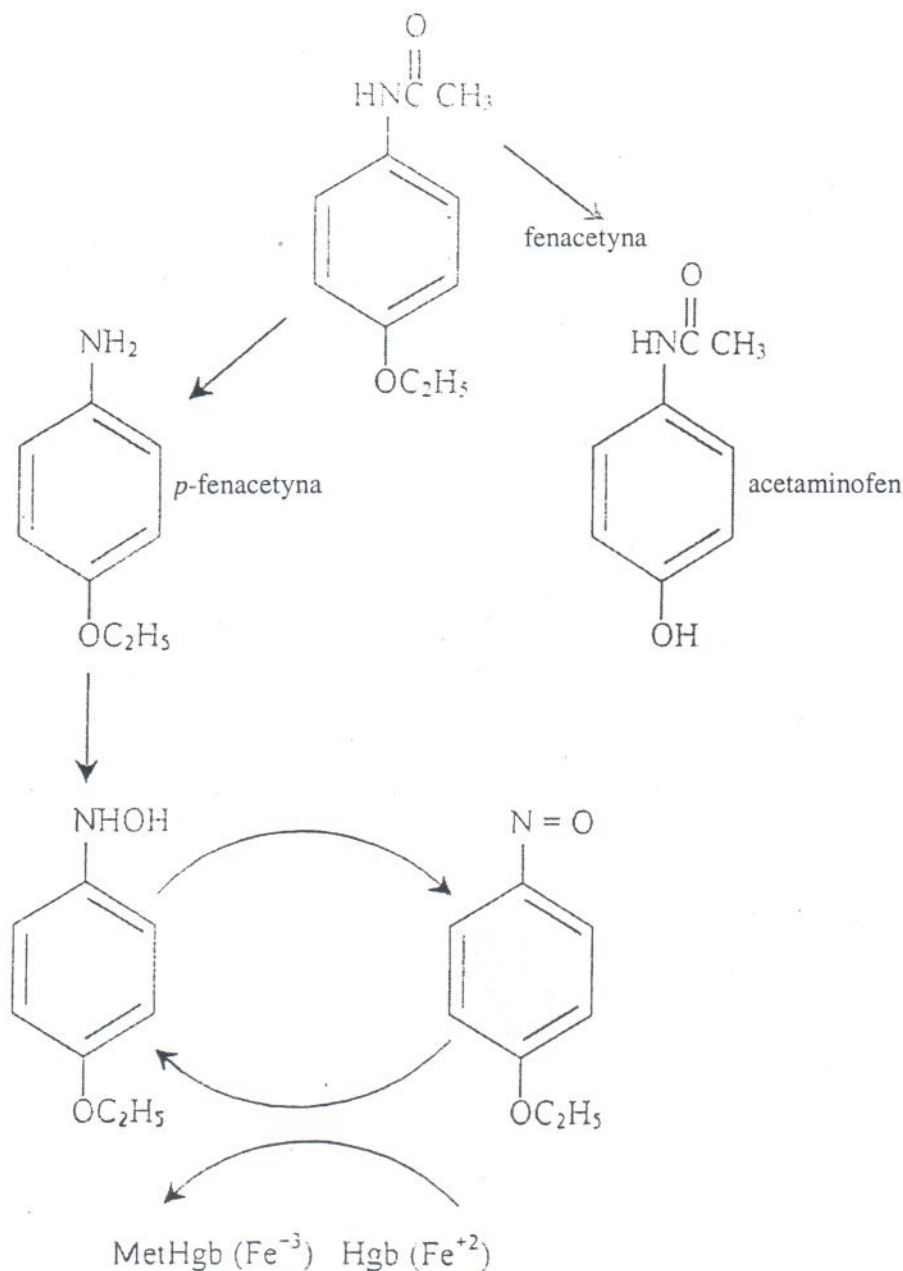
Fenacetyna i *N*-hydroksyfenetydyna (nie zaznaczone na rys. 1, patrz rys. 2) stanowią klucz dla wyjaśnienia związku metabolizmu fenacetyny z jej methemoglobinotwórczym działaniem.

Dwóm osobom podano [¹⁴C] fenacetynę w dawce 8,3 mg/kg m.c. (500 mg/osobę). W ciągu 24 h wydaliło się z moczem 74 i 70% podanej dawki w postaci *N*-acetylo-*p*-aminofenolu, 67% tego metabolitu wydaliło się w postaci sprzężonej, a tylko 3% w postaci wolnej. W moczu stwierdzono również niewielkie ilości niezmiennionej fenacetyny, 2-hydroksyfenacetyny i 3[(5-acetamido-2-hydroksyfenylo)tio]alaniny. W innym badaniu, w moczu 3 ochotników po przyjęciu doustnym 2 g fenacetyny stwierdzono dodatkowo *S*-(1-acetamido-4-hydroksyfenylo)cysteinę. Stanowiła ona ok. 2% podanej dawki (IARC, 1987).

Po podaniu ochotnikom jednej dawki fenacetyny (420 mg) nie wykrywano *N*-hydroksyfenacetyny w moczu, ale po dawkach fenacetyny 1,8 g/dzień, w ciągu 4 dni, *N*-hydroksyfenacetyna stanowiła w ciągu 24 h ok. 0,8% podanej dawki, a w ciągu 96 h – ok. 0,7% (IARC, 1987).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Wzrost stężenia methemoglobiny we krwi zwierząt doświadczalnych jest wprost proporcjonalny do zastosowanych dawek (Jensen, Jollow, 1991). Przyjmuje się, że za powstawanie methemoglobiny odpowiedzialne są metabolity fenacetyny: *p*-fenetydyna i *N*-hydroksy-fenetydyna (rys. 2). Za tą sugestią przemawia również fakt, że oba te metabolity podane szczurom powodują znacznie wyraźniejszy wzrost stężeń methemoglobiny niż sama fenacetyna (Jensen, Jollow, 1991). Fenacetyna może być również odpowiedzialna za powstawanie anemii hemolitycznej; z badań na szczurach wynika, że dzieje się tak na skutek bezpośredniego oddziaływania fenacetyny i jej metabolitów na układ krwiotwórczy (Kachel i in., 1992) lub erytrocyty (Jensen, Jollow, 1991).



Rys. 2. Uproszczony schemat metabolizmu fenacetyny prowadzący do powstawania acetaminofenu i *p*-fenetydyny (Haddad, Winchester, 1983)

Występowanie methemoglobinemii u ludzi zależy od intensywności metabolizmu fenacetyny. Na podstawie badań ochotników stwierdzono, że u osób gorzej metabolizujących fenacetynę występuje zarówno wyższy poziom w osoczu jak i większa całkowita zawartość methemoglobiny po jednorazowej dawce 1 g leku. Innym czynnikiem, który może predysponować do wystąpienia objawów toksycznych po podaniu fenacetyny, jest genetycznie uwarunkowany niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (*Kachel i in.*, 1992).

Przez analogię do aspiryny, nefrotoksyczność leków przeciwbólowych prawdopodobnie wiąże się z hamowaniem syntezy prostaglandyn w obrębie nerki. Wynikający stąd rozwój skurczu naczyń w mięszu nerkowym powoduje zmniejszenie przepływu krwi i zwolnienie usuwania substancji cytotoksycznych (*Haddad, Winchester*, 1983; *Przewodnik ...*, 1995).

Dodatkowym czynnikiem cytotoksycznym są również: wyczerpywanie puli tkankowego glutationu i tworzenie połączeń kowalencyjnych pomiędzy aktywnymi metabolitami leku i białkami komórek lub organelli komórkowych (*Haddad, Winchester*, 1983).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Fenacetyna jest lekiem często przyjmowanym w mieszaninie z innymi lekami. Po podaniu fenacetyny łącznie z aspiryną, kofeiną i kodeiną nie stwierdzano zmian w wydalaniu głównego metabolitu (acetaminofenu), natomiast odnotowano wzrost ilości wydalonej hydroksyfenetydyny (HSDB, 1999). Gdy osoby przyjmujące fenacetynę intensywnie paliły tytoń, to obserwowano działanie synergistyczne obu tych czynników, stwierdzono wzrost ryzyka powstawania raka miedniczek nerkowych (*Mc Credie, Stewart, Ford*, 1983).

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Informacje o zależności efektu toksycznego u zwierząt od poziomu narażenia zostały zamieszczone w rozdziale „Działanie toksyczne na zwierzęta”.

Z prac *Mc Credie i in.* (1982, 1983) wynika, że wielkość ryzyka wystąpienia raka miedniczek nerkowych u ludzi zależy od ilości przyjętej fenacetyny. Umiarkowane pobranie tego leku (0,1 ÷ 4,9 kg) podwaja ryzyko wystąpienia raka, które jest statystycznie nieznienne, a przyjęcie dużej ilości (5 kg i więcej) powoduje wzrost tego ryzyka 6 ÷ 16-krotnie (*Mc Credie, Stewart, Ford*, 1983).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY

Istniejące wartości NDS

Według bazy danych RTECS (1999) wartość pułapową NDSP (STEL) dla 4'-etoksyacetanilidu ustalono jedynie w Rosji; wynosi ona 0,5 mg/m³.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Wartość NDS zaproponowano na podstawie informacji epidemiologicznych opublikowanych przez *Mc Credie i in.* (1982, 1983), sprowadzających się do stwierdzenia, że skumulowane pobranie fenacetyny, wynoszące 5 kg na człowieka, jest granicą, powyżej której występowanie zmian w nerce można udowodnić w sposób znamieny. Poszukiwana wartość NDS wy-

wodziłaby się tutaj z obliczenia stężenia fenacetyny w powietrzu, które przez 40 lat pracy spowodowałoby wchłonięcie skumulowanej ilości – 5 kg.

Można zatem sformułować następujące równanie:

$$X [\text{mg}/\text{m}^3] = \frac{5 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3 / \text{dzień} \cdot 240 \text{ dni} \cdot 40 \text{ lat}} = \frac{5\,000\,000}{96\,000} = 52 \text{ mg}/\text{m}^3$$

10 m³ – ilość wdychanego powietrza przez człowieka w ciągu zmiany roboczej

240 – liczba dni roboczych w roku

40 – lata pracy

1 – retencja w płucach (przyjęto, że retencja jest całkowita).

Do obliczenia wartości NDS zastosowano współczynniki bezpieczeństwa:

A = 2, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi

B = 1, różnice międzygatunkowe i droga podania

C = 1, przejście z badań krótkoterminowych do przewlekłych

D = 3, w przypadku stosowania LOAEL zamiast NOAEL

E = 2, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny eksperta o kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

$$\text{NDS} = \frac{52 \text{ mg}/\text{m}^3}{2 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 3 \cdot 2} = 4,3 \text{ mg}/\text{m}^3$$

Autorzy opracowania proponują przyjęcie wartości NDS dla pyłów fenacetyny równej 5 mg/m³.

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

dr med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI

Instytut Medycyny Pracy

90-950 Łódź

ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na nerki i wątrobę. Morfologia krwi, badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy, badania czynnościowe wątroby.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na nerki i wątrobę. Morfologia krwi, badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy, badanie czynnościowe wątroby.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na nerki i wątrobę. Morfologia krwi, badanie ogólne moczu, kreatynina w surowicy, badanie czynnościowe wątroby.

U w a g a

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

Narządy (układy) krytyczne

Nerki i wątroba.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, torbielowatość nerek, przewlekłe choroby wątroby.

U w a g a

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

PIŚMIENNICTWO

- Baselt R.C.* (1978) Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Vol. 1. Centrally-acting drugs. Biomedical Publications, Canton Connecticut, 45-47.
- Berger J.* (1990) Bone marrow and spleen morphology following haemolytic anaemia in adult laboratory rats of various age groups. *Folia Haematol.* 117, 1-5.
- Berger J.* (1986) Relationship between erythrocyte volume and count after experimental induction of anaemia in laboratory rats. *Folia Haematol.* 113, 526-531.
- Boelsterli U.A.* i in. (1983) Toxicological screening models: during – induced oxidative hemolysis. *Toxicol. Letters* 15, 153-158.
- Bogdanik T.* (1988) Toksykologia kliniczna. PZWL, Warszawa.
- Brylińska J., Kwiatkowska J.* (1996) Zwierzęta laboratoryjne. Metody hodowli i doświadczeń. UNIVERSITAS, Kraków.
- De Broe M.E.* i in. (1996) Analgesic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 11, 2407-2408.
- Dubach U.C., Rosner B., Pfister E.* (1983) Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin. Renal morbidity and mortality (1968-1979). *N. Engl. J. Med.* 308, 357-362.
- Dubach U.C., Rosner B., Stürmer T.* (1991) An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N. Engl. J. Med.* 324, 155-160.
- Eyanagi R.* i in. (1985) Metabolism and nephrotoxicity of phenacetin and sulfanilamide. *J. Pharmacobio. Dyn.* 8, 95-105.

- Hachiya N. i in. (1989) Micronucleus induction in mouse bone marrow by phenacetin administered intraperitoneally or orally. *Mut. Res.* 223, 365-368.
- Haddad L.M., Winchester J.F. (1983) Clinical management of poisoning and drug overdose. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Hinson J.A. (1983) Reactive metabolites of phenacetin and acetaminophen: A review. *Environm. Hlth. Persp.* 49, 71-79.
- HSDB (1999) Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. Bethesda, Maryland, USA.
- IARC (1980) Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Pharmaceutical Drugs. Phenacetin IARC, Lyon Vol. 24, 135-161.
- IARC (1987) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An-Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Phenacetin Suppl. 7, 310-312.
- Jakubski B. (1979) Lek i nerki. *Wiad. Lek.* 32, 1691-1695.
- Jensen C.B., Jollow D.J. (1991) The role of N-hydroxyphenetidine in phenoacetin – induced hemolytic anemia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 111, 1-12.
- Kachel E., Krawczyk-Kuliś M., Hołowiecki J. (1992) Niedokrwistość hemolityczna wywołana nadużywaniem leków przeciwbólowych. *Wiad. Lek.* 45, 52-54.
- Kunze E., Wöltjen H.-H., Albrecht H. (1983) Absence of a complete carcinogenic effect of phenacetin on the quiescent and proliferating urothelium stimulated by partial cystectomy. *Urol. Int.* 38, 95-103.
- Kunze E. i in. (1983) Animal experiments regarding a possible carcinogenic effect of phenacetin on the resting and proliferating urothelium stimulated by cyclophosphamide. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 105, 38-47.
- Mc Credie M. i in. (1982) Analgesics and cancer of the renal pelvis in New South Wales. *Cancer* 49, 2617-2625.
- Mc Credie M. i in. (1986) Phenacetin and papillary necrosis: independent risk factors for renal pelvic cancer. *Kidney Int.* 30, 81-84.
- Mc Credie M., Stewart J.H., Ford J.M. (1983) Analgesics and tobacco as risk factors for cancer of the ureter and renal pelvis. *J. Urol.* 130, 28-30.
- Mc Credie M., Stewart J.H. (1988) Does Paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis? *Nephron* 49, 296-300.
- Merck Index (1983) An encyclopedia of chemicals drugs and biologicals. Tenth Ed. Merck and CO., Inc. Rahway N.J. USA, 7064.
- Murai T. i in. (1994) Effect of phenacetin pretreatment on renal pelvic carcinogenesis by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in NON/Shi mice of both sexes. *Teratog. Carcinog. Mut.* 14, 193-201.
- Nakanishi K. i in. (1982) Carcinogenicity of phenacetin: long-term feeding study in B6C3F1 mice. *Int. J. Cancer* 29, 439-444.
- Piper J.M., Matanoski G.M., Tonascia J. (1986) Bladder cancer in young women. *Am. J. Epidemiol.* 123, 1033-42.
- Przewodnik Farmakoterapii (1995) Nr 1, 50-56.
- RTECS (1999) Registry of Toxic Effect of Chemical Substances. National Institutes of Occupational Safety and Health. Cincinnati, Ohio, USA.
- Steffens J., Nagel R. (1988) Tumours of the renal pelvis and ureter. Observations in 170 patients. *Brit. J. Urol.* 61, 277-283.

Vanherweghem J.-L., Even-Adin D. (1982) Epidemiology of analgesic nephropathy in Belgium. Clin. Nephrol. 17, 129-133.

Veronese M.E i in. (1985) Formation of reactive metabolites of phenacetin in humans and rats. Xenobiotica 15, 929-940.

Vishrievskaye S.S. (1969) Toxicologic assessment of dust in the antipyretic production. Gigiena i sanitaria 34 (10), 36-39.

Wirth P.J. i in. (1980) Mechanism of N-hydroxyacetylarylamine mutagenicity in the Salmonella Test System: metabolic activation of N-hydroxyphenacetin by liver and kidney fractions from rat, mouse, hamster and man. Mol. Pharmacol. 18, 117-127.

Xiao Dong S. i in. (1998) Effect of active and passive cigarette smoking on CYP1A2-mediated phenacetin disposition in Chinese subjects. Therap. Drug Monit. 20, 371-375.

JERZY K. PIOTROWSKI, JADWIGA SZYMAŃSKA

4'-Etoxyacetanilide

Abstract

4'-Etoxyacetanilide (phenacetin) is a colorless crystalline substance, of slightly bitter taste. It may be obtained by several methods i.e. as a product of reduction of *p*-nitrophenol or acetylation of phenetidine. Due to its pharmacological properties it is used first of all as an analgesic and antipyretic. The data on the toxicity of phenacetin in humans refer to acute and chronic intoxications. The acute intoxications are characterized by skin eruptions, methemoglobinemia, hemolytic anemia, headache and dizziness, necrosis of renal papilla. Consumption of phenacetin in high doses (at least 1 g/day) for a longer time period (more than 1 year), cumulative dose being in excess of 1 kg, results in a renal insufficiency. From the epidemiological studies it follows that nephropathies caused by analgesics represent 1-20% of all nephropathies. The changes in the kidneys (e.g. necrosis of renal pelvis) may result in cancer. Tumorous changes were also found in the urinary bladder. A view exists that the use of phenacetine, especially in large quantities (e.g. above 5 kg) increases the cancer risk of the urinary tract of humans. IARC classified phenacetin into group 2A, substances likely to be carcinogenic for humans.

Phenacetin and its metabolites (*p*-phenetidine and *N*-hydroxyphenetidine) given to animals in single doses elevate the level of methemoglobin and cause changes in the bone marrow. The latter were found after doses much higher than those causing methemoglobinemia. Beyond the changes in the blood and bone marrow, also nephrotoxic effects were found.

After inhalatory exposure of rats at concentration 190 mg/m³ (4 h, 30 days) and 5 mg/m³ (4 h, 4 months) a slow down was found of the increment of body mass and a decrease of the excretory function as well as hepatic detoxication potential. Application of phenacetin to rats through 2-4 weeks caused an increase of reticulocytes. At prolonged application to rats in a dose of 500 mg/kg/day through 16 months a hyperplasia was found of the epithelium of urinary tract. Application of phenacetin in the diet (0.6; 1.2 and 2.0%) to mice resulted in necrosis of the epithelium of renal papilla. In a 96-week experiment a dysplasia was found in almost all animals at a concentration of phenacetin in the diet of 1.2%.

The MAC-STEL value was proposed basing on the clinical – epidemiological data in humans. The starting point for calculations was the cumulative dose of phenacetin (5 kg) at which an increased frequency of renal cancer was apparent. Using uncertainty coefficients the product of which was set at 12, the MAC-STEL value for phenacetin dust was set at 5 mg/m³.