

Agnieszka Lipińska-Ojrzanowska
Jolanta Walusiak-Skorupa

CZWARTORZĘDOWE ZWIĄZKI AMONIOWE – NOWE ZAGROŻENIE W ŚRODOWISKU PRACY

QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS – NEW OCCUPATIONAL HAZARDS

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Chorób Zawodowych i Toksykologii, Oddział Chorób Zawodowych / Clinic of Occupational Diseases and Toxicology,
Department of Occupational Diseases

STRESZCZENIE

Czwartorzędowe związki amoniowe (quaternary ammonium compounds – QACs) należą do organicznych związków jonowych o unikalnych właściwościach surfaktantów i środków odkażających. Coraz szersze zastosowanie QACs w środowisku pracy, a także poza nim, niesie ze sobą nowe zagrożenia zdrowotne dla osób ekspozowanych i służby medycyny pracy. W artykule przedstawiono wyniki przeglądu piśmiennictwa na temat wpływu amin czwartorzędowych na organizm człowieka. QACs mogą działać drażniąco na skórę i błony śluzowe, a także mieć potencjał uczulający. Podejrzewa się, że poszczególne QACs mogą wykazywać krzyżową reaktywność immunologiczną między sobą oraz z innymi związkami chemicznymi o podobnej budowie, np. z lekami anestetycznymi. QACs mogą promować rozwój alergii w obrębie dróg oddechowych, jakkolwiek mechanizmy leżące u podstawy tego działania wymagają dalszych badań. Dotychczas opisano kilka przypadków astmy zawodowej wywołanej ekspozycją na QACs oraz udokumentowano ich udział w rozwoju kontaktowego zapalenia skóry. Nie wyklucza się także możliwości wywołania wstrząsu anafilaktycznego przez QACs. Med. Pr. 2014;65(5):675–682

Słowa kluczowe: alergia zawodowa, czwartorzędowe związki amoniowe, QACs, chlorek benzalkonium, BAC, środki odkażające

ABSTRACT

Quaternary ammonium compounds (QACs, quats) belong to organic ionic chemical agents which display unique properties of both surfactants and disinfectants. Their wide distribution in the work environment and also in private households brings about new occupational hazards. This paper reviews reports about the health effects of QACs. QACs could play a role of sensitizers and irritants to the skin and mucous membranes. It is suspected that particular QACs can display an immunologic cross-reactivity between each other and with other chemical compounds containing ammonium ion, such as muscle relaxants widely used in anesthesia. They may promote the development of airway allergy, however, the background mechanisms are still unclear and need to be further investigated. Until now, a few cases of occupational asthma induced by QACs have been described and their involvement in contact dermatitis has been documented. The possibility of anaphylaxis due to QACs cannot be excluded as well. Med Pr 2014;65(5):675–682

Key words: occupational allergy, quaternary ammonium compounds, QACs, benzalkonium chloride, BAC, disinfectants

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Agnieszka Lipińska-Ojrzanowska,
Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Klinika Chorób Zawodowych i Toksykologii, Oddział Chorób Zawodowych,
ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: lipinska@imp.lodz.pl
Nadesłano: 14 sierpnia 2014, zatwierdzono: 29 października 2014

WSTĘP

Budowa chemiczna, właściwości i zastosowanie czwartorzędowych związków amoniowych

Czwartorzędowe związki amoniowe (quaternary ammonium compounds – QACs), zwłaszcza sole i wodorotlenki, znajdują coraz szersze zastosowanie w przemyśle chemicznym dzięki wielu użytecznym właściwo-

ściom. W 1890 r. rosyjski chemik Nikolai Menshutkin zsyntetyzował je po raz pierwszy i to właśnie jego nazwiskiem nazywa się reakcję czwartorzędowania amin, tzw. reakcję Menshutkina (1).

Czwartorzędowe związki amoniowe pod względem budowy chemicznej należą do związków jonowych, które zawierają w cząsteczce 4 grupy organiczne i są powiązane z atomami azotu (w tym 3 wiązania

kowalencyjne i 1 koordynacyjne) (2). Rzędowość amin określa liczba atomów wodoru i wolna para elektronów azotu podstawionych atomami węgla w cząsteczce amoniaku. Hydrofilowy element cząsteczki stanowi kation azotowy, a fragmentem hydrofobowym jest łańcuch alkilowy. Taka budowa chemiczna zapewnia unikalne właściwości aktywacji na granicy faz i oddziaływania z powierzchnią (3). Aktywność powierzchniową QACs determinuje także długość alifatycznego łańcucha węglowego – jest ona największa w przypadku obecności 12–14 atomów węgla. W roztworach wodnych QACs ulegają dysocjacji elektrolitycznej, obniżają napięcie powierzchniowe i międzyfazowe, co zostało wykorzystane m.in. w procesie zmiękczenia tkanin, flotacji, hydrometalurgii do ekstrakcji metalu, modyfikacji glinu i aktywnej krzemionki oraz w inhibicji korozji powierzchni metalowych (3–5).

Związki amoniowe wykazują także właściwości antyelektrostatyczne, co znalazło zastosowanie m.in. we włókiennictwie do stabilizacji barwników, w przetwórstwie tworzyw sztucznych i przemyśle kosmetycznym, gdzie QACs są cennym składnikiem odżywek i lakierów do włosów (6–8).

Już w latach 30. XX w. QACs były chętnie stosowanymi składnikami preparatów czyszczących i odkażających. Dzięki dużej stabilności termicznej, bezwonności, bezbarwności i stosunkowo szerokiemu spektrum działania od ponad 20 lat czwartorzędowe zasady amoniowe dominują wśród substancji dezynfekujących dostępnych na rynku (9). Czwartorzędowe związki amoniowe wchodzące najczęściej w skład preparatów

odkażających podano w tabeli 1. Wrażliwość mikroorganizmów na działanie QACs jest zróżnicowana i zależna nie tylko od stężenia, ale również od indywidualnej wrażliwości poszczególnych drobnoustrojów. W niskich stężeniach (0,5–5 mg/l) QACs działają biostatycznie na większość bakterii, prątków i przetrwalników, grzybów i glonów. W stężeniach średnich (10–50 mg/l) wykazują działanie bójcze na bakterie, grzyby, algi i lipofilowe wirusy, natomiast nawet w bardzo wysokich stężeniach nie działają biobójczo na przetrwalniki, prątki i priony (10).

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa (przede wszystkim antybakteryjna i antypierwotniakowa) oparta jest na adsorpcji kationów amoniowych przez ujemnie naładowaną ścianę komórkową i na przenikaniu związku do cytoplazmy. Trwale uszkadza to ścianę, zaburzając mechanizmy utrzymania równowagi jonowej (zwłaszcza potasowej) i prowadząc do zahamowania metabolizmu, a nawet do śmierci komórki (11,12). Niższa aktywność QACs wobec bakterii Gram-ujemnych spowodowana jest odmienną budową ściany komórkowej tych bakterii w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i jest związana z obecnością kanałów o mniejszej średnicy, przez co wnikanie substancji chemicznych z zewnętrznego środowiska do komórki jest utrudnione (10,13).

Oprócz zmniejszonej wrażliwości lub oporności wrodzonej na QACs związanej z budową ściany komórkowej, np. bakterii Gram-ujemnych i odpowiednio *Mycobacterium tuberculosis*, wykazano także możliwość rozwoju oporności nabytej drobnoustrojów warunkowanej białkami o charakterze pomp błonowych, które

Tabela 1. Najczęstsze czwartorzędowe związki amoniowe wchodzące w skład preparatów odkażających
Table 1. The most frequent quaternary ammonium compounds of disinfectants

Nazwa związku Name of compound	Zastosowanie Usage
Bromek laurylopirydyniowy / Lauropyridinium bromide	odkażanie: / disinfection of: – skóry / skin
Bromek alkilodimetylobenzyloamoniowy / Alkyl-dimethyl-benzyl-ammonium bromide	– błon śluzowych / mucous membranes
Bromek benzylodecylo-dimetyloamoniowy / Benzyl-decyldimethyl-ammonium bromide	– powierzchni / surfaces
Etoksycyjan n-alkilodimetyloamoniowy / n-alkyl-dimethyl-ammonium etoxysulphate	– narzędzi / instruments
Chlorek alkilodimetylobenzyloamoniowy / Alkyl-dimethyl-benzyl-ammonium chloride	
Chlorek benzylodecylo-dimetyloamoniowy (chlorek benzalkonium) / Benzalkonium chloride (Benzyl-decyldimethyl-ammonium chloride)	
Chlorek benzylo-didecylo-bis-2-hydroksy-etyloaminy / Benzyl-didecyl-bis-2-hydroxyethylamine chloride	
Chlorek dodecylo-trimetyloamoniowy / Dodecyl-trimethyl-ammonium bromide	
Chlorek benzylo-dihydroksyetylokokosalkiloamoniowy / Benzyl-dihydroxyethyl-coco-alkyl-ammonium chloride	
Chlorek dialkilodimetyloamoniowy / Dialkyl-methyl-ammonium chloride	

wydalają QACs w postaci jednowartościowych kationów. Taki mechanizm może występować u niektórych szczepów bakterii *Staphylococcus aureus* (14,15).

Opisane unikalne właściwości czwartorzędowych soli i zasad amoniowych oraz ich biodegradowalność zapewniły tym związkom szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Niestety ze wzrostem zapotrzebowania i wykorzystania tych substancji chemicznych zarówno w środowisku pracy, jak i poza nim wiąże się ryzyko ujawnienia ich negatywnego oddziaływania na organizm człowieka. W niniejszej pracy przedstawiono doniesienia na ten temat.

METODY PRZEGLĄDU

Piśmiennictwo do przeglądu uzyskano w internetowej bibliograficznej bazie danych Medline i multiwyszukiwarkę zasobów informacyjnych Ebsco Discovery Service™ (EDS). Pod uwagę wzięto prace w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w latach 1965–2014. W wyszukiwaniu wykorzystano następujące słowa kluczowe: ekspozycja i anafilaksja, astma, nieżyt nosa, zapalenie skóry, alergia na środki odkażające, czwartorzędowe związki amoniowe i toksyczność chlorku benzalkonium (oraz analogicznie w jęz. angielskim: exposure and anaphylaxis, asthma, rhinitis, dermatitis, allergy to disinfectants, quaternary ammonium compounds, benzalkonium chloride toxicity).

W niniejszej publikacji wykorzystano także informacje z materiałów konferencyjnych, krajowych sympozjów naukowych dotyczących budowy chemicznej i zastosowania czwartorzędowych związków amoniowych oraz z tematycznych monografii i podręczników medycznych polskiego autorstwa.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Konsekwencje zdrowotne ekspozycji na czwartorzędowe związki amoniowe

Czwartorzędowe związki amoniowe odgrywają rolę zarówno czynników o działaniu toksycznym i drażniącym na skórę i błony śluzowe (w tym także dróg oddechowych), jak i alergenów (16,17).

Mechanizmy działania

Czwartorzędowe związki amoniowe promują rozwój alergicznych schorzeń dróg oddechowych, jednak mechanizmy leżące u podłoża tego zjawiska nie zostały dokładnie poznane (18). Mogą torować drogę alergizacji na alergeny pospolite powszechnie obecne

w środowisku komunalnym poprzez zwiększanie przepuszczalności nabłonka oskrzelowego, zaburzenia pracy rzęsek i ekspozycji receptorów czuciowych, a także poprzez negatywny wpływ na funkcje immunoregulacyjne makrofagów pęcherzykowych (19,20).

Czwartorzędowe związki amoniowe poprzez właściwości powierzchniowo czynne mogą prawdopodobnie wywoływać niespecyficzne uwalnianie histaminy z mastocytów (komórek tucznych) na drodze nieimmunologicznej (21,22). Inhalacja chlorku benzalkonium, będącego składnikiem konserwującym wielu leków wziewnych, u pacjentów z astmą o ciężkim przebiegu wywoływała skurcz oskrzeli w wyniku uwalniania histaminy (23,24). Inni autorzy obserwowali także stymulację receptorów drażniących i niemielinowych czuciowych zakończeń nerwowych przez beznalkonium, co wywoływało m.in. odruchowy skurcz oskrzeli i uwalnianie tachykinin (25).

Bezpośrednie toksyczne działanie QACs na nabłonek oddechowy może więc wynikać z działania enzymów z grupy peptydaz trawiących wydzielone tachykininy, ale także ze zwiększenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach i nadprodukcji mediatorów zapalnych, takich jak pochodne kwasu arachidonowego (26). Działanie alergizujące QACs, podobnie jak w przypadku innych czynników o małej masie cząsteczkowej, może wynikać z ich zachowywania się w ustroju jak hapteny, czyli cząstkowe antygeny zdolne do immunizacji po koniugacji z nośnikiem białkowym (27). Nie wyklucza się jednak możliwości rozwoju uczulenia na QACs w mechanizmie IgE-zależnym (28,29).

Anafilaksja

Mezger i wsp. opisywali reakcje anafilaktyczne po aplikacji preparatu okulistycznego i kropli donosowych zawierających w składzie jeden z czwartorzędowych związków amoniowych – chlorek benzyloalkiloamoniowy (chlorek benzalkonium, benzalkonium – BAC) (30,31). Objawy zostały potwierdzone dodatnim wynikiem punktowych testów skórnych z BAC (30,31).

Uważa się, że poszczególne QACs mogą wykazywać krzyżową reaktywność immunologiczną między sobą oraz z innymi związkami chemicznymi o podobnej budowie, np. lekami anestetycznymi (32,33). Anafilaksja na miorelaksanty powszechnie stosowane w znieczuleniu ogólnym, np. suksametonium, ma IgE-zależne podłoże związane z jonem amoniowym cząsteczki środka anestetycznego (34,28). Osoby, u których obserwowano wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego po podaniu środków zwiotczających, zaprzeczały, że były narażone

na jakąkolwiek ekspozycję na nie w przeszłości (28,35). Pozwala to domniemywać, że do uczulenia na związki amoniowe doszło w wyniku środowiskowego kontaktu z QACs powszechnie stosowanymi w kosmetykach i preparatach myjących.

Działanie drażniące i alergia kontaktowa

Udowodniono drażniące działanie na skórę czwartorzędowych związków amoniowych (36). Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia obejmuje głównie okolice narażone na bezpośrednie działanie środków chemicznych, czyli ręce i przedramiona. Zmiany chorobowe obserwowano jednak także na twarzy, szyi i dekolcie, jak w przypadku zmian o podłożu alergicznym (37). Cox i wsp. oraz Dejobert i wsp. opisywali rozsiane zmiany skórne na odsłoniętych częściach ciała po ekspozycji na QACs, które klinicznie przypominały zapalenie skórno-mięśniowe (38,39).

Objawy alergii natychmiastowej o charakterze pokrzywki mogą ulegać uogólnieniu z towarzyszącym rozwojem objawów ocznych i ze strony dróg oddechowych. Z kolei u podłoża wyprysku kontaktowego leży IV typ nadwrażliwości według Gella i Coombsa, tzw. opóźniony, w którym udział biorą swoiste limfocyty (cluster of differentiation 4 – CD4+), makrofagi i bazofile oraz wiele cytokin, wydzielanych przez te komórki (37,38,40).

Wyniki badań przeprowadzonych w Instytucie Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi wskazują, że ok. 20% pracowników służby zdrowia z zapalnymi zmianami skórnymi jest uczulonych na chlorek benzalkonium (41). Benzalkonium jest dotychczas najlepiej poznanym czwartorzędowym związkiem amoniowym pod względem oddziaływania na organizm człowieka, ponieważ jest powszechnie stosowany jako składnik konserwujący roztwory lekowe i soczewki kontaktowe oraz w preparatach myjących i odkażających.

W badaniach Bursteina oraz Becqueta i wsp. przeprowadzanych na zwierzętach sugerowano toksyczność BAC w stosunku do komórek rogówki oka podczas dłuższego stosowania preparatów okulistycznych z jego zawartością (42,43). Opisywano reakcje nadwrażliwości ze strony oczu (zaczerwienienie spojówek, obrzęk powiek, uczucie pieczenia oczu) na chlorek benzalkonium u pacjentów stosujących preparaty okulistyczne z jego zawartością (44,45). Uzyskano u nich dodatnie wyniki płatkowych testów skórnych z BAC. W badaniu przeprowadzonym przez Szwajcarską Grupę ds. Kontaktowego Zapalenia Skóry (Swiss Contact Dermatitis Research Group) stwierdzono, że BAC jest odpowiedzialny za rozwój ok. 5% przypadków tego schorzenia (46).

Niemieckie Towarzystwo Alergii Kontaktowej (German Contact Allergy Group) uznało jednak BAC za słaby alergen kontaktowy, ponieważ w badaniu przeprowadzonym w latach 1990–1991 w 8 klinikach dermatologicznych u 225 z 2146 pacjentów na podstawie wyników testów naskórkowych z chlorkiem benzalkonium wykazano działanie alergizujące BAC, u 258 dodatkowo działanie drażniące, ale tylko u 12 z nich rozpoznano kontaktowe zapalenie skóry (47).

Schorzenia układu oddechowego

Cząsteczki amin mogą docierać do układu oddechowego poprzez bezpośrednią aspirację molekuł rozpylonych w powietrzu oddechowym podczas aplikacji środka w aerozolu lub poprzez wdychanie cząsteczek osadzonych na materii pyłu, jeśli zastosowano środek w postaci płynnej (48). Jak już wcześniej wspomniano, chlorek benzalkonium jako składnik leków wziewnych stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej powodował skurcz oskrzeli u osób z umiarkowaną lub ciężką nadreaktywnością (24).

Badanie przeprowadzone wśród pracowników ośrodków służby zdrowia ujawniło, że ekspozycja na czwartorzędowe związki amoniowe istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia objawów nieżytowych ze strony górnych dróg oddechowych i astmy oskrzelowej (odpowiednio – iloraz szans: 3,2 i 7,5; 95% przedział ufności (confidence interval – CI): 1,4–7,2 i 1,8–31) (49). Możliwość wywołania astmy oskrzelowej przez chlorek benzalkonium zasugerował po raz pierwszy w 1978 r. włoski badacz Innocenti u pracownika pralni chemicznej (50).

W 1994 r. Berstein i wsp. opisali dokładniej przypadek astmy zawodowej spowodowanej ekspozycją zawodową na BAC będący składnikiem środka myjąco-dezynfekującego (51). Podstawą rozpoznania była przeprowadzona z wykorzystaniem placebo swoista próba prowokacyjna wziewna (specific inhalant challenge test – SICT), w której przebiegu obserwowano spirometryczny spadek parametrów wentylacyjnych płuc pacjenta, oraz wyraźna poprawa kliniczna przebiegu choroby po zaprzestaniu dotychczasowej ekspozycji.

Sześć lat później Purohit i wsp. opublikowali pracę, w której przedstawili 3 przypadki zawodowej alergii indukowanej chlorkiem benzalkonium (26). U pierwszej pacjentki, 44-letniej pielęgniarki, objawy astmy pojawiły się po ok. 3 latach od rozpoczęcia zawodowej ekspozycji na 10-procentowy BAC w preparacie dezynfekcyjnym. W trakcie dłuższej przerwy w pracy objawy ustępowały. Wyniki punktowych testów skórnych z alergenami pospolitymi były ujemne. Rozpoznanie

ustalono na podstawie SICT, w której przebiegu obserwowano późną reakcję astmatyczną ze strony oskrzeli (po upływie 9 godzin monitorowania od momentu rozpoczęcia ekspozycji na BAC).

Druga pacjentka, 45-letnia instrumentariuszka z 10-letnim stażem pracy zawodowej, od 3 lat obserwowała występowanie obrzęku powiek, objawów nieżyty nosa, napadów kaszlu i świszczącego oddechu po upływie kilku godzin od zakończenia aplikacji środka odkażającego z zawartością BAC. Po przeprowadzeniu SICT również w tym przypadku obserwowano późną reakcją astmatyczną ze strony oskrzeli (po upływie 6 godzin), natomiast łzawienie oczu i kaszel wystąpiły już po upływie 20 min od rozpoczęcia ekspozycji. U tej samej pacjentki dodatkowo stwierdzono atopię i alergię kontaktową na nikiel.

W trzecim opisanym przypadku, dotyczącym 52-letniej pielęgniarki uczulonej na pyłki traw i chwastów, subiektywne objawy uczucia blokady nosa i braku powietrza wystąpiły już w 2. min od rozpoczęcia ekspozycji na benzalkonium, a skurcz oskrzeli (potwierdzony pomiarami spirometrycznymi) zaobserwowano już w 3. godz. monitoringu SICT.

We wszystkich wspomnianych powyżej przypadkach wykonane wyjściowo wziewne próby metacholinowe potwierdziły obecność nieswoistej nadreaktywności oskrzeli, natomiast nie wykazano obecności swoistych przeciwciał w surowicy pacjentek dla QACs i dla środków anestetycznych.

Burge i wsp. rozpatrywali alergiczne podłoże astmy u 44-letniego farmaceuty w wyniku ekspozycji na chlorek laurylodimetylobenzyloamoniowy zawarty w preparacie do czyszczenia podłóg (52). Pacjent zaobserwował najgorsze samopoczucie każdego tygodnia w czwartek, po gruntownym sprzątnięciu i myciu pomieszczeń w aptecce poprzedniego dnia. Zmiana środka myjącego na niezawierający QACs przyniosła wyraźne ustąpienie dolegliwości.

Dwa przypadki astmy zawodowej u pracowników służby zdrowia wywołanej ekspozycją na benzalkonium rozpoznano także w Klinice Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (53). U obu pacjentek z pozytywnymi wynikami testów skórnych na benzalkonium, wykonanych metodą punktową, współwystępował alergiczny nieżyt nosa i kontaktowe zapalenie skóry, potwierdzone dodatnimi wynikami testów naskórkowych. Z kolei reakcja astmatyczna w przebiegu SICT miała charakter 2-fazowy. Badanie popłuczyn nosowych pobranych przed przeprowadzeniem i po przeprowadze-

niu SICT wykazało obecność zmian cytologicznych, które potwierdziły alergiczny charakter reakcji zapalnej (znamienny wzrost eozynofili).

Należy również odnotować, że w opublikowanych przez Francuską Narodową Sieć ds. Nadzoru i Prewencji Zdrowia Zawodowego (Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles) wynikach obserwacji z lat 2001–2009 wykazano ogólną tendencję spadkową rozpoznawania astmy związanej z pracą, z wyjątkiem przypadków wywołanych coraz częstszą ekspozycją na czwartorzędowe związki amoniowe (54).

WNIOSKI

Powszechne zastosowanie czwartorzędowych związków amoniowych w środowisku pracy i poza nim niesie ze sobą zagrożenie rozwoju schorzeń o podłożu alergicznym oraz wynikających z działania drażniącego tych substancji chemicznych. Nie powinno się bagatelizować potencjalnych skutków ekspozycji na QACs, dlatego należy stosować je ostrożnie i z zachowaniem wszelkich standardów higienicznych. Podstawą zapobiegania negatywnym konsekwencjom zdrowotnym w przypadku substancji chemicznych, w tym o działaniu odkażającym, jest prewencja pierwotna. Ograniczenie narażenia można uzyskać m.in. poprzez stosowanie preparatów w płynie zamiast w aerozolu lub spreju (zmniejsza to depozycję cząstek w strefie oddechowej), odpowiednią wentylację pomieszczeń i zastosowanie środków ochrony indywidualnej (rękawic, maski, gogli) (17,55). Podczas przeprowadzania wywiadu chorobowego z pacjentem aktywnym zawodowo i mającym objawy alergiczne zawsze należy zadać pytanie o charakter wykonywanej pracy i rodzaj narażenia zawodowego, który mógłby mieć potencjalny związek z wystąpieniem dolegliwości. W szczególności należy ustalić, czy chory ma kontakt z substancjami chemicznymi zawierającymi czwartorzędowe związki amoniowe. Jeśli tak, należy zapytać, czy zaobserwował wystąpienie lub nasilenie objawów po rozpoczęciu pracy na obecnym stanowisku i czy dolegliwości wykazują jakikolwiek związek z ekspozycją zawodową, np. czy nasilają się po zastosowaniu konkretnego preparatu albo ulegają remisji w czasie wolnym od pracy.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 8 maja 2012 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie chorób zawodowych z dnia 30 czerwca 2009 r. (56) każdy lekarz, który podczas wykonywania zawodu powziął podejrzenie choroby zawodowej

u pacjenta, jest zobowiązany do skierowania takiego pacjenta na dalsze badania do jednostki orzeczniczej I stopnia (wojewódzkiego ośrodka medycyny pracy) w celu dokonania dokładnej oceny narażenia zawodowego i wydania orzeczenia o rozpoznaniu lub braku podstaw do rozpoznania choroby zawodowej. Formularz skierowania określony jest w przepisach wydanych na podstawie art. 237, § 4 pkt 1 Ustawy z dnia 26 czerwca 1976 r. – Kodeks pracy (57).

W praktyce lekarze podstawowej opieki zdrowotnej lub specjalności innych niż medycyna pracy często nie mają w gabinetach dostępu do ww. formularzy ani wystarczającej ilości czasu podczas wizyty do wypełnienia skierowania. Rzetelność zawodowa nakazuje jednak lekarzowi poinformować pacjenta, że na mocy art. 235 Kodeksu pracy zgłoszenia podejrzenia choroby zawodowej może dokonać on sam do właściwego inspektora sanitarnego (najczęściej powiatowego lub wojewódzkiego), który w dalszym trybie postępowania wyda skierowanie na badania do jednostki orzeczniczej.

PIŚMIENNICTWO

1. Menshutkin N.: [About the affinity coefficient of alkyllogens and the amines]. *Z. Phys. Chem.* 1890;6:41–57. Po niemiecku
2. Pernak J.: Ciecze jonowe – nowe możliwości zastosowania czwartorzędowych soli amoniowych. W: Zieliński R. [red.]. *Czwartorzędowe sole amoniowe i obszary ich zastosowania w gospodarce*. Instytut Technologii Drewna, Poznań 2001, ss. 188–200
3. Późniak R.: Czwartorzędowe sole amoniowe jako środki antystatyczne. W: Zieliński R. [red.]. *Czwartorzędowe sole amoniowe i obszary ich zastosowania w gospodarce*. Instytut Technologii Drewna, Poznań 2001, ss. 95–104
4. Zieliński R.: Długołańcuchowe czwartorzędowe sole amoniowe i zjawiska agregacji w ich roztworach wodnych. W: Zieliński R. [red.]. *Czwartorzędowe sole amoniowe i obszary ich zastosowania w gospodarce*. Instytut Technologii Drewna, Poznań 2001, ss. 49–66
5. Jesionowski T., Skrzypczak A., Krysztafkiwicz A.: Wpływ struktury czwartorzędowych chlorków amoniowych na właściwości powierzchniowe strąconych krzemionek. W: Zieliński R. [red.]. *Czwartorzędowe sole amoniowe i obszary ich zastosowania w gospodarce*. Instytut Technologii Drewna, Poznań 2001, ss. 298–300
6. Miśkowiec-Zacharjasiewicz J.: Antystatyczne dodatki do tworzyw sztucznych. *Chemik* 1973;26:61
7. Pernak J., Broniarz J., Woźniak U.: Antykorozyjne i antyelektrostatyczne właściwości chlorku N-metylo-N'-alkilometylimidoazolinowego i chlorku N-alkilometylo-N,N-di(2-hydroxyetylo)-N-alkiloamonu. *Przem. Chem.* 1981;60(2):85–87
8. Pernak J., Pasternak A., Biernacka R., Skrzypczak A.: Antyelektrostatyczne właściwości chlorku imidazolinowego. *Acta Polym.* 1990;41(4):251–254, <http://dx.doi.org/10.1002/actp.1990.010410413>
9. Reuter G.: Skuteczność mycia i dezynfekcji w przemyśle mięsnym. *Med. Weter.* 1995;51(3):128–133
10. Russell A.D.: Bacterial resistance to disinfectants: Present knowledge and future problems. *J. Hosp. Infect.* 1999;43 Suppl. 1:S57–S68, [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(99\)90066-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(99)90066-X)
11. Domagk D.: Surfactants. *Dtsch. Med. Wascht.* 1935;61:828
12. Jacobs W.A.: The bactericidal properties of the quaternary salts of hexamethylenetetramine. The problem of the chemotherapy of experimental bacterial infections. *J. Exp. Med.* 1916;23:563–568, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.23.5.563>
13. Block S.S. [red.]: *Disinfection, sterilization, and preservation*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001
14. Stefańska J., Młynarczyk G., Młynarczyk A., Starościak B., Łuczak M.: Oporność szczepów *Staphylococcus aureus* na czwartorzędowe sole amoniowe i chlorheksydyne. *Med. Dośw. Mikrobiol.* 2002;54:191–197
15. Borges-Walmsley M.I., Walmsley A.R.: The structure and function of drug pumps. *Trends Microbiol.* 2001;9:71–79, [http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(00\)01920-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(00)01920-X)
16. Quirce S., Barranco P.: Cleaning agents and asthma. *J. Invest. Allerg. Clin.* 2010;20(7):542–550
17. Vandenplas O., Wiszniewska M., Raulf M., de Blay F., Gerth van Wijk R., Moscato G. i wsp.: EAACI position paper: Irritant-induced asthma. *Allergy* 2014;69(9):1141–1153, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12448>
18. Nielsen G., Larsen S., Olsen O., Løvik M., Poulsen L., Glue C. i wsp.: Do indoor chemicals promote development of airway allergy? *Indoor Air* 2007;17:236–255, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2006.00468.x>
19. Holt P.G.: Inflammation in organic dust-induced lung disease: New approaches for research into underlying mechanisms. *Am. J. Ind. Med.* 1990;17:47–54, <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.4700170109>
20. Preller L., Doekes G., Heederik D., Vermeulen R., Vogelzang P., Boleij J.: Disinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: An epidemiological study. *Eur. Respir. J.* 1996;9(7):1407–1413, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.96.09071407>
21. Read G., Kiefer E.: Benzalkonium chloride selective inhibitor of histamine release induced by compound

- 48/80 and other polyamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1979;211:711–715
22. Miszkiel K.A., Beasley R., Holgate S.T.: The influence of ipratropium bromide and sodium chromoglycate on benzalkonium chloride-induced bronchoconstriction in asthma. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1988;26(3): 295–301
23. Beasley C., Rafferty P., Holgate S.: The role of preservatives in Atrovent-induced bronchoconstriction. *Thorax* 1987;42:230–231
24. Zhang Y.G., Wright W.J., Tam W.K., Nguyen-Dang T.H., Salome C.M., Woolcock A.J.: Effects of inhaled preservatives on asthmatic subjects: II. Benzalkonium chloride. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990;141:1405–1408, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/141.6.1405>
25. Miszkiel K.A., Beasley R., Rafferty P., Holgate S.T.: The contribution of histamine release to bronchoconstriction provoked by inhaled benzalkonium chloride in asthma. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1988;25:157–163, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03286.x>
26. Purohit A., Kopferschmitt-Kubler M.C., Moreau C., Popin E., Blaumeiser M., Pauli G.: Quaternary ammonium compounds and occupational asthma. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2000;73:423–427, <http://dx.doi.org/10.1007/s004200000162>
27. Lutz W., Pałczyński C.: Patogeneza astmy zawodowej wywołanej przez czynniki o małej masie cząsteczkowej. W: Pałczyński C., Kieć-Świerczyńska M., Walusiak J. [red.]. *Alergologia zawodowa*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2008, ss. 203–204
28. Baldo B.A., Pham N.H., Zhao Z.: Chemistry of drug allergenicity. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001;1: 327–335, <http://dx.doi.org/10.1097/00130832-200108000-00008>
29. Larsen S.T., Hansen R., Poulsen O.M., Nielsen G.D.: Adjuvant effect of benzalkonium chloride on the allergen-specific IgE, IgG1 and IgG2a antibody formation in BALB/c mice. *Basic Clin. Pharmacol.* 2004;95(2):94–96, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2004.950210.x>
30. Anderson D., Faltay B., Haller N.A.: Anaphylaxis with use of eye-drops containing benzalkonium chloride preservative. *Clin. Exp. Optom.* 2009;92(5):444–446, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1444-0938.2009.00395.x>
31. Mezger E., Wendler O., Mayr S., Bozzato A.: Anaphylactic reaction following administration of nose drops containing benzalkonium chloride. *Head Face Med.* 2012;8:29, <http://dx.doi.org/10.1186/1746-160X-8-29>
32. Huriez C., Agache P., Marten P., Vandaume G., Mennezier J.: [Allergy sells quaternary ammonium]. *Sem. Hop. Paris* 1965;41:2301–2304. Po francusku
33. Weston A., Assem E.S.K.: Possible link between anaphylactoid reactions to anaesthetics and chemicals in cosmetics and biocides. *Agents Actions* 1994;41 Supl. 1: C138–C139, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02007801>
34. Didier A., Cador D., Bongrand P., Furstoss R., Fourneron P., Senft M. i wsp.: Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987;79(4):578–584, [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(87\)80152-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(87)80152-5)
35. Fisher M.M., Baldo B.A.: Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: The value of morphine for detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth. Intens. Care* 2000;28:167–170
36. Krogsrud N.E., Larsen A.I.: Airborne irritant contact dermatitis from benzalkonium chloride. *Contact Dermatitis* 1997;36(2):112, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb00430.x>
37. Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B., Krysiak B., Stetkiewicz J., Ruta U., Krajewska B. i wsp. [red.]. *Zalecenia do wczesnego rozpoznawania chorób skóry wywołanych działaniem środków odkażających*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1997, ss. 28–29
38. Cox N.H.: Allergy to benzalkonium chloride simulating dermatomyositis. *Contact Dermatitis* 1994;31(1):50, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb01909.x>
39. Dejobert Y, Martin P, Piette F, Thomas P, Bergoend H. Contact dermatitis from didecyldimethylammonium chloride and bis-(aminopropyl)-laurylamine in a detergent-disinfectant used in hospital. *Contact Dermatitis* 1997;37(2):95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb00050.x>
40. Kowalski M.: Odpowiedź immunologiczna. W: Kowalski M. [red.]. *Immunologia kliniczna*. Mediton, Łódź 2000, s. 30
41. Kieć-Świerczyńska M., Krysiak B.: Stosowanie odpowiednich środków odkażających w zakładach służby zdrowia. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 1998, ss. 23–24
42. Becquet F., Goldschild M., Moldovan M.S., Ettaiche M., Gastaud P., Baudouin C.: Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneconjunctival surface. *Curr. Eye Res.* 1998;17:419–425, <http://dx.doi.org/10.1080/02713689808951223>
43. Burstein N. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 1980;19: 308–313
44. Akoi J.: Allergic contact dermatitis due to eye drops. Their clinical features and the patch tests results. *Nihon Ika Daigaku Zasshi* 1997;64(3):232–237

45. Chiambaretta F., Poliquen P., Rigal D.: [Allergy to preservatives: 3 case reports about allergy caused by BAC]. *J. Fr. Ophth.* 1997;20:8–16. Po francusku
46. Perrenoud D., Bircher A., Hunziker T., Sutter H., Bruckner-Tuderman L., Stager J. i wsp.: Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 1994;30:276–279, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb00597.x>
47. Fuchs T., Meinert A., Aberer W., Bahmer F.A., Peters K.P., Lischka G.G. i wsp.: Benzalkonium chloride – A relevant contact allergen or irritant? Results of a multicenter study of the German Contact Allergy Group. *Hautarzt* 1993;44(11):699–702
48. Bello A., Quinn M.M., Perry M.J., Milton D.K.: Characterization of occupational exposures to cleaning products used for common cleaning tasks – A pilot study of hospital cleaners. *Environ. Health* 2009;8:11, <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-8-11>
49. Gonzalez M., Jegu J., Kopferschmitt M.C., Donnay C., Hedelin G., Matzinger F.: Asthma among workers in healthcare settings: Role of disinfection with quaternary ammonium compounds. *Clin. Exp. Allergy* 2014;44(3):393–406
50. Innocenti A.: Occupational asthma due to benzalkonium chloride. *Med. Lav.* 1978;69(6):713–715
51. Bernstein J., Stauder T., Bernstein D., Bernstein I.: A combined respiratory and cutaneous hypersensitivity syndrome induced by work exposure to quaternary amines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994;94:257–259, <http://dx.doi.org/10.1053/ai.1994.v94.a52646>
52. Burge P.S., Richardson M.N.: Occupational asthma due to indirect exposure to lauryl dimethyl benzyl ammonium chloride used in a floor cleaner. *Thorax* 1994;49:842–843, <http://dx.doi.org/10.1136/thx.49.8.842>
53. Pałczyński C.: Alergia natychmiastowa na środki odkażające. W: Pałczyński C., Kieć-Świerczyńska M., Walusiak J. [red.]. *Alergologia zawodowa*. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2008, ss. 436
54. Paris C., Ngatchou-Wandji J., Luc A., McNamee R., Bensefa-Colas L., Larabi L. i wsp.: Work-related asthma in France: Recent trends for the period 2001–2009. *Occup. Environ. Med.* 2012;69:391–397, <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2011-100487>
55. Siracusa A., de Blay F., Folletti I., Moscato G., Olivieri M., Quirce S. i wsp.: Asthma and exposure to cleaning products – A European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy*. 2013;68(12):1532–1545, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12279>
56. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 8 maja 2012 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie chorób zawodowych. *DzU z 2012 r. poz. 662*, tekst jednolity *DzU z 2013 r. poz. 1367*
57. Ustawa z dnia 26 czerwca 1974 r. Kodeks pracy z późniejszymi zmianami. *DzU z 2014 r. poz. 208*