

prof. dr hab. JERZY K. PIOTROWSKI
mgr MAŁGORZATA
SKRZYPIŃSKA-GAWRYŚLAK
Zakład Chemii Toksykologicznej
Akademia Medyczna w Łodzi
90-151 Łódź
ul. Muszyńska 1

Strychnina

Dokumentacja proponowanych wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego^{*)}

NDS: 0,1 mg/m³
NDSch: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 21 – 23.11.1994
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 15.02.1996

Strychnina jest nielotnym, krystalicznym ciałem stałym o bardzo gorzkim smaku i słabej rozpuszczalności w wodzie. Większą rozpuszczalność w wodzie mają sole strychniny. Strychnina jest alkaloidem otrzymywanym z różnych gatunków roślin rodzaju *Strychnos*. Jest stosowana (nie we wszystkich państwach) jako rodentycyd; była także stosowana w medycynie i weterynarii jako lek. Nie ma danych dotyczących produkcji, stosowania i narażenia na strychninę w Polsce.

Zatrucia ostre u ludzi zdarzają się po przypadkowym lub rozmyślnym (np. w celach samobójczych) pobraniu preparatów zawierających strychninę. Obecnie coraz częściej zdarzają się zatrucia strychniną używaną do fałszowania narkotyków (głównie kokainy) sprzedawanych przez ulicznych handlarzy. Objawy zatrucia pochodzą z ośrodkowego układu nerwowego, na który strychnina działa pobudzająco. Wywołuje drgawki kliniczno-toniczne, które mają charakter napadowy, a zgon może nastąpić na skutek porażenia ośrodka oddechowego. Zmiany neurologiczne utrzymują się przez długi czas po zatruciu. Minimalna doustna dawka letalna dla człowieka oscyluje wokół 1mg/kg. Nie ma danych o zatruciach przewlekłych, istnieją natomiast dane na temat skutków ubocznych przy przedłużonym, terapeutycznym stosowaniu strychniny. Minimalna terapeutyczna dawka jednorazowa wynosi 0,5 mg, minimalna dobową – 2 mg, a największa dawka dobową – 20 mg. Nie przeprowadza się badań epidemiologicznych ludzi narażonych na strychninę.

Dawki letalne strychniny dla różnych gatunków zwierząt mieszczą się w granicach 02 ÷ 44 mg/kg, zależnie od gatunku i drogi podania. Istnieje jedno doniesienie na temat jednomiesięcznej powtarzanej ekspozycji zwierząt na strychninę. Jedynym skutkiem naraże-

^{*)} Wartości normatywu obowiązujące zgodnie z rozporządzeniem ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 17 czerwca 1998 r. (Dz.U. 1998, nr 79, poz. 513).

nia na działanie strychniny o stężeniu $2,5 \pm 10$ mg/kg, który udało się znaleźć w piśmiennictwie, był zgon zwierząt występujący z częstością zależną od dawki i płci zwierząt. Nie ma danych o zatruciach przewlekłych u zwierząt, a także o działaniu rakotwórczym związku.

Istnieją doniesienia na temat działania mutagennego strychniny i jej wpływu na rozrodczość.

Strychnina ulega łatwo wchłanianiu i szybkiemu rozmieszczeniu w tkankach. U ludzi wchłanianie z przewodu pokarmowego $T_{1/2}$ przebiega w ciągu ok. 15 min, a przy mniejszych dawkach (zanik z krwi jest procesem I rzędu) – ok. 10 godz. Około 20% strychniny wydala się z moczem w postaci niezmienionej, natomiast ok. 80% dawki ulega biotransformacji do pochodnych hydroksylowych, epoksydu lub N-tlenku. Biotransformacja jest procesem mikrosomalnym; indukcja tego układu zmniejsza, a jego inhibicja zwiększa toksyczność strychniny.

Podstawowym efektem toksycznym strychniny jest wywoływanie napadów drgawkowych; działanie jest spowodowane blokowaniem hamowania postynaptycznego, którego mediatorem jest glicyna. Inne skutki jej toksycznego działania, jak kwasica metaboliczna są również związane ze skurczem mięśni w fazie drgawek.

Istniejące informacje o zależności efektu od poziomu narażenia pozwalają na określenie w przybliżeniu minimalnej dawki terapeutycznej u ludzi, którą można przyjąć za wartość LOEL dla ekspozycji podostrej, natomiast w odniesieniu do zwierząt doświadczalnych można zaproponować FEL drogą doustną w eksperymencie podostrym

Na podstawie danych o minimalnych dawkach terapeutycznych i podostrym eksperymencie na zwierzętach zaproponowano wartość NDS wynoszącą $0,10$ mg/m³, natomiast uznano, że brak jest podstaw do ustalenia wartości NDSh.

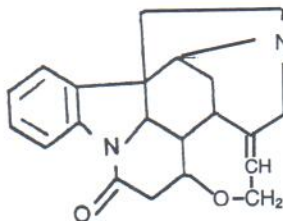
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji:

wzór sumaryczny



wzór strukturalny



nazwa chemiczna CAS

strychnidin-10-one

numer CAS

57-24-9

synonimy i nazwy handlowe:

Strychnina, Estricnina, Certox, Dolco mouse cereal, Kwikkil, Mole death, Mouse-nots, Mouse-rid, Mouse-tox, Pied piper mouse seed, Ro-dex, Sanaseed, stricnina, strichnin, strychnos (53) Boomer-rid, Gopher bait, Gopher-gitter, Harerid, Nux vomica, RCRA wase No P108, strychnine (52).

W handlowych preparatach oprócz strychniny stosuje się też jej sole, głównie siarczan strychniny (nr CAS 60-41-3) i azotan strychniny (nr CAS 66-32-0).

Właściwości fizykochemiczne:

masa cząsteczkowa	334,4
wygląd i smak	półprzezroczyste, bezbarwne kryształy lub biały krystaliczny proszek o bardzo gorzkim smaku
próg smaku	1 : 130 000 (3)
temperatura topnienia	268-290 °C (3)
temperatura wrzenia	270 °C przy 5 mmHg (3)
gęstość właściwa d_4^{20}	1,36 (3)
prężność par	0 kPa w 20 °C (31)
rozpuszczalność w wodzie:	
strychnina	160 mg/dm ³ w 25 °C (3)
azotan strychniny	23,8 g/dm ³ (3)
siarczan strychniny	28,5 g/dm ³ (3).

Strychnina i azotan strychniny rozpuszczają się w etanolu i chloroformie, siarczan strychniny jest słabo rozpuszczalny w chloroformie, a wszystkie związki są praktycznie nierozpuszczalne w eterze (3). Podczas ogrzewania lub spalania strychnina rozkłada się i wydziela toksyczne tlenki azotu (53).

Zastosowanie, narażenie zawodowe

Strychnina jest alkaloidem otrzymywanym z różnych gatunków roślin rodzaju *Strychnos*. Najwięcej strychniny zawierają nasiona drzewa *Strychnos nux vomica* (kulczyba) rosnącego w Indiach oraz *Strychnos ignati* (kulczyba filipińska), krzewu rosnącego na Filipinach. Z nasion tych roślin strychnina jest ekstrahowana benzenem w obecności wodorotlenku wapniowego (31).

Strychnina i jej sole są stosowane głównie jako rodentycydy, także jako trucie na większe dzikie zwierzęta a w medycynie i weterynarii jako lek (1, 15).

Dane dotyczące wielkości produkcji czy stosowania strychniny są fragmentaryczne. W połowie lat 60. sprowadzono do USA ok. 5,4 ton strychniny (39): zużycie w Kalifornii w 1984 r. wynosiło 0,8 t (31). W wielu państwach stosowanie strychniny jako rodentycydu jest zakazane, np. Wielka Brytania (40), Nowa Zelandia (12) lub bardzo ograniczone, np. USA (31). Nie ma danych dotyczących produkcji i zastosowania strychniny w Polsce.

Do lat 70. strychnina była w Polsce też powszechnie stosowana jako lek, np. azotan strychniny do iniekcji (17), preparat Asconerin (50); obecnie jest wycofana z użycia, nawet w Farmakopei Polskiej V brak hasła: strychnina (18).

Narażenie zawodowe obejmuje wszystkie sytuacje dotyczące ekstrakcji, produkcji, konfekcjonowania i stosowania (pestycydy) środków zawierających strychninę (31). Ze względu na ograniczone zastosowanie strychniny liczba osób narażonych zawodowo na strychninę maleje: w USA w latach 1972-1974 szacowano liczbę narażonych zawodowo osób na 1164, a w latach 1981-1983 już tylko 511 (31). Nie ma danych na temat liczby osób narażonych na strychninę w Polsce.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre

Zatrucia ostre u ludzi zdarzają się po przypadkowym lub rozmyślnym (np. w celach samobójczych) pobraniu preparatów zawierających strychninę, stosowanych jako rodentycydy lub jako leki (8, 13, 51, 29, 37, 38, 55). Obecnie coraz częściej zdarzają się zatrucia

strychniną używaną do fałszowania narkotyków (głównie kokainy) sprzedawanych przez ulicznych handlarzy (7, 31).

Objawy zatrucia strychniną mogą pojawić się już po kilku minutach od zażycia trucizny (66), zwykle jednak występują po 15 + 30 min po pobraniu (21, 10, 41, 66). Początkowo obserwuje się niepokój psychoruchowy, zaostrenie doznań zmysłowych, silne wzmożenie odruchów ścięgnistych oraz sztywność mięśni twarzy i kończyn. Pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego narasta tak silnie, że nawet słabe bodźce (np. wzrokowe czy słuchowe) mogą wywołać napady gwałtownych drgawek trwających kilka minut. Drgawki mają początkowo charakter kloniczny, lecz szybko przechodzą w drgawki toniczne. W czasie drgawek tonicznych zatruty przyjmuje charakterystyczną pozycję zależną od skurczu mięśni prostowników grzbietu (*opisthotonus*). Ręce są przyciągnięte do klatki piersiowej i zgięte wskutek skurczu silniej rozwiniętych mięśni przywodzących i zginających, nogi są wyprężone, ponieważ mięśnie zginające są w nich równie silne jak mięśnie prostujące. Na twarzy zatrutego pojawia się charakterystyczny grymas (*risus sardonius*), będący wynikiem skurczu mięśni mimicznych twarzy, występuje też szczękoscisk. Gałki oczne są nieruchome a źrenice rozszerzone. Świadomość w czasie napadu drgawek jest zachowana. Pojawia się sinica, będąca następstwem upośledzenia czynności oddechowej (czasem nawet zatrzymanie oddechu), na skutek skurczu mięśni oddechowych. Pomiedzy napadami mięśnie są rozluźnione, powraca normalna czynność oddechowa i zatruty niekiedy zasypia. Wrażliwość na bodźce zmysłowe po napadzie jest nieco obniżona, okres ten trwa 10 + 15 min, po czym powraca znów nadpobudliwość i najdrobniejszy bodziec może wywołać nowy napad drgawek. Napady mają coraz gwałtowniejszy przebieg, czas ich trwania się wydłuża a przerwy skracają się między kolejnymi napadami. Zatruty rzadko przeżywa więcej niż 5 napadów drgawkowych. Czasem już przy pierwszym napadzie następuje zgon wskutek porażenia ośrodka oddechowego (63, 11, 56).

Następstwami zatrucia strychniną a zwłaszcza gwałtownych skurczów mięśni mogą być zaburzenia czynności serca (7, 8, 29, 66), niedotlenienie (8, 12, 13), miopatia mięśni prążkowanych połączona z uwalnianiem mioglobiny z włókienek mięśniowych (rhabdomyolysis), (7, 13, 66), która może prowadzić do ostrego uszkodzenia nerek (kanalików nerkowych), (7, 66). Ponadto obserwuje się kwasicę metaboliczną (7, 8, 13, 51, 66), głównie mleczanową (7, 51, 66), zaburzenia w gospodarce wodno-elektrolitowej (40) oraz hipertermię (7, 13, 66).

Obserwowano też zaburzenia neurologiczne dające zmiany w obrazie EEG (4, 13, 29) prawdopodobnie spowodowane niedotlenieniem mózgu (13). Zmiany neurologiczne utrzymują się przez długi czas po zatruciu, np. zmiany w EEG obserwowano jeszcze po 7 miesiącach od zatrucia (4), natomiast zaburzenia pamięci (zwłaszcza krótkookresowej) stwierdzono jeszcze w 18 miesięcy po zatruciu (13).

Badania patologiczne po śmierci z powodu zatrucia strychniną ujawniły mikroskopijne krwotoki oraz minimalne zmiany zwyrodnieniowe neuronów w rdzeniu kręgowym (8); w innym przypadku stwierdzono rozlaną ostrą martwicę kory mózgowej, martwicę neuronów wzgórza, zmniejszenie liczby komórek Purkiniego, a w niższych jądrach oliwkowych mózgu – ogniskowe ubytki neuronów z przerostami mikroglejowymi (29).

Minimalną doustną dawką letalną dla człowieka jest dawka rzędu 1 mg/kg. Różne źródła podają najczęściej wartości od 30 do 100 mg strychniny na człowieka jako doustną dawkę letalną (1, 10, 11, 29, 51, 53, 66); przy podaniu parenteralnym dawka taka jest o ok. 1/3 mniejsza (63, 21). Należy jednak wziąć pod uwagę, że już dawka rzędu 10 mg może wy-

wołać napad drgawkowy, który z kolei może spowodować zgon (11, 56). Niektóre źródła podają, że zgony zdarzały się po dawkach strychniny zaledwie od 5 do 10 mg (7, 41), chociaż z drugiej strony, przy intensywnej pomocy medycznej, niektórzy pacjenci przeżywali nawet gramowe dawki strychniny (7, 55).

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe

W dostępnej literaturze nie znaleziono objawów zatruc przewlekłych u ludzi narażonych na strychninę w warunkach przemysłowych. Przedstawione poniżej rozważania dotyczą terapeutycznego stosowania strychniny u ludzi.

Strychnina wzmacnia, przez pobudzenie interneuronów rdzenia kręgowego, presyjne odruchy naczyniowe i tonizuje układ krążenia. Pośrednio pobudza również ośrodek naczynioruchowy w rdzeniu przedłużonym (16).

Strychnina była stosowana do lat 70. m.in. jako środek tonizujący układ nerwowy i mięśniowy w stanach wyczerpania, jako lek w zaburzeniach słuchu i wzroku, środek tonizujący osłabioną czynność narządów zbudowanych z mięśni gładkich oraz jako tzw. lek gorzki, wzmagający wydzielanie soku żołądkowego (11, 56). Obecnie strychninę stosuje się jedynie eksperymentalnie w leczeniu nieketonowej hiperglicemii u dzieci (20, 23, 41) oraz w przypadkach bezdechu śpiączkowego (sleep apnoea), (2).

Ponieważ leczenie strychniną było leczeniem przedłużonym, istotne wydają się dwa aspekty takiej terapii:

- stosowane dawki
- obserwowane skutki uboczne.

Informacje o stosowanych dawkach zebrano w tab. 1. Najmniejsze stosowane dawki wynoszą od 0,5 mg (17, 51) do 2 mg (40), natomiast największe mogą dochodzić aż do 20 mg (doustna dawka dobową), (17). Jeszcze większe dawki strychniny, dochodzące do 50 mg dziennie (jednorazowo po 10 mg), podawano w leczeniu alkoholowego *delirium tremens* (49). Niektóre źródła podają informację, że dawki zwiększa się w miarę leczenia (16, 41).

Tabela 1

Dawki terapeutyczne strychniny (azotan strychniny)

Droga podania	Ogólnie, mg	Dawka jednorazowa, mg	Dawka dobową, mg	Piśmiennictwo
Doustnie: średnia maksymalna		1 + 3 10	3 + 5 20	17
Podskórnice: średnia maksymalna		0,5 + 2 2	2 + 4 10	
Nie podano maksymalnej		5	10	56
Podskórnice: średnia maksymalna		0,5 + 3 5		11
Nie podano: średnia maksymalna		2 5	6 10	26
Nie podano	2 + 8			40
Nie podano	0,5 + 1			51
Doustnie: średnia maksymalna		1 + 2 6	18	6
Podskórnice: średnia maksymalna		1 + 2 4	12	
Nie podano	2 + 8			10

Skutkami ubocznymi przedłużonej terapii strychniną może być znużenie i ból głowy, światłowstręt i bóle mięśniowe oraz usztywnienie stawów (45). Leczenie strychniną może też doprowadzić do nadmiernej utraty wody i sodu przez skórę w wyniku podrażnienia mózgowego ośrodka wydzielania potu (36).

Obecnie uważa się, że stosowanie strychniny nie ma znaczenia terapeutycznego i może być przyczyną zatruc śmiertelnych, np. działanie stymulujące na ośrodek oddechowy i sercowo-naczyniowy strychnina wykazuje tylko w dawkach mogących wywołać drgawki (powyżej 6 mg), (60, 26, 41). Najczęściej przyjmuje się 10 mg jako dawkę wywołującą napad drgawkowy (11, 56), lecz istnieją również informacje, że dawka taka może spowodować bezpośrednie zagrożenie życia (7, 41).

Informacje o toksyczności strychniny w odniesieniu do skutków powtarzanej ekspozycji wydają się być sprzeczne wśród farmakologów, co mogą wyrazić następujące dwa poglądy:

- lek łatwo kumuluje się, a podawany codziennie, nawet w nietoksycznych dawkach, może spowodować objawy zatrucia, wskutek nagromadzenia się w ustroju (56)

- szybkość rozkładu (metabolizmu) jest tak duża, że w ciągu doby, w rozbiciu na mniejsze porcje można podać w przybliżeniu podwójną dawkę śmiertelną, bez zauważalnych objawów toksycznych czy skutków kumulacji (61).

Należy dodać, że w leczeniu hiperglicynemii u dzieci (terapia trwa długo, rzędu ok. 2 lat) podaje się dawki, które w przeliczeniu na masę ciała są rzędu 1 mg/kg, co normalnie oznaczałoby pozostawanie w strefie dawek śmiertelnych. Brak doniesień o zatruciach śmiertelnych w tej terapii wiąże się prawdopodobnie z faktem, że glicyna i strychnina oddziałują na siebie antagonistycznie i przy nienormalnie wysokim stężeniu glicyna znosi efekt toksyczny strychniny (16, 41, 54).

Badania epidemiologiczne

Brak jest badań epidemiologicznych ludzi narażonych na strychninę.

Podsumowując działanie strychniny u ludzi należy podkreślić fakt, że jedyne dostępne dane dotyczą ostrego (zatrucia) i podostrego (terapia) skutku jej działania, polegającego na pobudzeniu ośrodkowego układu nerwowego. Nie wyklucza się jednak, że przy wieloletnim narażeniu nawet na małe stężenia strychniny mogą pojawić się zmiany innego typu.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i podostra

Dawki letalne strychniny dla różnych gatunków zwierząt zebrano w tab. 2. Wynika z niej, że najbardziej wrażliwymi gatunkami na działanie strychniny są pies, kot i królik, dla których dawki letalne zarówno dożołądkowe, jak i parenteralne wynoszą poniżej 1 mg/kg. Gatunkami najmniej wrażliwymi są świnka morska i szczur, dla których dawki dożołądkowe są w zakresie od kilku do kilkudziesięciu mg/kg. U gatunków tych występuje też największe zróżnicowanie dawek letalnych w zależności od drogi podania – dawki parenteralne są o rząd wielkości mniejsze niż dawki dożołądkowe. Szczury wykazują również różnice w zależności od płci – samice są w przybliżeniu dwukrotnie bardziej wrażliwe na strychninę niż samce (35, 54).

Obraz ostrego zatrucia strychniną u zwierząt jest taki sam jak u ludzi. Pierwszym objawem zatrucia jest niepokój, drżenie mięśni i sztywność karku, a następnie może wystąpić gwałtowny atak drgawek z charakterystycznym ułożeniem ciała (*opisthotonus*). Drgawki występują z coraz większym nasileniem, a ich liczba i czas od zatrucia do śmierci zwierzęcia zależy od dawki strychniny (64, 9). Śmierć zwykle jest spowodowana niedotlenieniem mózgu w wyniku długotrwałego skurczu mięśni oddechowych (64).

Tabela 2

Dawki letalne strychniny dla różnych gatunków zwierząt

Gatunek	Droga podania dawki, mg/kg					Pismiennictwo
	dożołądkowa	dootrzewnowa	podskórna	dożylna	domięśniowa	
Szczur	16 LD ₅₀	1,1 LD ₅₀	1,2 LD ₅₀	0,96 LD ₅₀		53
	5 LD ₅₀	1,4 ÷ 2,30 ♂ LD ₅₀		1,1 LD ₅₀	4,0 LDL ₀	25
	2,4 LD ₅₀	0,9 ÷ 1,4 ♀ LD ₅₀	3,5 ÷ 4,0 ♂ LD ₅₀	0,58 LD ₅₀	1,4 LD ₅₀	52 35
Mysz	2,0 LD ₅₀	0,98 LD ₅₀	0,47 LD ₅₀	0,41 LD ₅₀	0,63 LD ₅₀	52 25
Świnka morska	44 LD		0,5 ÷ 1,25 LDL ₀			33 53
Królik	0,6 LDL ₀		0,4 LDL ₀	0,4 LD ₅₀		53
Kot	0,6 ÷ 30 LD		0,4 ÷ 1,0 LD	0,2 ÷ 0,5 LD		25
	0,5 LD ₅₀		0,75 LDL ₀	0,33 LDL ₀		53
Pies	0,75 LD			0,3 ÷ 0,35 LD		25
	0,5 LD ₅₀		0,35 LDL ₀	0,8 LD ₃₀		53
Gołąb	0,3 ÷ 1,2 LD		0,35 ÷ 0,4 LD	0,2 ÷ 0,3 LD		25
	8,5 ÷ 11 LD		1,0 ÷ 1,5 LD			25
Kurczak	21 LD ₅₀					52
	30 LDL ₀		3,0 LDL ₀			53

W literaturze spotkano tylko jedno doniesienie na temat powtarzanej ekspozycji zwierząt na strychninę. Szczurom szczepu Sprague-Dawley/SIV 50 obu płci podawano sondą dożołądkowo chlorowodurek strychniny w maksymalnych tolerowanych dawkach przez okres 28 dni – był to więc eksperyment podostry. Stosowano dawki dla samców 5 i 10 mg/kg, a dla samic 2,5 mg/kg. W grupach eksponowanych i kontrolnych (po 12 zwierząt każda) notowano spożycie wody i paszy. Przed rozpoczęciem ekspozycji i w różnych dniach jej trwania wykonywano badania EKG i obserwowano zachowanie się zwierząt na walcu obrotowym oraz badano obraz krwi, a następnie przeprowadzono badania oftalmoskopowe oczu (przed doświadczeniem i w ostatnim dniu ekspozycji). W ostatnim tygodniu ekspozycji prowadzono zbiórkę moczu, w którym oznaczano ciężar właściwy, pH, białko, glukozę, ciała ketonowe, bilirubinę, urobilinogen oraz badano osad. Po zakończeniu doświadczenia w surowicy krwi oznaczano aktywność aminotransferaz (ALAT, AspAT), fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej i gammaglutamylotransferazy, poziom bilirubiny, sodu, potasu, wapnia, chlorków, cholesterolu, mocznika, kreatyniny, glukozy, całkowitych lipidów, triglicerydów i białka. Wykonano także badania histopatologiczne nadnerczy, aorty, szpiku kostnego, mózgu, jelita ślepego, okrężnicy, oczu, przełyku, serca, nerek, wątroby, węzłów chłonnych (szyjnych i kregkowych), gruczołów mlecznych, mięśni, nerwu wzrokowego, skóry, jelita cienkiego, rdzenia kręgowego, zwojów kręgowych, śledziony, żołądka, jąder, grasicy, gruczołów tarczowych, języka, tchawicy i macicy. Wyniki wymienionych wyżej badań behawioralnych, elektrofizjologicznych i biochemicznych nie wykazały żadnych różnic w porównaniu z grupami kontrolnymi, także badania histopatologiczne wykluczyły jakiekolwiek zmiany narządowe. Jedyne obserwowane zmiany występowały w 10 do 20 min po podaniu strychniny; zwierzęta wykazywały wzmożone napięcie mięśniowe lub lekkie drżenia, które ustępowały w ciągu 1 godz. Zdarzały się także zgony zwierząt, zwłaszcza w grupie samców otrzymujących większą dawkę (10 mg/kg). Po jednym samcu padło po 3., 8., 10., 21. i 27. dawce. W pozostałych grupach eksponowanych padło po 1 zwierzęciu w grupie. Śmierć następowała w czasie od 30 min do 6 godz. po podaniu dawki i była poprzedzona typowymi objawami ostrego zatrucia strychniną z tonicznym skurczem mięśni i zatrzymaniem oddechu. Autopsja w tych przypadkach wykazała obrzęk płuc (54).

W dostępnym piśmiennictwie nie spotkano się z opisem narażenia zwierząt doświadczalnych na strychninę drogą inhalacyjną.

Toksyczność przewlekła

W literaturze nie znaleziono danych dotyczących przewlekłych zatrueć strychniną u zwierząt laboratoryjnych.

DZIAŁANIE RAKOTWÓRCZE, MUTAGENNE, EMBRIOTOKSYCZNE I TERATOGENNE, WPLYW NA ROZRODCZOŚĆ

Działanie rakotwórcze u zwierząt

Nie ma danych dotyczących rakotwórczego działania strychniny u zwierząt.

Działanie rakotwórcze u ludzi

Ze względu na brak danych dotyczących działania rakotwórczego u ludzi i zwierząt strychnina nie może być klasyfikowana jako związek kancerogeny; nie występuje też na listach związków kancerogennych czy potencjalnie kancerogennych IARC.

Działanie mutagenne

Wydaje się, że strychnina jest silnym czynnikiem wywołującym rekombinacje genowe u *Salmonelli typhimurium*. Stwierdzono, zależny od dawki strychniny, wzrost częstości występowania duplikacji genowych u *Salmonelli*, wykrywanych przy użyciu mutantów prototroficznych względem tryptofanu (mutacja pierwotna), (30).

Ze względu na brak dostępu do oryginalnego źródła przytoczona wyżej informacja jest niekompletna.

Działanie embriotoksyczne i teratogenne, wpływ na rozrodczość

W dostępnej literaturze jest tylko krótka wzmianka, że stwierdzono doświadczalnie wpływ strychniny na rozrodczość po domięśniowym podaniu strychniny szczurom piątego dnia ciąży. Minimalna dawka wywołująca skutek wyniosła 500 µg/kg (53), lecz jakiego skutku dane te dotyczyły nie udało się odnaleźć*.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Strychnina bardzo łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego (7, 39, 25), z tkanki podskórnej i mięśniowej (61) oraz przez błony śluzowe nosa (7). Może też wchłaniać się w postaci aerozoli w drogach oddechowych (2). Objawy zatrucia występują zwykle po ok. 15 + 30 min, choć obserwowano je już po 5 min (śluzówka nosa), (66) lub dopiero po 1 godz. po podaniu *per os* (21).

Dane uzyskane przez Sgaragli (55) wskazują na wydajność (rzędu 90%), natomiast Heiser i wsp. (29) przy założeniu 100% wchłaniania wyznaczyli stałą absorpcji z przewodu pokarmowego $k_a = 2,68/h$ ($T_{1/2a} = 15,5$ min), (29). W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących wydajności wchłaniania w drogach oddechowych.

Rozmieszczenie

Wchłonięta do krwiobiegu strychnina w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (65) i jest szybko rozmieszczana w tkankach. Szacuje się, że w ciągu 5 min 50% strychniny jest przenoszona do tkanek (40).

Pośmiertne stężenia strychniny w tkankach ludzkich wynoszą (47):

- krew: 0 + 61 µg/g (średnia 25; 5 przypadków)
- mózg: 0,47; 4,2; 5 µg/g (3 przypadki)
- nerki: 0,07 + 90 µg/g (średnia 36; 6 przypadków)
- wątroba: 0 + 209 µg/g (średnia 95,5; 8 przypadków)
- rdzeń kręgowy: 0,1; 1,8; 1,9 µg/g (3 przypadki)
- mocz: 1; 2,5; 7,7 µg/g (3 przypadki).

Heiser i wsp. dla przypadku ostrego zatrucia strychniną (4,8 g) wyznaczyli pozorną objętość dystrybucji, która wynosi 13 l/kg, co wskazuje na szeroką dystrybucję w tkankach i/lub wiązanie tkankowe. Jednocześnie wynika z tego, że w stanie równowagi tylko niewielka ilość strychniny (rzędu 0,5%) pozostaje we krwi (29).

* Dosłowny cytat brzmi (53): *ims-rat* TDL₀: 500 µg/kg (5D preg): REP.

Kinetyka zaniku strychniny z krwi wydaje się być zależna od dawki. W razie bardzo dużej dawki strychniny (4,8 g) stężenie we krwi wynosiło od 3,8 mg/l w 30 min po pobraniu trucizny do 0,2 mg/l po 35 godz. Zanik strychniny we krwi odpowiadał kinetyce Michaelisa-Menten; obliczone stałe kinetyczne wynosiły $V_{\max} = 3,71$ mg/kg/h i $K_M = 1,46$ mg/l (29). Poniżej stężeń wyznaczonych przez K_M należy się spodziewać zaniku zgodnego z liniową kinetyką I rzędu. Rzeczywiście, we wcześniejszych badaniach *Edmundsa* i wsp. z analizy 19 próbek krwi pobranych od pacjenta w czasie 4 ÷ 53 godz. po zatruciu (stężenia od 1,6 do 0,06 mg/l) wynika, że zanik jest I rzędu ze stałą szybkości 0,07/h, co wskazuje na półokres $T_{1/2} = 10$ godz (13).

Metabolizm i wydalanie

Z obserwacji u ludzi wynika, że do 20% podanej dawki strychniny wydala się z moczem w postaci niezmienionej. Wydaje się, że procentowa ilość strychniny wydalona przez nerki obniża się ze wzrostem dawki. We wczesnej pracy *Weissa* i *Hatchera* wykazano, że w przypadku dawki terapeutycznej (4 mg) strychnina pojawiła się w moczu w kilka minut po podaniu i 16% wydzieliło się z moczem w ciągu 6 godz. W przypadku większej dawki (13 ÷ 15 mg) tylko 5% strychniny wydzieliło się w postaci niezmienionej z moczem (65). W znacznie późniejszej pracy *Sgaragli* stwierdzono, że po zatruciu bardzo dużą dawką (700 mg) poniżej 1% dawki wydzieliło się z moczem w czasie od 2 do 24 godz. po zatruciu (55).

Egloff ocenił, że dzieci z nieketonową hiperglicynemią leczone dużymi dawkami strychniny wydają 1 ÷ 13,6% dawki dziennej z moczem [14].

Obecność strychniny w moczu stwierdza się czasem jeszcze w kilka dni po zatruciu, np. 3. dnia po dawce 190 mg (24), stąd przyjmuje się, że całkowite wydalenie następuje zwykle po 4 ÷ 5 dniach; należy się więc liczyć z możliwością kumulacji strychniny w organizmie (11). Inne źródła również ostrzegają, że strychnina podawana codziennie, nawet w nietoksycznych dawkach może spowodować objawy zatrucia (56, 40).

U zwierząt, podobnie jak u ludzi, tylko niewielki procent (1 ÷ 6%) dawki strychniny wydala się z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 7 dni (27, 46). Wydalanie z kałem niezmienionej strychniny w ilości 3% dawki stwierdzono tylko u szczurów (46).

Przedstawione wyżej dane dowodzą, że ponad 80% dawki strychniny ulega metabolizmowi. Podanie szczurom (H-3)-strychniny wykazało, że 86% podanej dawki uległo wydaleniu w ciągu 7 dni w postaci metabolitów, z czego 24% podanej dawki wydzieliło się z moczem a 62% dawki z kałem (46). Strychnina z kałem wydala się w postaci połączeń z kwasami żółciowymi (62).

Strychnina jest metabolizowana przez enzymy mikrosomalne wątroby, cytochrom P-450 (43, 59) i być może przez monooksygenazę zawierającą FAD (43). Maksymalna aktywność metaboliczna wymaga obecności NADPH, tlenu i dużego stężenia substratu (2). Indukcja enzymów mikrosomalnych obniża siłę działania toksycznego strychniny proporcjonalnie do wzrostu szybkości metabolizmu *in vivo* (6, 28), natomiast inhibicja enzymów przez SKF-525A powoduje wzrost toksyczności strychniny u szczurów (6).

Różnice w aktywności enzymów mikrosomalnych mogą tłumaczyć międzygatunkowe różnice toksyczności strychniny dla zwierząt. Badania prowadzone *in vitro* przez *Tanimoto* i wsp. wykazały największą szybkość metabolizmu strychniny u świnek morskich, następnie u szczurów i psów, a najmniejszą u myszy i królików. Z wyjątkiem psów, stwierdzono odwrotną proporcjonalność między szybkością metabolizmu strychniny a dożołądkową dawką letalną dla tych gatunków (57). Większa aktywność enzymów mikrosomalnych u samców niż u samic szczura tłumaczy większą toksyczność strychniny dla samic w porównaniu z samcami (6, 35).

Badając metabolizm strychniny *in vivo* u szczurów, grupa badaczy japońskich wyizolowała z moczu i zidentyfikowała 6 metabolitów. Były to: strychniny N-tlenek, 21alfa, 22alfa-dihydroksy-22-hydrostrychnina, 21alfa,22beta-dihydroksy-22-hydrostrychnina, 2-hydroksystrychnina, 16-hydroksystrychnina i jako główny metabolit strychniny 21,22-epoksyd (46). Ci sami badacze prowadzili też badania *in vitro* z frakcjami mikrosomalnymi wątroby szczura, królika, myszy, świnki morskiej i psa. Oprócz metabolitów zidentyfikowano dodatkowo 22-okostrychninę, 11,12-dehydrostrychninę i 22-hydroksystrychninę. Stwierdzono także istnienie różnic międzygatunkowych w metabolizmie strychniny: głównym metabolitem *in vitro* u szczurów i myszy była 16-hydroksystrychnina, u świnek morskich i królików – 2-hydroksystrychnina, a u psów – strychniny N-tlenek (43, 57, 58). Toksyczność tych głównych metabolitów jest mniejsza niż toksyczność samej strychniny (5) i dlatego wydaje się, że metabolizm strychniny przebiega w kierunku detoksykacji, biorąc jednak pod uwagę całkowitą wydajność metabolizmu strychniny *in vitro* oraz ilości zidentyfikowanych metabolitów należy podkreślić, że ciągle około 85% metabolitów pozostaje nieznana (43).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Strychnina wywołuje pobudzenie ośrodkowego układu oddechowego układu nerwowego, a głównie pobudzenie łuku odruchowego w rdzeniu kręgowym, w wyniku czego zarówno odruchy proste, jak i bardziej złożone przebiegają szybciej. Efekt ten jednak nie jest wynikiem bezpośredniego pobudzenia synaptycznego, lecz podwyższenia poziomu pobudzenia neuronów przez selektywne blokowanie hamowania. Impulsy nerwowe są normalnie ograniczone do odpowiednich dróg przez czynniki hamujące. Kiedy hamowanie jest zablokowane przez strychninę, aktywność neuronów jest podwyższona i jakiegokolwiek bodźce czuciowe wywołują wzmożone skutki odruchowe. Po przekroczeniu dawki leczniczej strychnina działa jak silny konwulsant, co wynika z bardzo silnego pobudzenia łuku odruchowego – bodźce czuciowe są przewodzone bardzo szybko z komórki czuciowej na komórki rogów przednich rdzenia kręgowego, odruch jest błyskawiczny i silnie wzmocniony. Zniesione zostaje hamowanie międzysegmentalne i międzyantagonistyczne, a pobudzenie powstałe w jednym segmencie powoduje długotrwały skurcz wszystkich mięśni. Ponieważ strychnina znosi hamowanie między antagonistycznymi grupami mięśni obraz napadu drgawkowego wynika z działania najsilniejszych grup mięśni w danym stawie (63, 22).

Działanie drgawkowe strychniny jest spowodowane wpływem, jaki wywiera na hamowanie postsynaptyczne, którego mediatorem jest glicyna. Glicyna jest głównym transmitters hamującym w neuronach ruchowych i interneuronach rdzenia kręgowego, a strychnina działa jako selektywny, kompetycyjny antagonist w blokowaniu hamującego działania glicyny we wszystkich receptorach glicynowych (także na wyższych piętrach ośrodkowego układu nerwowego), (22).

Wtórnymi komplikacjami klinicznymi, wynikającymi z długotrwałego skurczu mięśni, jest kwasica metaboliczna, hypertermia, rozpad mięśni prążkowanych (rhabdomyolysis) z uwolnieniem mioglobiny, która z kolei może spowodować ostre uszkodzenie nerek (41, 66).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W łącznym działaniu strychniny z innymi związkami chemicznymi należy rozważyć dwa rodzaje możliwych interakcji typu:

- toksykokinetycznego, w których punktem wyjścia jest założenie, że aktywność biologiczna strychniny jest zależna od jej stężenia w postaci niezmienionej

– toksykodynamicznego, w których łączne podanie dwóch leków działających na ten sam receptor może modyfikować skutek biologiczny.

Ponieważ biotransformacja strychniny jest uzależniona od enzymów mikrosomalnych związanych z cytochromem P-450, czynniki indukujące ten układ (np. fenobarbital czy inne leki i prawdopodobnie etanol) osłabiają działanie biologiczne (6, 34), natomiast inhibitory tego układu (np. SKF-525A, n-oktyloamina) zwiększają toksyczność strychniny (2).

Informacje o interakcjach toksykodynamicznych są związane z faktem, że działanie aminokwasów pobudzających neurony ośrodkowego układu nerwowego działają przez kilka różnych specyficznych receptorów, m.in. NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginianowy). Receptor ten jest wykorzystywany w badaniach nad antykonwulsantami i w jednym z modeli doświadczeń stosuje się subletalną dawkę strychniny i następną rotację zwierząt celem wywołania drgawek (42). Efektywne antykonwulsanty mogą zatem działać na drodze antagonizmu ze strychniną. Informacje te mają, jak się wydaje, na razie znaczenie teoretyczne, lecz w przyszłości być może będą istotne w poszukiwaniu odtrutek dla zatrutych strychniną.

Powyższy wywód ma stanowić przykład, że interakcji związków chemicznych ze strychniną należy oczekiwać w dziedzinie farmakologii doświadczalnej. Prac tego typu w piśmiennictwie ukazują się ostatnio bardzo dużo.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Zamierzona konstrukcja tego rozdziału zakłada dostępność danych na temat zróżnicowanych dawek podawanych chronicznie, lecz dla strychniny danych takich zarówno dla zwierząt, jak i ludzi nie ma.

Sprawa braku danych w eksperymentach przewlekłych jest o tyle istotna, że jedyny poznany skutek toksyczny polega na pobudzeniu ośrodkowego układu nerwowego, co przy większych dawkach (ok. 10 mg) może powodować napady drgawek. Jest to w zasadzie uwarunkowane każdorazową dawką strychniny. Nie wyklucza to *a priori* możliwości powstawania innego typu zmian biologicznych jako skutku chronicznej ekspozycji. Przeciwno takiej możliwości przemawia fakt, że w literaturze nie ma danych o zachorowaniach w przemyśle, jednakże ten argument może nie być dostateczny, z uwagi na brak danych o stężeniach w powietrzu występujących w zakładach pracy.

U ludzi stosowano zróżnicowany poziom dawkowania strychniny podawanej jako lek, jednakże obserwacje są publikowane w ten sposób, że nie pozwalają na określenie skutków ubocznych (toksycznych) takiego zróżnicowania. Jedyne informacje dotyczą warunków ekstremalnych, tzn. minimalnej dawki jednorazowej, mogącej u człowieka wywołać drgawki, które z kolei mogą prowadzić do zgonu (10 mg). Z danych farmakologicznych można ponadto określić minimalną dawkę terapeutyczną (0,5 mg jednorazowo do 2 mg dziennie).

W przeprowadzonym eksperymencie podostrym na szczurach podano informacje o dwóch dawkach dla samców (5 i 10 mg/kg) i dla samic (2,5 mg/kg). Dawki te powodowały różnice w częstotliwości zgonów – podwyższoną przy dawce wyższej (5/12 dla dawki 10 mg/kg; 1/12 dla 5 mg/kg u samców i 1/12 dla dawki 2,5 mg/kg u samic).

Minimalną dawkę terapeutyczną u ludzi (2 mg/dobę) można, jak się wydaje, przyjąć jako odpowiednik wartości LOEL w ekspozycji podostrej. Przyjęcie tej wartości jako LOAEL jest dyskusyjne. Odpowiedniki tych wartości (NOEL i NOAEL) w ekspozycji podostrej u ludzi nie są znane.

Dla szczurów (samic, jako bardziej wrażliwych) dawka, przy której z niewielką częstotliwością obserwuje się zgony wynosi 2,5 mg/kg. Dawkę tę można przyjąć za wartość FEL^{*)} z zastrzeżeniami:

- obserwowanym skutkiem jest zgon
- jest to dawka dożołądkowa
- jest to eksperyment podostry.

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

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Najwyższe dopuszczalne stężenia strychniny w powietrzu interpretowane w sposób przyjęty w Polsce jako odpowiednik wartości NDS lub NDSC_h przedstawiono w tab. 3. We wszystkich państwach, w których istnieją normatywy higieniczne dla strychniny, przyjęto wartość NDS na poziomie 0,15 mg/m³. Różne są natomiast przyjęte wartości NDSC_h.

Tabela 3

Wartości NDS i NDSC_h strychniny przyjęte w różnych państwach

Państwo	Stężenie, mg/m ³		Piśmiennictwo
	NDS	NDSC _h	
Australia	0,15	–	44
Belgia	0,15	–	44
Dania	–	0,15	44
Finlandia	0,15	0,45	44
Francja	0,15	–	44
Holandia	0,15	–	52
Niemcy	0,15	II,1 (2MAK)	19
Szwajcaria	0,15	0,3	44
Turcja	0,15	–	52
USA:			
– ACGIH	0,15	–	1
– NIOSH/OSHA	0,15	–	44
Wielka Brytania	0,15	0,45	44

Szczegółowe podstawy, na których są oparte te wartości, nie są znane. Na przykład ACGIH zaleca stężenie 0,15 mg/m³ jako zabezpieczające przed ostrymi i chronicznymi skut-

^{*)} FEL – Frank-Effect Level.

kami narażenia na strychninę, przytaczając za *von Oettingenem* (5), że przedłużona terapia strychniną może prowadzić do znużenia i bólów głowy, światłowstrętu, bólów i sztywności mięśni oraz usztywnienia stawów. Postanowiono także zlikwidować istniejącą wartość NDSCh i nie ustalać jej do czasu lepszego rozpoznania podstaw toksykologicznych, na podstawie których poziom ten powinien być ustalony (1).

W Polsce dotychczas nie było ustalonej wartości NDS strychniny. Jednak na zasadzie zgodności obowiązujących wartości NDS w państwach wysoko rozwiniętych Międzyresortowa Komisja ds. Aktualizacji Wykazu NDS i NDN skierowała w dniu 7.02.1994 r. wniosek nr 23 do ministra pracy i polityki socjalnej o wprowadzenie wartości 0,15 mg/m³ jako obowiązującej w Polsce wartości NDS; wartości NDSCh nie zaproponowano.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Za skutek krytyczny działania strychniny uważamy jej wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Jakkolwiek znane są tylko efekty ostre i podostre, to jednak nie można wykluczyć powstawania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym podczas chronicznego narażenia na strychninę.

Nie ma wystarczających podstaw do proponowania wartości NDS w postaci wieloletnich obserwacji populacji ludzkiej lub chronicznych eksperymentów inhalacyjnych na zwierzętach. Brak również informacji o doświadczeniach nad toksycznością przewlekłą drogą pokarmową.

Najbliższe wymaganiom do określenia normatywu są:

- wartość FEL (obciążona zastrzeżeniami) w eksperymencie podostym, wynosząca 2,5 mg/kg, na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach
- wartość LOEL w zakresie działania u ludzi, oceniana na podstawie minimalnej dawki terapeutycznej na poziomie 2 mg/dobę.

Obliczanie warunkowej wartości NDS na podstawie doświadczeń na szczurach

Obliczenie to można przyjąć za podstawę wartości NDS z zastosowaniem następujących współczynników przeliczeniowych i współczynników niepewności:

- współczynnik przeliczeniowy wartości FEL podostry na LOAEL podostry; proponujemy wartość, $a = 5$
- współczynnik przeliczający dawkę dożołądkową na dawkę parenteralną, $b = 5$ (patrz tab. 2)
- współczynnik niepewności odpowiadający przeliczeniom eksperymentu podostrego na eksperyment chroniczny NOAEL podostry/NOAEL chroniczny, $c = 2$
- współczynnik różnicy międzygatunkowej szczur/człowiek, $d = 5$ (patrz tab. 2)
- przejście z dawki parenteralnej na stężenie w powietrzu wg wzoru:

$$e = \frac{70}{10}$$

gdzie:

70 – masa ciała człowieka, w kg,

10 – objętość powietrza, w której jest zawarta dawka, przy założeniu 100% retencji w drogach oddechowych, w m³.

Uwzględniając powyższe wartości, NDS oblicza się wg wzoru:

$$NDS = \frac{FEL \cdot 70}{10 \cdot a \cdot b \cdot c \cdot d} = \frac{2,5 \cdot 70}{10 \cdot 5 \cdot 5 \cdot 2 \cdot 5} = 0,07 \text{ mg/m}^3.$$

Obliczanie wartości NDS na podstawie minimalnej dawki terapeutycznej

Dawek terapeutycznych z samej definicji nie można przyjąć za biologicznie obojętne; stąd przyjęto minimalną dobową dawkę terapeutyczną za wartość LOEL podostry (2 mg). Ponieważ nie ma dowodu, że najmniejsza dawka terapeutyczna jest jednocześnie dawką szkodliwą, współczynnik niepewności, dotyczący przejścia LOEL podostry/LOAEL podostry musi łagodzić ocenę przez wartość mniejszą od 1; proponujemy wartość $f = 0,5$. Pozostałe współczynniki a i c są ważne również w tym obliczeniu i proponujemy dla nich wartości liczbowe $a = 2$, $c = 2$. Wartość NDS oblicza się wg wzoru:

$$NDS = \frac{LOEL \text{ podostry}}{10 \cdot a \cdot c \cdot f} = \frac{2}{10 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 0,5} = 0,10 \text{ mg/m}^3.$$

Współczynnik 10 w mianowniku powyższego równania wynika z przeliczenia dawki na objętość powietrza (w m^3).

Na podstawie powyższych obliczeń proponujemy przyjąć wartość NDS na poziomie $0,10 \text{ mg/m}^3$. Wyznaczona wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia powinna być wystarczająca, aby można było zapobiegać skutkom długotrwałego narażenia w warunkach zawodowych w postaci skutków ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Nie proponujemy obliczenia wartości NDSCh z uwagi na brak wystarczających podstaw do wyprowadzenia takiego normatywu.

Nie widzimy natomiast możliwości przyjęcia wartości $0,15 \text{ mg/m}^3$ jako wartości NDS. Podstawy obliczeń tej wartości nie są znane. W naszych obliczeniach posługiwaliśmy się trybem proponowanym do ustalenia wartości NDS z zastosowaniem odpowiednich współczynników niepewności. Wielkości tych współczynników są uzasadnione w każdej sytuacji dostępnymi wartościami liczbowymi zamieszczonymi w tabelach i nie mogą być arbitralnie zmienione bez zaburzenia całego systemu obliczeń. W obliczeniach tych nie wprowadziliśmy natomiast współczynnika, który wyrażałby nieadekwatność całej bazy danych do obliczeń wartości NDS, jak również współczynnika do przeliczenia wartości NOAEL chroniczny na wartość NDS.

POTRZEBY BADAWCZE

Narażenie ludzi na strychninę uległo ostatnio zmniejszeniu przez wyeliminowanie jej jako środka leczniczego. W związku z tym prawdopodobnie będzie ona występowała jako środek aktywny w rodentycydach. Istnieje potrzeba rozeznania zakładów produkujących i/lub stosujących strychninę i zebrania informacji co do populacji narażonej i wielkości stężeń w powietrzu. Dopiero takie rozeznanie pozwoli na sprecyzowanie potrzeb badawczych.

ZAKRES I CZĘSTOTLIWOŚĆ BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

*dr med. Janusz Iżycki
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8*

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie

Częstotliwość badań okresowych

Jeżeli wartości NDS strychniny na stanowisku pracy utrzymują się w granicach normatywu higienicznego, to lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną nad pracownikiem ustala częstotliwość badań okresowych według własnego uznania. Częstotliwość badań okresowych przy przekroczeniach wartości NDS, co 3 lata lub częściej, w zależności od wskazań lekarskich.

Zakres badania końcowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie.

Narządy (układy) krytyczne:

Ośrodkowy układ nerwowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Padaczka, inne choroby przebiegające ze stanami drgawkowymi.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia decyduje lekarz przeprowadzający badania okresowe, biorąc pod uwagę ocenę warunków pracy, okres trwania ekspozycji zawodowej oraz ocenę rodzaju, stopnia nasilenia i dynamiki zmian chorobowych.

PIŚMIENNICTWO

1. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) Documentation of the Threshold Limit Values. 4th. ed. 1986.
2. Adamson R.H., Fouts J.R.: Enzymatic metabolism of strychnine. J. Pharm. Exp. Ther. 1959, 127, 87-91 (cyt. za 43).
3. An encyclopedia of chemicals, drug and biologicals. The Merck Index. 10th ed., Merck and Co, Inc., Rahway, N.J. 1983.

4. *Bentall E., Lavy S., Amir N.*: Electroencephalographic changes due to arsenic, thallium and strychnine poisonings. *Confinia Neurol.* 1961, 21, 233-240 (cyt. za streszcz. w NIOSHTIC).
5. *Bohlin L., Ali Y., Iskander G.M.*: Synthesis and convulsant effects of 2-and 3-substitutes strychnine derivatives. *Acta Pharm. Suec.* 1975, 12, 461-466 (cyt. za 59).
6. *Bowman W.C., Rand M.J.*: Textbook of Pharmacology. 2nd ed. Blackwell Scientific Publications 1980.
7. *Boyd R.E. i in.*: Strychnine poisoning: recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia and rhabdomyolysis. *Am. J. Med.* 1983, 74, 507-512.
8. *Burn D.J. i in.*: Strychnine poisoning as an unusual cause of convulsion. *Postgrad. Med. J.* 1989, 65, 563-564.
9. *Clarke M.L., Harvey D.G., Humphreys D.J.*: Veterinary Toxicology. 2nd ed. Bailliere Tindall, London 1981. (cyt. za HSDB).
10. *Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material.* [Red.] A.C. Moffat. 2nd ed. London, The Pharmaceutical Press 1986.
11. *Dadlez J., Kubikowski P.*: Farmakologia i toksykologia leków. Wyd. 5. Warszawa, PZWL 1970.
12. *Dickson E., Hawkins R.C., Reynolds R.*: Strychnine poisoning: an uncommon cause of convulsions. *Aust. NZ Ned.* 1992, 22, 500-501.
13. *Edmunds M., Sheehan T.M., Van't Hoff W.*: Strychnine poisonings: clinical and toxicological observations on a non-fatal case. *Clin. Toxicol.* 1986, 24 245-255.
14. *Egloff T. i in.*: A new high performance liquid chromatography method for the quantitation of strychnine in urine and tissue extracts. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1982, 20, 203-206. (cyt. za 43).
15. *Encyclopedia of Occupational Health and Safety.* Vol. 1. 1983.
16. *Farmakodynamika* [Red.] J.Krupińska, W. Janiec. Warszawa, PZWL 1990.
17. *Farmakopea Polska IV.* T.1., 2. Warszawa, PZWL 1965, 1970.
18. *Farmakopea Polska V.* T.1., 2. Warszawa, PZWL 1990, 1993.
19. *Gerfahrstoffliste (Grenzwerte, Einstufungen).* BIA-Report 1993, 1.
20. *Gitzelmann R., Steinmann B., Cuenod M.*: Strychnine for the treatment of nonketotic hyperglycinemia. *N Engl. J. Med.* 1978, 298, 1424. (cyt. za 54).
21. *Gleason M.N., Gosselin R.E., Hodge H.C.*: Clinical Toxicology of Commercial Products. Baltimore, The Williams and Wilkins Co. 1963.
22. *Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* [Red.] A. Goodman Gilman i in. 8th ed. Pergamon Press 1990.
23. *Haan E.A. i in.*: Difficulties in assessing the effect of strychnine on the outcome of non-ketotic hyperglycinemia. Observation on sisters with a mild T-protein defect. *Eur. J. Pediatr.* 1986, 145, 267-270.
24. *Haddad L.M., Winchester J.F.*: Clinical management of poisoning and drug overdosage. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1983. (cyt. za HSDB).
25. *Handbook of Toxicology.* Vol. 1. [Red.] W.S. Spector. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1956.
26. *Hano J., Sierosławski J.*: Farmakologia i farmakodynamika. Podstawy farmakologii klinicznej. Wyd. 4. Warszawa, PZWL 1972.
27. *Hatcher R.A., Eggleston C.*: The fate of strychnine in the body. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1917, 10, 281-319. (cyt. za 43).
28. *Hayes W.J.*: Pesticides studied in man. Baltimore, Williams and Wilkins 1982. (cyt. za HSDB).
29. *Heiser J.M. i in.*: Massive strychnine intoxication: serial blood levels in a fatal case. *Clin. Toxicol.* 1992, 30, 269-283.
30. *Hoffmann G.R. i in.*: A recombinagenic effect of strychnine in *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mol. Mutagen.* 1987, 10, 27-33. (cyt. za streszcz. w MEDLINE).
31. *HSDB (Hazardous Substances Data Bank).* National Library of Medicine, Bethesda, Maryland 1993.
32. *ICSC 0197 Strychnina.* Międzynarodowe karty bezpieczeństwa chemicznego. T. 3. Łódź, IMP 1993.
33. *Ikeda Y.*: Yakubutsu Chishiryo Shu. 1953. (cyt. za 57).
34. *Kato R., Chiesara E., Vassanelli P.*: Increased activity of microsomal strychnine-metabolizing enzyme. *Biochem. Pharmacol.* 1962, 11, 913-922. (cyt. za 43).
35. *Kato R., Chiesara E., Vassanelli P.*: Metabolic differences of strychnine in the rat in relation to sex. *Jap. J. Pharmacol.* 1962, 12, 26-33. (cyt. za 54).
36. *Kliniczna farmakologia niepożądanego działania leków.* [Red.] J.Tatoń. Warszawa, PZWL 1985.

37. *Kllopel A., Weiler G.*: Zweifacher Giftmord durch Strychnin. Arch, Kriminol. 1985, 176, 153-158.
38. *Lambert J.R., Byrick R.J., Hammeke M.D.*: Management of acute strychnine poisoning. CMA Journal 1981, 124, 1268-1270.
39. *Lisella F.S., Long K.R., Scott H.G.*: Toxicology of rodenticides and their relation to human health. J. Environ. Health 1970, 33, 231-237.
40. Martindale the extra pharmacopoeia. 27th ed. [Red.] A. Wade. London, The Pharmaceutical Press 1979.
41. Martindale the extra pharmacopoeia. 29th ed. [Red.] J.E.F. Reynolds. The Pharmaceutical Press, London 1989.
42. *McAllister K.H.*: Antagonism of non-NMDA receptors inhibits handling-induced, strychnine-potentiated convulsions. Eur. J. Pharmacol. 1993, 231, 309-312.
43. *Mishima M. i in.*: Metabolism of strychnine in vitro. Drug Metab. Disp. 1985, 13, 716-721.
44. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. 3th ed. Geneva, ILO 1991.
45. *Oettingen W.F. von*: Poisoning. New York, Hoeber 1952, p. 466 (cyt. za 1).
46. *Oguri J.S. i in.*: Metabolic fate of strychnine in rats. Xenobiotica 1989, 19, 171-178.
47. *Oliver J.S. i in.*: Medicine, Sci. Law 1979, 19, 134-137 (cyt. za 10).
48. *Perper J.A.*: Fatal strychnine poisoning – a case report and review of the literature. J. Forensic Sci. 1985, 30, 1248-1255. (cyt. za streszcz. w TOXLINE).
49. Perrison: Union Med. Canada 1943, 72, 317 (cyt. za 60).
50. *Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A.*: Leki współczesnej terapii. Warszawa, PZWL 1978.
51. Principles of clinical toxicology. [Red.] T.A. Gossel, J.D. Bricker. 2nd ed. Raven Press 1990.
52. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). Cincinnati, National Institute of Occupational Safety and Health 1993.
53. *Sax N.I.*: Dangerous properties of industrial materials. 1989.
54. *Seidl I., Zbinden G.*: Subchronic oral toxicity of strychnine in rats. Arch. Toxicol. 1982, 51, 267-272.
55. *Sgaragli G.P., Mannaioni P.F.*: Pharmacokinetic observations on case of massive strychnine poisoning. Clin. Toxicol. 1973, 6, 533-540.
56. *Supniewski J.*: farmakologia. Warszawa PZWL 1962.
57. *Tanimoto Y. i in.*: Species difference in metabolism of strychnine with liver microsomes of mice, rats, guinea pigs, rabbits and dogs. J. Pharmacobio-Dyn. 1990, 13, 136-141.
58. *Tanimoto Y. i in.*: A novel metabolite of strychnine, 22-hydroxystrychnine. Xenobiotica 1991, 21, 395-402.
59. *Tanimoto Y. i in.*: Site selective oxidation of strychnine by phenobarbital inducible cytochrome P-450. J. Pharmacobio-Dyn. 1991, 14, 161-169.
60. The Dispensatory of the United States of America. 25th ed. 1955.
61. The Pharmacological Basis of Therapeutics. [Red.] L.S. Goodman, A. Gilman. 3th ed. New York, the Macmillan Company 1965.
62. Toksykologia. [Red.] W. Seńczuk. Warszawa, PZWL 1990.
63. Toksykologia kliniczna. [Red.] T. Bogdanik. PZWL, Warszawa 1988.
64. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. [Red.] N.H. Booth, L.E. McDonald 5th ed. Iowa State University Press 1982 (cyt. za HSDB).
65. *Weiss S., Hatcher R.A.*: Studies on strychnine. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1922, 19, 420-482 (cyt. za 7, 55, HSDB).
66. *Yamarick W., Walson P., DiTraglia J.*: Strychnine poisoning in an adolescent. Clin. Toxicol. 1992, 30, 141-148.