

nin šestivazného chromu, ďalej sa jedná o sloučeniny niklu, kadmia, berylia a kobaltu. Vedľa toho je to ešte asbest a jsou dokonca informácie, že také sloučeniny železa - krevel jsou karcinogenní.

Všetchno to jsou rizika, která spolu s působením dalších chemických karcinogenů, kterých je v současné době zhruba kolem 500, mohou ohrožovat lidskou populaci. Navíc

zde nevzpomínáme aditivní rizika karcinogenů a promotorů chemické karcinogenese. V případě kokarcinogenů se jedná např. o všudepřítomné halogenované bifenoly, ale také látky přidávané do potravin jako aditiva typu sacharinu, cyklamátu a dalších. Tyto problémy by se měly řešit samostatně, protože jejich závažnost je v současnosti velmi významná.

MÁRIA VARGOVÁ

Súčasný stav a perspektívy toxikologického hodnotenia chemických látok

Znečistenie životného prostredia chemikáliami je významným celosvetovým problémom, ale aj špecifickým problémom v krajinách bývalej ČSFR, strednej a východnej Európy. Z tohto hľadiska je stanovenie nebezpečenstva súvisiaceho s expozíciou chemickým látkam mimoriadne dôležité a predstavuje prvé a najdôležitejšie kritérium v stanovení rizika chemických látok.

Informácia o potenciálnych zdravotných účinkoch existujúcich i nových chemikálií sa zakladá predovšetkým na výsledkoch toxikologických štúdií, kde sa sledujú nepriaznivé účinky týchto látok na organizmus. Experimentálne štúdie na zvieratách sú rozhodujúce pre identifikáciu rizika i pre vytváranie legislatívnych opatrení. Integrovanou súčasťou týchto opatrení sú testovacie údaje, ktoré musia byť spoľahlivé a v súlade so správnou laboratórnou praxou (SPL), aby boli navzájom porovnateľné a medzinárodne prijateľné.

Toxicológia sa zaoberá obrovským množstvom údajov, ktorých získavanie je veľmi nákladné a časovo náročné. Laboratórne zdroje pre testovanie veľkých množstiev chemických látok a nových látok zavádzaných každý rok do životného prostredia sú obmedzené. Preto je veľmi dôležité zabezpečiť kvalitu týchto testov, aby sa zabránilo chybám, ktoré by mohli významne ovplyvniť výsledky experimentálnych štúdií a ohroziť človeka i celý ekosystém.

Toxicologické hodnotenie chemických látok v SR v posledných desiatich rokoch

- *Legislatívne opatrenia.* "Úprava o hygienických požiadavkách pri schvaľovaní chemických látok a prípravkov z hľadiska ochrany zdravia" (č. 20/1984) platí v SR od r. 1986. Úprava bola na tie časy veľmi progresívna a prispela k zlepšeniu situácie v oblasti toxikologického tes-

tovania chemických látok. Výskumný ústav preventívneho lekárstva (VÚPL) sa uznesením vlády zároveň stal metodickým centrom pre toxikologické testovanie chemických látok. V rámci tejto úlohy sa pod vedením pracovníkov ústavu vypracovali metodické postupy pre základné a špeciálne testy toxicity a zásady správnej laboratórnej praxe (Vargová a kol., 1987, 1988).

- *Testovacie zariadenia.* Najväčším slovenským pracoviskom v oblasti biomedicínskeho výskumu je v súčasnosti Ústav preventívnej a klinickej medicíny (ÚPKM). Popri širokom spektre výskumných činností v oblasti poznávania vzťahov a interakcií medzi človekom a životným prostredím venuje sa systematicky už niekoľko desaťročí hodnoteniu toxických účinkov chemických látok na organizmus. Čiastočne sa toxikologické testovanie vykonávalo aj v rámci niektorých fakúlt slovenských vysokých škôl (lekárskych, prírodovedeckých, farmaceutickej a veterinárnej), ústavov SAV a priemyselných laboratórií.

Súčasná situácia v toxikologickom hodnotení chemických látok

- *Legislatívne opatrenia.* V súčasnosti sa v SR pripravuje nový zákon o chemických látkach, ktorého cieľom je ochrana života a zdravia človeka, ako aj ochrana životného

prostredia pred škodlivými účinkami chemikálií, ktoré môžu vzniknúť pri výrobe, obehu, získavaní, používaní alebo zneškodňovaní látok, ich úprav a hotových výrobkov. Tento zákon vymedzuje práva a povinnosti pri výrobe, skúšaní, klasifikácii, balení, označovaní a registrácii, ako aj pri zaobchádzaní - skladovaní, preprave, predaji a používaní chemických látok a prípravkov. Skúšanie látok i prípravkov z nich môže podľa tohto zákona vykonávať len pracovisko, ktoré na to dostalo osvedčenie od Ministerstva zdravotníctva SR. MZ SR vydá osvedčenie len pracoviskám, kde odbornosť a spoľahlivosť osôb vykonávajúcich skúšky, stav a vybavenie pracoviska, skúšobné postupy a metódy, ako aj kontrola kvality práce budú zodpovedať medzinárodným požiadavkám SLP. Toto osvedčenie sa vydá na základe inšpekcie a písomného stanoviska Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL). Výrobca alebo dovozca, ktorý bude predkladať registračnému miestu výsledky skúšok látky alebo prípravku, je povinný doložiť, že pracovisko, ktoré skúšky vykonalo, má toto osvedčenie.

V tejto legislatívnej úprave je zakotvená i činnosť Registračného a informačného strediska (RIS), ktoré má pracovať v rámci ÚPKM. Register má pracovať na báze ohlasovacích dokumentov, komunikácií a informácií, ktoré poskytnú výrobcovia a dovozcovia chemických látok. Pre vytváranie Zoznamu starých látok by mali do deviatich mesiacov od vydania tejto úpravy písomne nahlásiť látky, ktoré sa nenachádzajú v EINECS (zoznam pre krajinu EÚ, obsahuje 100 116 látok) a boli v obehu 5 rokov do vydania novej úpravy. Povinne sa budú registrovať nové látky, ktoré sa majú dostať do obehu a neobsahuje ich Zoznam starých látok. RIS bude posudzovať žiadosti výrobcov a dovozcov chemikálií, vrátane technických noriem a etikiet. Súčasťou registrácie bude aj doklad o základných toxikologických vlastnostiach látok.

Informačné stredisko, ktoré by tiež malo byť na ÚPKM, má sa budovať na báze vlastného informačného systému, medzinárodných toxikologických registrov a relevantných databáz.

Je pripravená vyhláška MZ SR "O zásadách správnej laboratórnej praxe neklinických laboratórnych štúdií." Všetky osoby, ktoré vykonávajú neklinické laboratórne štúdie za účelom získania údajov o vlastnostiach alebo bezpečnosti látok s ohľadom na zdravie ľudí a zvierat, ako aj na životné prostredie, budú povinné postupovať podľa nej.

V súvislosti s prijatím zákona na ochranu zvierat, proti týraniu a krutému zaobchádzaniu s nimi, treba riešiť aj zaobchádzanie s laboratórnymi a pokusnými zvieratami. Bude to upravovať vyhláška, ktorá je v súlade s Európskou konvenciou na ochranu zvierat (1986).

- *Testovacie pracoviská.* ÚPKM (Laboratórium toxikologického skríningu) vykonáva toxikologický skrínung nových a vývojových látok v oblasti priemyslu a poľnohospodárstva. Laboratórium pracuje podľa zásad SLP. Používa širokú paletu toxikologických testov (OECD guidelines, 1981,

1987), vykonáva expertíznu činnosť, vypracúva odborné posudky a odporúčania týkajúce sa chemických látok. Testovaním chemických látok sa v malej miere zaoberajú niektoré fakulty vysokých škôl a priemyselné laboratóriá. Všeobecne je nedostatok inštitúcií schopných vykonávať toxikologické testovanie chemických látok na žiadúcej úrovni (SLP). Na druhej strane vznikajú rôzne zariadenia (laboratóriá), ktoré síce ponúkajú služby v oblasti toxikologického testovania chemických látok, ale nemajú potrebnú kvalifikáciu, ani skúsenosti v tejto oblasti. Výsledky toxikologických experimentov z takýchto laboratórií sa nebudú akceptovať. Treba preto, aby si zadávateľ pri predkladaní látky pre toxikologické testovanie overil, či testovacie pracovisko má certifikát MZ SR.

Najdôležitejšie úlohy v oblasti toxikologického hodnotenia chemických látok z hľadiska medzinárodnej akceptovateľnosti výsledkov

- *Kvalita a manažment údajov.* Jedným zo základných kritérií dôveryhodnosti neklinických experimentálnych štúdií, ktorých výsledky umožňujú zhodnotenie nebezpečnosti pre človeka a životné prostredie je dôkaz o ich vykonávaní štandardnými metódami pri dodržaní zásad SLP. Kvalita údajov je integrálnou súčasťou štúdie od jej počatia až do ukončenia. Orgány, ktoré posudzujú validitu údajov a musia na ich základe rozhodovať, kladú veľký dôraz na presnosť a potrebujú si overiť, či má každý údaj tú istú závažnosť ako akýkoľvek iný. Toxikologické štúdie sú veľmi náročné na čas i náklady, preto je ich opakovanie mrhaním času, energie i finančných prostriedkov.

Kvalita toxikologických štúdií závisí od mnohých faktorov, okrem iného od adekvátneho zariadenia, kvality pracovníkov, zodpovedajúceho protokolu, kvality zvierat, kontroly kvality a stability látky, kontroly podávaných dávok, kvality krmiva a pod.

Manažment kvality toxikologických štúdií je komplexná činnosť, ktoré vyžadujú administratívne zabezpečenie a manažérske schopnosti ľudí zodpovedných za ne. V tejto oblasti sú stále u nás veľké problémy súvisiace najmä so zásadným nepochopením jej závažnosti, ale aj s nedostatočným vzdelaním a skúsenosťami vedúcich pracovníkov, technickým vybavením pracovísk a pretrvávaním starých návykov.

- *Nezávislosť posudzovania.* Veľmi významnou časťou toxikologického hodnotenia chemických látok je vyhodnocovanie výsledkov toxikologických štúdií. Jedným z aspektov na zabezpečenie ich kvality sú nezávislé oponentúry. Napr. v Národnom americkom toxikologickom programe (NTP) pracujú na rozličných úrovniach komisie vedeckých pracovníkov so širokým spektrom skúseností v toxikológii, chémii, biochémií, farmakokinetike, reprodukčnej toxikológii, genetickej toxikológii, patológii a štatistike. Tieto komisie sú nezávislé a jediným aspektom, ktorý sa hodnotí, je kvalita štúdie.

Závažná je aj možnosť konfliktu záujmov v tejto oblasti. Aby boli posudky naozaj nezávislé treba vylúčiť, aby tí istí pracovníci robili štúdie a súčasne k nim vypracúvali expertízne posudky. Nová legislatívna úprava rieši aj tieto problémy.

- *Nedostatok vysokoškolsky vzdelaných odborníkov.* Mnoho skúsených pracovníkov v súčasnosti odchádza z vedeckých a výskumných pracovísk z ekonomických dôvodov. Pre erudovaných odborníkov v toxikologickom výskume sa musia vytvoriť zodpovedajúce podmienky na prácu, ktorá je veľmi náročná a zodpovedná. Už počas univerzitného štúdia treba vychovávať odborníkov zameraných na toxikológiu. Výučba toxikológie sa v súčasnosti koncentruje najmä na Farmaceutickej fakulte UK. Bolo by potrebné zaviesť ju aj na lekárskech a prírodovedeckých fakultách.
- *Dodržiavanie zásad Správnej laboratórnej praxe (SLP).* Na celom svete je zrejmé, že spôsob, akým sa získavajú a spracúvajú údaje, musí byť v súlade so SLP. To znamená, že sa musí zabezpečiť ich vierohodnosť a reprodukovateľnosť, aby sa z týchto štúdií mohli získať porovnateľné výsledky. Preto je kvalita azda najdôležitejším aspektom toxikologických štúdií.

Podľa smerníc EÚ musí v každej krajine existovať orgán na úrovni štátnej zdravotnej správy, poverený dohľadom nad dodržiavaním SLP s právom vydávať certifikát pre príslušné pracovisko. MZ SR poverilo funkciou štátneho inšpekčného orgánu na území Slovenska v hodnotení biologických účinkov a zdravotnej nezávadnosti Štátny ústav pre kontrolu liečiv v Bratislave. Tento ústav má útvar inšpekcie a začal s preverovaním pracovísk, ktoré pracujú alebo hodlajú pracovať v oblasti predklinického vývoja xenobiôtik.

- *Štandardná metodológia.* Jedným zo základných kritérií dôveryhodnosti neklinických experimentálnych štúdií je dôkaz o ich vykonávaní štandardnými metódami pri dodržaní zásad správnej laboratórnej praxe. Štandardné metódy skúšania bude vydávať Ministerstvo zdravotníctva SR a Ministerstvo životného prostredia SR. Aj v tejto oblasti absentuje legislatíva kompatibilná s legislatívou krajín EÚ.

* * *

Výsledky toxikologických štúdií môžu ovplyvniť zdravie a kvalitu života nielen tejto, ale aj budúcich generácií. Preto je dnes dôležité ochraňovať životné prostredie a zdravie populácie. Urýchlene treba schváliť zákon o chemických látkach a príslušné vykonávacie predpisy. Integrovanou súčasťou toho je toxikologické hodnotenie chemických látok v rámci SPL a manažment kvality testovania. Len tak sa bude môcť zvýšiť kvalita toxikologického testovania chemických látok, a tým aj kvalita nášho životného prostredia a kvalita života.



Literatúra

- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. Council of Europe, Strassburg, 1986, No. 358-11.
- Návrh vyhlášky MZ SR o Zásadách správnej laboratórnej praxe neklinických laboratórnych štúdií, 1993 (v schvaľovaní).
- Návrh zásad zákona o chemických látkach, 1993 (v príprave).
- OECD guidelines for testing of chemicals, OECD, Paris, 1981.
- OECD guidelines for testing of chemicals, OECD, Paris, 1987.
- Úprava o hygienických požiadavkách pri schvaľovaní chemických látok a prípravkov z hľadiska ochrany zdravia č. 20/1984.
- Vargová, M., Rosival, L. a kol., 1987: Odporúčané postupy pre toxikologické hodnotenie chemických látok. Príloha AHEM č.12/ 1987, Praha, 133 pp.
- Vargová, M., Rosival, L. a kol., 1988: Odporúčané postupy pre špeciálne testy toxicity. Príloha AHEM č. 16/1988, Praha, 136 pp.

"Prvotřídní laboratoř je ta, kde i průměrní pracovníci mohou vyprodukovat vynikající dílo."

Patrick Maynard Stuart Blackett