

Л.Г. Горохова, Д.В. Суржиков, Н.Н. Михайлова, Н.А. Мартынова

# ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗДОРОВЬЕ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОГО СИНТЕЗА ПРЕПАРАТОВ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН (Новокузнецк)

Среди профессиональных и производственно обусловленных заболеваний работников химико-фармацевтической промышленности ведущие места занимают заболевания, причиной которых является длительная работа в условиях относительно невысоких концентраций вредных веществ. Изучение и оценка рисков позволяет устранить или уменьшить негативное воздействие, тем самым повышая качество жизни человека. Синтетические лекарственные препараты – производные бензодиазепина по величинам средних смертельных доз относятся к веществам III класса опасности, оказывают слабое раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз; кожно-резорбтивный и сенсибилизирующий эффекты не выявлены. Для изученных бензодиазепинов были утверждены уровни безопасного воздействия (ОБУВ) в следующих величинах: нозепам – 1 мг/м<sup>3</sup>; мезапам – 0,3 мг/м<sup>3</sup>; сибазон – 0,2 мг/м<sup>3</sup>; алпразолам – 0,1 мг/м<sup>3</sup>. На основе проведенных токсикологических исследований определены параметры вредного воздействия на организм, в отношении которых может даваться заключительная характеристика риска. В статье представлены результаты расчета потенциальной дозы, которая может поступить в организм работающих за рабочую смену при синтезе препаратов этого ряда. Расчет безопасного уровня воздействия производили, основываясь на пороговой концентрации веществ. Проведены расчеты коэффициентов опасности препаратов при их ингаляционном воздействии на человека, которые определяли путем сопоставления величины потенциальной дозы ксенобиотика, полученной за одну рабочую смену при ингаляционном пути поступления, с уровнем его безопасного воздействия при этом же пути поступления. Рассчитанные коэффициенты опасности изученных веществ свидетельствуют о достаточно низкой вероятности неблагоприятного воздействия на организм работников при производстве нозепама и алпразолама. Выявлен высокий риск негативного влияния на здоровье работников при производстве сибазона и мезапама. Полученные сведения могут быть использованы для контроля за производственной средой при синтезе лекарственных препаратов – производных бензодиазепина, с целью создания безопасных условий труда и, как следствие, улучшения качества жизни трудящихся.

**Ключевые слова:** оценка риска, здоровье человека, препараты бензодиазепинового ряда

## RISK ASSESSMENT OF THE ADVERSE IMPACT OF INDUSTRIAL SYNTHESIS OF BENZODIAZEPINE DRUGS ON HUMAN HEALTH

L.G. Gorokhova, D.V. Surzhikov, N.N. Mikhailova, N.A. Martinova

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases SB RAMS, Novokuznetsk

Among the occupational and work-related diseases of employees in pharmaceutical industry the leading positions belong to the diseases caused by long-term work under the conditions of relatively low concentrations of hazard substances. The study and evaluation of risks will eliminate or reduce the impact, thereby, enhancing the quality of life. Synthetic drugs – benzodiazepine derivatives by the values of middle-lethal doses are substances of the III class of hazard and cause slight irritating effect to the skin and mucous membranes of the eyes; skin-resorptive and sensitizing effects have not been identified. For the studied benzodiazepine derivatives the safe exposure levels have been approved in the following values: nozepam – 1 mg/m<sup>3</sup>; mezepam – 0.3 mg/m<sup>3</sup>; sibazon – 0.2 mg/m<sup>3</sup>; alprazolam – 0.1 mg/m<sup>3</sup>. On the base of the toxicological studies the parameters of the hazardous effects on the body have been identified allowing for a final risk characterization. The article presents the results of the calculation of the potential dose that may be received by the employee during the working shift in the synthesis of products of this series. Calculation of safe level of exposure is based on a threshold concentration of substances. Drugs risk factors by inhalation have been calculated by comparing the value of the potential dose of a xenobiotic received for one shift by inhalation with its level of safe effect under the same route of exposure. The estimated hazard ratios for the studied substances demonstrate a low probability of adverse effects on the workers during the production of nozepam and alprazolam. High risk of negative impact on the health of workers has been identified during the production of sibazon and mezepam. This information can then be used to control the working environment during the synthesis of drugs – benzodiazepine derivatives, aimed at creating a safe working environment and, consequently, improving the workers' life quality.

**Key words:** risk assessment, human health, benzodiazepine drugs

В настоящее время во всем мире основой для принятия государственных управленческих решений, направленных на повышение качества жизни населения, является концепция возможного риска. Механизмом оценки риска является мониторинг (система наблюдения, сравнительный анализ, прогноз) состояния здоровья населения и окружающей среды.

Качество жизни человека обусловлено рядом факторов, одним из которых является безопасная среда обитания, уровень которой определяется различными рисками: социальными, экологическими, производственными. Изучение и оценка рисков позволяет устранить или уменьшить негативное воздействие, тем самым повышая качество жизни человека [3, 4, 6].

Оценка риска неблагоприятного для здоровья воздействия на человека вредных веществ, загрязняющих производственную среду, опирается на информацию о токсических свойствах вещества и путях его воздействия на человека [7]. Одним из важных условий является соотнесение ее с принципами гигиенической регламентации. Только на основе проведенных токсикологических исследований можно определить параметры вредного воздействия на организм, в отношении которых может даваться заключительная характеристика риска.

В целях повышения качества жизни и исключения вредных последствий воздействия химических веществ на организм человека в России создана система предупредительных мероприятий, среди которых одним из главных является оценка биологической активности химических веществ, ограничение их до безопасных уровней в производственной среде, определение возможного риска [10].

Специфику производства лекарственных соединений в значительной мере определяют полупродукты – вещества, получаемые в результате технологических операций на отдельных стадиях производств, и целевые продукты – собственно лекарственные препараты. Концентрации этих соединений в воздухе рабочей зоны нередко превышают ПДК, особенно во время операций, связанных с разгерметизацией оборудования, загрузкой и выгрузкой сыпучих веществ, отбором технологических проб. Среди профессиональных и производственно обусловленных заболеваний работников химико-фармацевтической промышленности ведущие места занимают заболевания, причиной которых является длительная работа в условиях относительно невысоких концентраций вредных веществ. Высокая распространенность хронических отравлений промышленной химической этиологии диктует необходимость постоянного токсикологического контроля.

Одним из крупных в Сибири и на Дальнем Востоке производителем субстанций и готовых лекарственных средств является открытое акционерное общество «Органика», которое производит препараты 18 фармакотерапевтических групп, среди которых особое место занимают анксиолитики бензодиазепинового ряда: алпразолам, мезапам, нозепам и сибазон.

**Цель** исследования – оценка риска неблагоприятного воздействия на здоровье трудящихся химико-фармацевтического производства при синтезе препаратов бензодиазепинового ряда.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нашими ранними исследованиями были установлены показатели токсичности производных бензодиазепина [1, 2]. Полученные экспериментальные данные позволяют заключить, что производные бензодиазепина при различных путях поступления в организм животных обладают следующими токсическими свойствами: по величинам средних смертельных доз относятся к веществам III класса опасности; оказывают слабое раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз; кожно-резорбтивный и сенсibilизирующий эффекты не выявлены.

Для характеристики риска развития неблагоприятных эффектов воздействия бензодиазепиновых соединений на работающих, нами интегрированы результаты оценки зависимости «доза-эффект», полученной на всех предшествующих этапах исследований, данные пороговых концентраций с учетом факторов неопределенности [5, 9]. Характеристика риска негативного воздействия препаратов (алпразолам, мезапам, нозепам, сибазон) при их синтезе на здоровье работников осуществлялась по следующему алгоритму:

- оценка экспозиции в течение 1 смены (D)
- расчет референтной концентрации (RfC)
- расчет референтной дозы (RfD)
- учет факторов неопределенности
- расчет коэффициента опасности (HQ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциальную дозу препаратов, поглощенную работником за одну смену, рассчитывали, исходя из ОБУВ. Для бензодиазепиновых были утверждены уровни безопасного воздействия в следующих величинах: нозепам – 1 мг/м<sup>3</sup>; мезапам – 0,3 мг/м<sup>3</sup>; сибазон – 0,2 мг/м<sup>3</sup>; алпразолам – 0,1 мг/м<sup>3</sup>. Исходя из суточного объема дыхания взрослого человека (20 м<sup>3</sup>) со средним весом 70 кг и времени рабочей смены (8 часов) можно рассчитать потенциальную дозу, поглощенную работником за одну смену при условии содержания ксенобиотиков в воздухе рабочей зоны в пределах ОБУВ:

- D нозепама = 1,0 мг/м<sup>3</sup> × 6,7 м<sup>3</sup> = 6,7 мг (0,096 мг/кг);
- D мезапама = 0,3 мг/м<sup>3</sup> × 6,7 м<sup>3</sup> = 2,01 мг (0,029 мг/кг);
- D сибазона = 0,2 мг/м<sup>3</sup> × 6,7 м<sup>3</sup> = 1,34 мг (0,019 мг/кг);
- D алпразолама = 0,1 мг/м<sup>3</sup> × 6,7 м<sup>3</sup> = 0,67 мг (0,01 мг/кг).

Расчет безопасного (референтного) уровня воздействия производили, основываясь на пороговой концентрации веществ (Lim<sub>ac</sub>), составляющих 43,7 ± 14,0 мг/м<sup>3</sup> для нозепама; 4,0 ± 1,06 мг/м<sup>3</sup> для мезапама; 2,03 ± 0,58 мг/м<sup>3</sup> для сибазона; 13,8 ± 1,51 мг/м<sup>3</sup> для алпразолама. Учитывая множественность информативных показателей, использовано минимальное количество поправок, называемых «факторами неопределенности»: 10 – так как используется пороговая концентрация «LOAEL» – минимальный уровень экспериментальной экспозиции, при которой наблюдается биологически и статистически значимый неблагоприятный эффект, а не недействующая «NOAEL» и 3 – с учетом экстраполяции с животных на человека (дозиметрические межвидовые различия). При этом RfC = Lim<sub>ac</sub> : 10 : 3, что составляет 1,46 мг/м<sup>3</sup> для нозепама; 0,13 мг/м<sup>3</sup> для мезапама; 0,07 мг/м<sup>3</sup> для сибазона, 0,46 мг/м<sup>3</sup> для алпразолама. Для перевода референтной концентрации в референтную дозу вводится поправка: RfD = RfC × 6,7 м<sup>3</sup> : 70 кг. В результате RfD для нозепама – 0,14 мг/кг за смену, мезапам – 0,0124 мг/кг, сибазон – 0,0067 г/кг, алпразолам – 0,044 мг/кг.

Коэффициент опасности можно определить путем сопоставления величины потенциальной дозы ксенобиотика, полученной за одну рабочую смену при ингаляционном пути поступления, с уровнем его безопасного воздействия при этом же пути по-

ступления:  $HQ = D : RfD$ . В результате такого расчета нами получены следующие величины коэффициента опасности за одну смену:

$HQ_{\text{нозепам}} = 0,096 \text{ мг/кг} : 0,14 \text{ мг/кг} = 0,68$ ;  
 $HQ_{\text{меzapам}} = 0,029 \text{ мг/кг} : 0,0124 \text{ мг/кг} = 2,3$ ;  
 $HQ_{\text{сибазон}} = 0,019 \text{ мг/кг} : 0,0067 \text{ г/кг} = 2,8$ ;  
 $HQ_{\text{алпразолам}} = 0,01 \text{ мг/кг} : 0,044 \text{ мг/кг} = 0,22$ .

Рассчитанные коэффициенты опасности изученных ксенобиотиков свидетельствуют о достаточно высокой вероятности неблагоприятного воздействия на организм работников в производстве сибазона и меzapама. Относительно безопасным является производство нозепама и алпразолама. Учитывая то, что в цехах по производству лекарственных препаратов в течение месяца могут производиться поочередно все исследуемые вещества, нами был рассчитан средний коэффициент опасности, который составил 1,5. Полученное значение свидетельствует о маловероятном неблагоприятном воздействии препаратов бензодиазепинового ряда на здоровье работников в производственных условиях. В то же время, превышение коэффициента опасности сибазона до 2,8 и меzapама до 2,3 выделяет их в высоко опасные для здоровья при промышленном производстве.

Полное исключение из производственной среды неблагоприятных факторов невозможно в связи с технологическими, экономическими и другими трудностями. Поэтому для специалистов в области гигиены труда главным принципом является ограничение уровня действующих неблагоприятных факторов, то есть их гигиеническое нормирование. Разработанные ОБУВ и ПДК – это концентрации, при действии которых в течение всего трудового стажа гарантируется сохранение здоровья работающих. Тем не менее, только ограниченное число предприятий соблюдает гигиенические регламенты, что обуславливает возможность (риск) нарушения здоровья и развития профессиональных заболеваний [8]. Профессиональный риск – это прогностическая величина частоты и тяжести неблагоприятных реакций на воздействие вредных факторов производственной среды.

Полученные сведения могут быть использованы для контроля за производственной средой при синтезе лекарственных препаратов – производных бензодиазепамина, с целью создания безопасных условий труда и, как следствие, улучшения качества жизни трудящихся.

#### Сведения об авторах

**Горохова Лариса Геннадьевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальных гигиенических исследований ФГБУ «НИИ КПППЗ» СО РАМН (654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел.: 8 (3843) 716-375; e-mail: fiskaf@mail.ru)

**Суржиков Дмитрий Вячеславович** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории прикладных гигиенических исследований ФГБУ «НИИ КПППЗ» СО РАМН (654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел. 8 (3843) 796-549; e-mail: ecologia\_nie@mail.ru)

**Михайлова Надежда Николаевна** – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальных гигиенических исследований ФГБУ «НИИ КПППЗ» СО РАМН (654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел.: 8 (3843) 716-375; e-mail: fiskaf@mail.ru)

**Мартынова Нина Андреевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории прикладных гигиенических исследований ФГБУ «НИИ КПППЗ» СО РАМН (654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел.: 8 (3843) 796-549; e-mail: ecologia\_nie@mail.ru)

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горохова Л.Г., Мартынова Н.А. Биохимический профиль сыворотки крови крыс при интоксикации бензодиазепиновыми соединениями // Влияние окружающей и производственной среды на здоровье человека. Пути решения проблемы: мат. XLVII науч.-практ. конф. с межд. уч. «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». – Новокузнецк, 2012. – С. 106–108.
2. Захаренков В.В., Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Бугаева М.С. Морфологические изменения органов и тканей при субхронической интоксикации препаратами бензодиазепинового ряда (экспериментальные исследования) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87). – С. 107–112.
3. Захаренков В.В., Данилов И.П., Олещенко А.М., Суржиков Д.В. и др. Оценка профессионального и экологического рисков для здоровья работников алюминиевой промышленности // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 1 (65). – С. 30–33.
4. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Панайотти Е.А., Суржиков Д.В. Комплексная оценка риска для здоровья работающих при открытой добыче угля от воздействия физических факторов // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3. – С. 29–33.
5. Кацнельсон Б.А. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. – Екатеринбург, 2001. – 243 с.
6. Олещенко А.М., Захаренков В.В., Суржиков Д.В., Панайотти Е.А. и др. Оценка риска заболеваемости рабочих угольных разрезов Кузбасса // Мед. труда и пром. экология. – 2006. – № 6. – С. 13–16.
7. Оценка риска и экологическая эпидемиология: сборник инструктивно-методических документов. – Екатеринбург, 2000. – 204 с.
8. Пенкиович А.А., Литовилая А.В., Благодатин В.М., Грачева М.П. К проблеме риска нарушения здоровья при воздействии токсических химических веществ // Бюлл. Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». – 2004. – № 4. – С. 15–17.
9. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду «Р 2.1.10.1920-04». – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
10. Халепо А.И. Химическая безопасность и проблемы промышленной токсикологии на современном этапе // Бюлл. Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». – 2004. – № 3. – С. 29–35.