

Viri, usoda in škodljivost ostankov zdravil v okolju

Agnes Šömen Joksić

7. posvet Kemijska varnost za vse:

ZDRAVILA V ODPADKIH – NEVARNE KEMIKALIJE V OKOLJU, 8.10.2015, Maribor

Vsebina – predstavitev ciljev posveta

- Učinkovine zdravil - farmakološko aktivne substance (FAS)
- FAS = različne sintetične kemikalije s posebnim namenom učinkovanja
 - Humana medicina
 - Veterinarska medicina
 - Ostala sredstva s podobnim namenom (npr. biocidi)
- Razširjanje FAS v okolju – različni viri
- Prisotnost FAS v okolju – raziskave:
 - Površinske vode, podtalnica, tla, organizmi...
 - Pitna voda, hrana?
- Škodljivi učinki na okolje in ekosisteme (ekotoksikološke raziskave)
- Tveganje za zdravje ljudi?
- Problematika odpadnih vod – kaj predstavlja problem in izziv
- Ravnanje z ostanki zdravil
- Odnos do rabe in uporabe zdravil
 - Zakaj sploh odpadna zdravila?
- „Kemijska varnost“ – sodelovanje, informiranje, ozaveščanje in izobraževanje
 - Kaj sedaj in kako?

Nekaj dejstev

Število in vrednost receptov, Slovenija, 2013

Skupina	Število receptov	Število na prebivalca	Vrednost v Eur
Originalna in generična zdravila	16.674.017	8,10	444.262.023
Magistralni pripravki	330.843	0,16	6.819.852
Skupaj	17.004.860	8,26	451.081.875

http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_ambulantno_predpisanih_zdravil_2013_2.pdf

Količina zbranih odpadnih zdravil v Sloveniji (Kemofarmacija)

Leto	Količina zbranih odpadnih zdravil, t
2013	61,5
2014	65,6

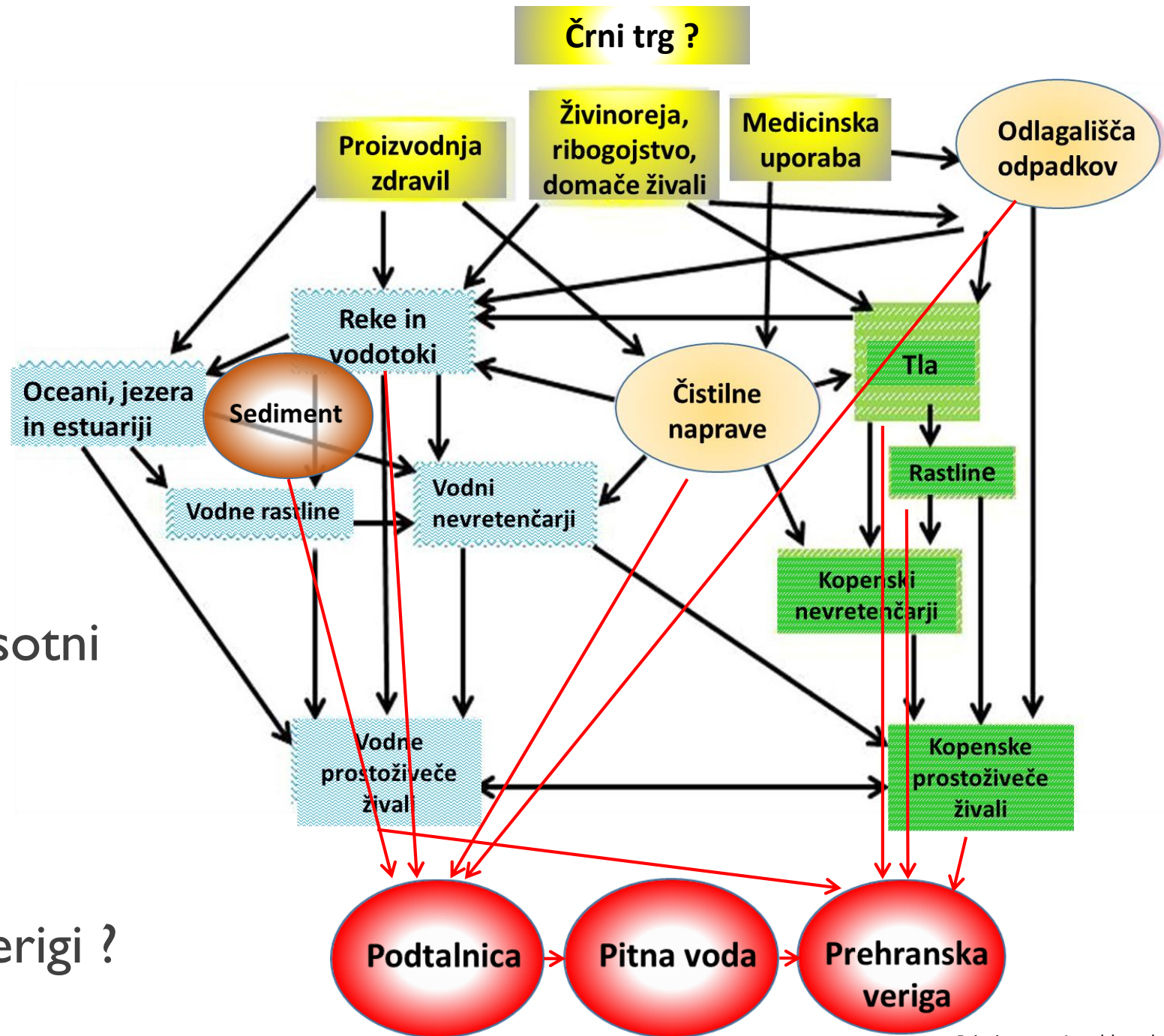
**77 % ni uporabljenih
(pretečeni rok uporabe)**

<http://issuu.com/interseroh/docs/inter-letno-2013>

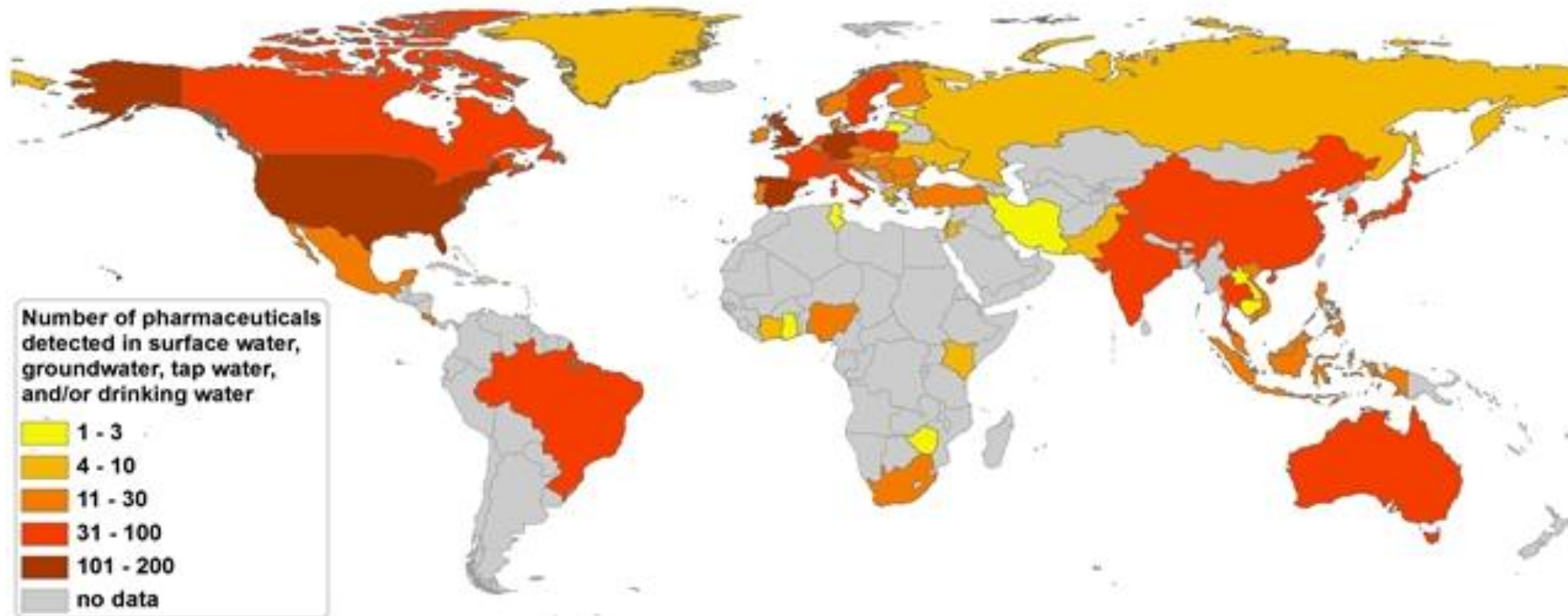
Viri in razširjanje ostankov FAS v okolju

Ostanki zdravil dokazano prisotni v vodnem okolju (pov. vode, podtalnica)

Prisotnost v pitni vodi ?
Prisotnost v prehranjevalni verigi ?

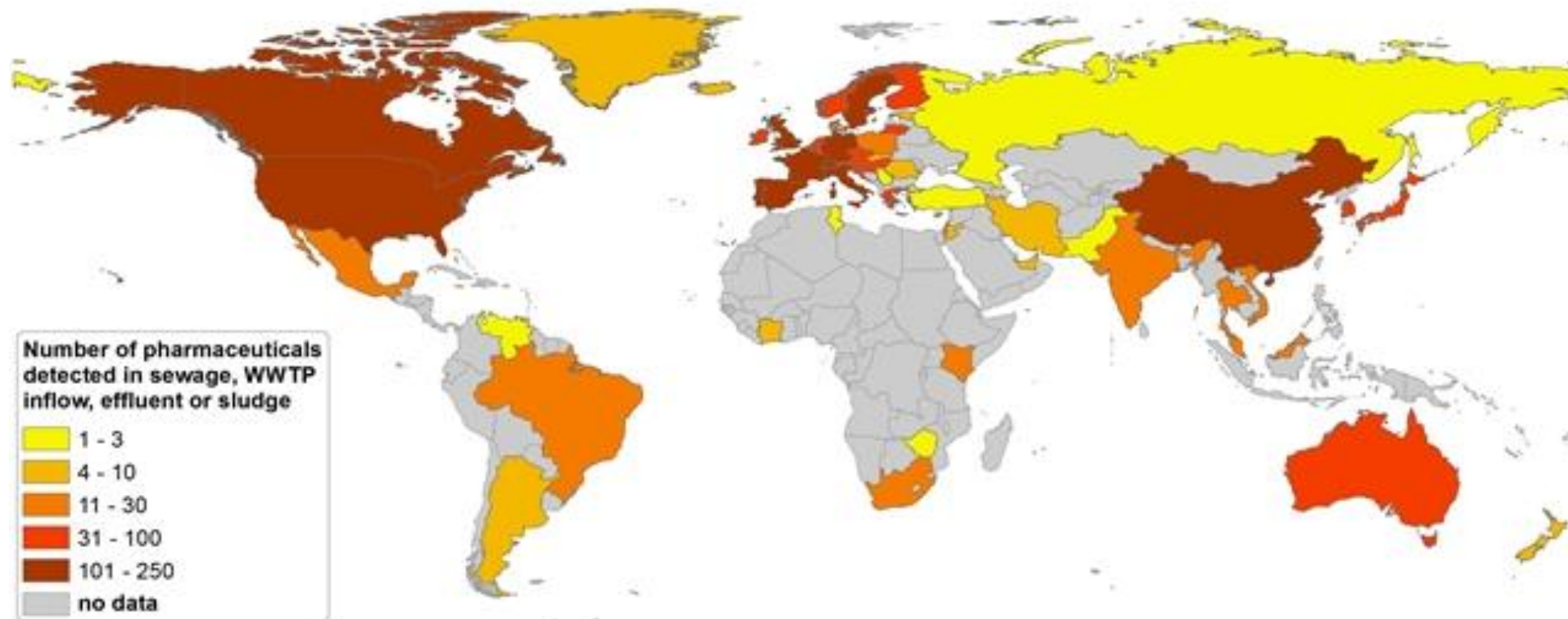


Globalna razširjenost FAS – površinske vode, podtalnica, pitna voda (vir: IWW, 2014)



- Antibiotiki
- Analgetiki
- Beta blokerji
- Kontrastni medij za rtg
- Sintetični estrogeni
- Zdravila za zniževanje holesterola

Globalna razširjenost FAS – odplake (dotok, iztok na ČN), odp. blato ČN (vir: IWW, 2014)



- Antibiotiki
- Analgetiki

- Beta blokerji
- Kontrastni medij za rtg

- Sintetični estrogeni
- Zdravila za zniževanje holesterola

Dva vidika FAS

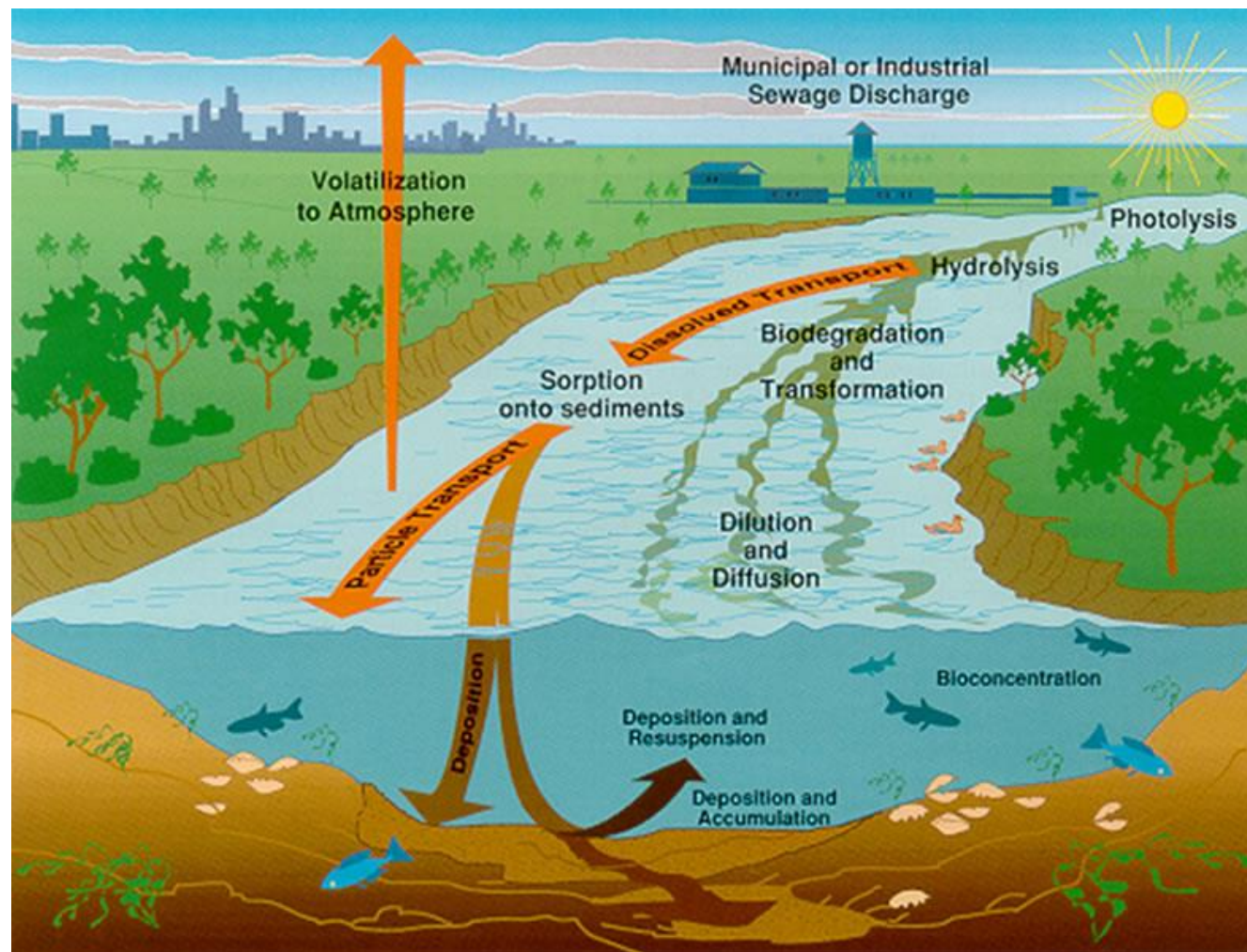
	Farmakološki vidik (glavne značilnosti)	Okoljski/ekološki vidik (glavne značilnosti)
Število aktivnih substanc	Ena ali več (kontroliran učinek)	Neznano število - „cocktail“ učinek več različnih substanc
Fizikalno-kemijske lastnosti	Stabilnost	Podvržena spremembam
Odmerjanje	Tarčno - glede na terapevtske zahteve	Razpršeni viri in stalen vnos
Učinek	Namerni učinki (terapevtski)	„Namerni“ učinki postanejo neželeni – škodljivi/toksični za okolje
Metabolizem/transformacija/tarčni organizem	Proučen metabolizem Ista vrsta (človek, žival)	Nepoznavanje procesov sprememb Različni tipi in vrste organizmov na različnih trofičnih nivojih
Reguliranje, nadzor	Dobro regulirani, nadzorovani, največja možna varnost	Niso regulirani in nadzorovani, niso obravnavani v nobenem od mednarodnih dogovorov ali ureditev

FAS se razlikujejo od tipičnih okoljskih onesnažil

- V okolje vstopajo lahko kot originalna (starševska) molekula, metabolit ali konjugat
 - lahko so prisotne v mešanici z drugimi FAS, organskimi in anorganskimi onesnažili
 - lahko so podvržene različnim nadaljnjim biotskim ali abiotskim procesom v okolju
- Pogosto v ionski obliki – hidrofilno obnašanje
 - netipično v primerjavi s tradicionalnimi okoljskimi lipofilnimi onesnažili (npr. PCB, dioksini, PBDE,...)
 - večina obstoječih okoljskih modelov in metod za določanje škodljivih učinkov oziroma tveganja ni primernih

Usoda FAS v (vodnem) okolju

- Transport in transformacija v glavnem preko vodnega medija:
 - sorpcija, ionizacija, hidroliza, oksidacija-redukcija, fotoliza, biotransformacija - biorazgradnja, precipitacija-raztapljanje
 - koncentracija v vodni fazi ni zanesljivo merilo
 - potencialna biodostopnost in kopičenje v organizmih



Primeri učinkov FAS na zdravje okolja

- Sintetični hormoni (etinil-estradiol, EE2):
hormonski motilci, <1 ng/L;
 - feminizacija ribjih samčkov in strukturne spremembe spolnih organov; vplivi opaženi tudi pri žabah, aligatorjih in mehkužcih
 - bioakumulacija
- Kardiovaskularna zdravila
 - neselektivni beta-blokerji (propranolol) povezan z zmanjšanjem nastajanja iker pri nekaterih vrstah rib
 - zdravila za zniževanje holesterola in trigliceridov (gemfibrozil) povezana z zmanjšanjem nastajanja spolnih hormonov pri ribah
- Antidepresanti
 - citalopram najden v jetrih ostriža
 - fluoksetin povezan z učinkom na zmanjšanje plavalne zmožnosti rib
- Antibiotiki
 - tetraciklini in kinoloni vstopijo v okolje nespremenjeni in se slabo razgrajujejo; prizadenejo mikroorganizme in ribe
 - ciprofloksacin povezan s pojavom odpornih vodnih bakterij
 - vpliv na razvoj protimikrobne odpornosti

Tveganje za zdravje ljudi – velika neznanka

FAS v okolju lahko posredno in neposredno vplivajo na človekovo zdravje

Antibiotiki - v okolju obstojni ostanki

- Vpliv na okoljsko porojeno protimikrobno odpornost – zmanjšanje učinkovitosti delovanja ČN
- Razvoj odpornih patogenih mikroorganizmov, npr. salmonela, EHEC (zalivanje zelenjave!), enterokoki, MRSA, itd.
- Vpliv na zmanjšano učinkovitost zdravljenja s protimikrobnimi zdravili

Hormonski motilci – v okolju obstojni ostanki

- Neposredna izpostavljenost preko pitne vode in hrane
- Občutljive skupine (otroci)
- Posebej problematična izpostavljenost v obdobju razvoja (*in-utero*)

Kombinacije različnih FAS, tudi z običajnimi kemijskimi okoljskimi onesnažili

Nekatero možnosti za zmanjševanje tveganja

- Določitev fizikalnokemijskih lastnosti FAS in razširjanje v okolju (okoljske nevarnosti)
- Določitev toksičnih učinkov aktivnih komponent FAS na okolje in ocena tveganja (ekotoksikologija)
- Zelena farmacija (eko-učinkovit razvoj in sinteza „zelenih“ zdravil)
- Okoljski standardi za FAS, reguliranje in spremljanje – monitoring
- Ukrepanje
- Ustrezna tehnologija čiščenja odpadnih voda
 - Omejevanje polivanja gnojevke in odpadnega blata ČN (na njivah)
- Ustrezna priprava (obdelava) pitne vode
- **Izobraževanje, osveščanje in komunikacija strokovne in splošne javnosti**
 - Previdnostno načelo (tudi pri proizvodnji)
 - Omejevanje rabe - predpisovanja zdravil
 - Dosledno pravilno zbiranje in odlaganje (uničevanje) ostankov zdravil

Primer dobre prakse - okoljsko klasificiranje FAS (Švedska)

Glede na okoljske nevarnosti (environmental hazard)

- Lastnosti - sposobnost (kemikalije), da škodljivo deluje na okolje (PBT indeks):
 - Obstočnost – odpornost proti razgradnji v vodnem okolju (Persistence, P)
 - Bioakumulativnost – kopičenje v adipoznem tkivu vodnih organizmov (Bioaccumulation, B) (OECD $\log K_{ow}$ test)
 - Toksičnost – sposobnost strupenega delovanja na vodne organizme (Toxicity, T) (OECD Guidelines)

Višji indeks (od 0-9) pomeni večjo okoljsko nevarnost

Glede na okoljsko tveganje (environmental risk)

- Možnost toksičnega delovanja na vodne organizme zaradi vsakodnevne in obsežne uporabe FAS
- Razmerje med PEC in PNEC
- Štiri kategorije stopnje tveganja:
 - Nepomembno: $PEC/PNEC \leq 0,1$
 - Nizko: $PEC/PNEC > 0,1 - \leq 1$
 - Zmerno: $PEC/PNEC > 1 - \leq 10$
 - Visoko: $PEC/PNEC > 10$

Previdnostno načelo

- Princip upoštevanja previdnosti oziroma ukrepov za preprečevanje škodljivih učinkov, če obstaja razlog/možnost/dvom, da izdelek ali tehnologija proizvodnje vključuje nesprejemljivo tveganje za zdravje okolja in ljudi – četudi ni dokončnih znanstvenih dokazov za takšne učinke
- Previdnostno načelo je del EU zakonodaje in veljavno v vseh državah članicah

Odpadna zdravila v okolju – kaj sedaj?

- »Eko-klasifikacija“ FAS in določitev toksičnih učinkov FAS na okolje (ekotoksikologija) – kje smo?
- Kvalitativno in kvantitativno spremljanje FAS v (vodnem) okolju – kje smo?
- Okoljski standardi in reguliranje – kaj se dogaja na tem področju?
- Sodobne tehnologije čiščenja na ČN in obdelave pitne vode – Ali so problemi evidentni in kako se bo pristopalo k reševanju?
- Ravnanje z odpadnimi zdravili – zakaj sploh odpadna zdravila?
- »Zelena farmacija«: eko učinkovit razvoj in sinteza »zelenih« zdravil – po vzoru »zelene kemije« - kaj kažejo trendi?
- Izobraževanje vseh skupin javnosti, predvsem otrok in mladine – kdo, kako?

Viri

- Arnold KE et al. 2014
- Arnold KE et al. 2013
- EEA Technical Report 1/2010,; www.eea.eu
- Health Care without Harm Europe, 2014, The Stockholm County Council, 2003; www.fass.se
- IWW Rheinisch-Westfaelisches Institut für Wasser, 2014; <http://iww-online.de/>
- Kemofarmacija, Poročilo načrta skupnega ravnanja z odpadnimi zdravili, 2013,; www.kemofarmacija.si
- Narvaez VJF in Jimenez CC 2011
- NIJZ, Poraba ambulantno predpisanih zdravil, 2013; www.nijz.si