

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

Gyógyszerészet 50. 539–545. 2006.

Gyógyszermaradvány a vízi környezetben és jelentőségének kérdései

Dr. Sujbert László

1. Bevezetés

A gyógyszerkészítmények forgalma világszerte folyamatosan emelkedik. A gyógyszerforgalom értékének 2000 – 2004 közötti emelkedő tendenciáját az **1. ábra** grafikusan szemlélteti [1–3]. A forgalom emelkedése a világ népességének emelkedő gyógyszerfogyasztását is jelzi, a fogyasztás alakulása pedig feltételezi a gyógyszermaradvány megjelenését a vízi környezetben. A gyógyszermaradvány a vízi környezet nyomszennyezését okozhatja [4].

Európában a múlt század kilencvenes éveitől kezdődően a talajvíz szennyeződés került előtérbe [5]. A talajvíz szennyezésének meghatározása és forrásának felderítése munkacsoportok szakszerű munkáját igényli. A talajvíz-szennyeződés egyik lehetősége a gyógyszergyári hulladék eredetű szennyezés [6, 7].

A gyógyszeripari hulladékkal szennyezett talajvíz Magyarországon pl. a váci vízmű parti szűrőszűkítőkútjainak vizét is szennyezte. A szennyezés következtében az ivóvízben intenzív szag- és ízkarosodás keletkezett, valamint a vizet fogyasztó lakosságnál – különösen a gyermekeknél – gyomor- és bélrendszeri, valamint idegrendszeri panaszok is jelentkeztek. Ezek objektív vizsgálatára részben vízminőségi vizsgálatokat, részben orvosi vizsgálatokat végeztek [6, 7]. A váci ivóvízbázis kútjainak gyógyszeripari hulladék eredetű talajvíz-ivóvíz szennyezőit GC/MS vizsgálatokkal elemezték. Az összión-kromatogramon több bioaktív szennyező anyag „csúcsai” jelentek meg. A **2. ábrán** a kromatográfias csúcsokhoz tartozó néhány szennyező anyag nevét is közöljük. Ezek – a szerzők feltételezése szerint –

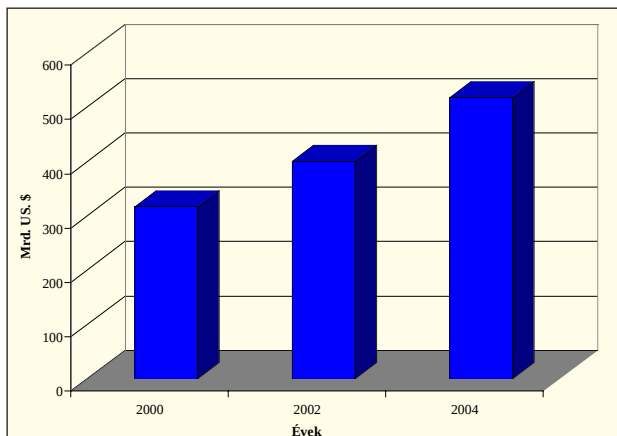
a gyártásnál használt oldószerek, alapanyagok, vagy a gyártáskor keletkezett intermedierek voltak.

A klofibrinsavat és származékait lipid-regulátor gyógyszerkészítményként egyre növekvő mértékben használják a gyógyszerterápiában. Egy másik kutatásban azt vizsgálták, hogy a klofibrinsav terápiás adagolásban jelent-e a vízi környezetben terhelést? A klofibrinsav kimutatósi határa 1 ng/l, meghatározási határa 10 ng/l. Berlinben végzett sorozatvizsgálatok adatai szerint a klofibrinsav a vízi környezetben kimutatható és mérhető koncentrációban fordul elő. A berlini ivóvízben mért koncentráció 10–165 ng/l szintet ért el [8]. Megállapították, hogy a vízi környezetben és a szennyvíztisztítóban is nehezen bomló klofibrinsav terápiás alkalmazása talajvíz-, folyóvíz- és ivóvízszennyezést is okoz, a vízi környezet gyógyszermaradvány szennyezésének egészségreleváns kockázata azonban a klofibrinsav-szennyezés esetében is még megválaszolásra vár.

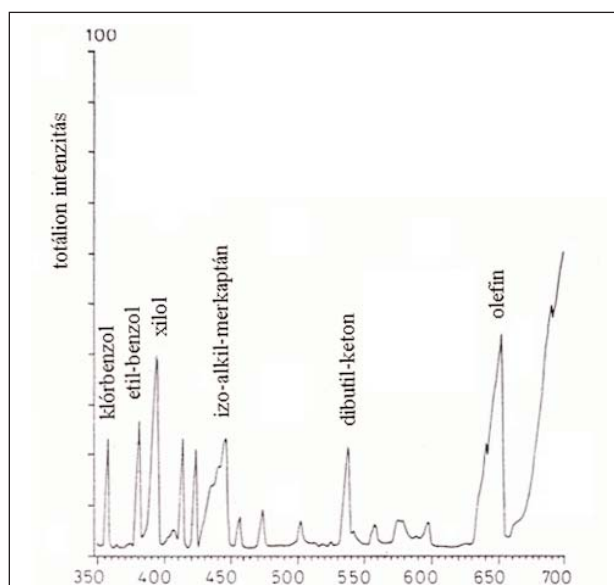
2. A gyógyszermaradvány sorsa a vízi környezetben

A gyógyszerkészítmények a biotranszformációt követően exkrétumokkal és hulladékokkal, közvetlenül vagy közvetetten, a vízi környezetbe emittálódnak. A vízi környezet részei

- a víztest (felszíni vizek, ivóvíz),



1. ábra: A világ gyógyszerforgalma 2000–2004 években [1–3]



2. ábra: Gyógyszergyári hulladékkal szennyezett talajvíz minta összión kromatogramjának részlete [7]

I. táblázat

Egyes gyógyszerek felhasználása és a gyógyszermaradvány koncentrációja a szennyvízben és a felszíni vízben [10]

Gyógyszer	Felhasználás (tonna/év)	Gyógyszermaradvány koncentrációja (µg/l)	
		szennyvízben	felszíni vízben
Lipidszintcsökkentők			
bezafibrát	38–57	0,25–4,56	0,005–0,38
fenofibrinsav	11–15	0,05–1,19	0,005–0,17
gemfibrozil	-	1,5 ^a	0,51
klofibrinsav	15–21	0,46–1,56	0,005–0,30
Nem-szteroid gyulladáscsökkentők			
acetilszalicilsav	23–116	0,05–1,51	< 0,05
diklofenák	48–72	0,005–1,59	0,005–0,49
fenazon	-	0,41 ^a	0,95 ^a
ibuprofén	48–96	0,05–3,35	0,05–0,28
Béta-receptor blokkolók			
betaxolol	16	0,19 ^a	0,028 ^a
bizoprolol	112	0,37 ^a	2,9 ^a
metoprolol	50	2,2 ^a	2,2 ^a
propranolol	3	0,29 ^a	0,59 ^a
Antibiotikumok, kemoterápiás szerek			
eritromicin	3,9–19,8	6,00 ^a	1,70 ^a
klaritromicin	1,3–2,6	0,24 ^a	0,29 ^a
klóramfenikol	-	0,56 ^a	0,06 ^a
roxitromicin	3,1–6,2	1,00 ^a	0,56 ^a
szulfametoxazol	16,6–76	2,00 ^a	0,48 ^a
trimetoprim	3,3–15	0,66 ^a	0,20 ^a

^a maximális érték

3. Adatok a vízi környezet gyógyszermaradvány előfordulásáról

A vízi környezetben a gyógyszermaradvány szennyezettség ng/l és µg/l koncentrációban fordul elő. A kémiai analitikai vizsgálatok szerint a vízi környezetből vett minták általában több gyógyszer maradványát tartalmazzák.

3.1 Adatok a gyógyszermaradvány előfordulásához szennyvízben

A szennyvíztisztító telepre befolyó tisztítatlan szennyvíz, valamint a tisztítás után a telepről kifolyó szennyvíz analitikai kémiai vizsgálatának mérési eredményeit a **4. ábrán** mutatjuk be. Az ábrán közölt mérési adatok többlépcsős tisztítóműben végzett vizsgálatok eredményei.

A telepre befolyó szennyvíz részben kommunális, kisebb részben ipari szennyvíz elegye [9]. A fekete színű oszlopdiagramok a tisztítatlan szennyvíz gyógyszermaradvány-koncentrációit ábrázolják ng/ml koncentrációban. A tisztítatlan szennyvízben diklofenák, ibuprofén, bezafibrát, diazepam, karbamazepin, szulfametoxazol, roxitromicin, iopromid hatóanyagok jelenlétét vizsgálták. A legnagyobb koncentrációban a diklofenák volt jelen, majd bezafibrát és karbamazepin a

sorrend. A szulfametoxazolt és a roxitromicint lényegesen kisebb koncentrációban mérték. Az iopromidot a befolyó szennyvízben nem tudták meghatározni. Az oszlopdiagramokon látható függőlegesen berajzolt egyenesek a mért adatok szórását mutatják.

A tisztított szennyvíz hatóanyag-koncentrációi csökkentek: a bezafibrát, a diazepam és az iopromid mennyisége nem volt mérhető, míg több hatóanyag koncentrációja a mérhetőség határát érte el. A vízi környezet szennyeződésének lehetőségét jelzi, hogy a diklofenák és a karbamazepin esetében mérsékelt volt a tisztítás hatásfoka. Az oszlopdiagramokról az is leolvasható, hogy a szulfametoxazolt és a roxitromicint a tisztítási technológia nyomokban átengedi.

Az oszlopdiagramok a szennyvíztisztítás jelentőségét bizonyítják a szennyezés eltávolításában. Ez azért is fontos, mert a telepről kifolyó szennyvíz a felszíni vagy a talajvizet kontaminálja.

3.2 Adatok a gyógyszerfelhasználáshoz, valamint a gyógyszermaradvány előfordulásához szennyvízben és felszíni vízben

Az **I. táblázatban** a jelentős felhasználású gyógyszerek közé sorolható, igen bioaktív gyógyszercsoportokba tartozó legfontosabb készítményeket tüntettünk fel; ezek a gyógyszercsoportok a lipidregulátorok, a

II. táblázat
A gyógyszer-maradvány koncentrációja talajvízben [10]

Gyógyszer-maradvány neve	Koncentráció (µg/l)
acetilszalicilsav	-
diklofenák	0,3
fenazon	< 0,01–1,25
fenofibrinsav	0–0,045
ibuprofén	0,2
klofibrinsav	0,07–7,3

nem-szteroid gyulladáscsökkentők, a béta-receptor blokkolók, az antibiotikumok és kemoterápeutikumok. A gyógyszer-csoportok között a nem-szteroid gyulladáscsökkentők felhasználása kiemelkedik, de mind-egyik csoportba tartozik néhány kiugróan nagy felhasználású készítmény.

Az egyes csoportok szennyvízben előforduló gyógyszer-maradványai változatos megoszlást mutatnak. Látható, hogy az antibiotikumok és a kemoterápeutikumok csoportjának szennyező hatása domináns. Az eltérő mértékű felhasználáshoz hasonlóan egyes készítményeknél a csoportra jellemző átlagnál nagyobb szennyezettségi érték is előfordul, ilyen pl. a bezafrát, az ibuprofén, a metoprolol és az eritromicin.

Látható, hogy a felszíni vízben mért értékek a szennyvízben mért koncentráció értékeihez viszonyítva általában nagyságrenddel, nagyságrendekkel kisebbek.

Az **I. táblázatban** közölt adatokkal arra szeretnénk a figyelmet felhívni, hogy a gyógyszer-maradvány nyomszennyezés a vízi környezetben előfordul és a gyógyszer-maradvány nyomszennyezés antropogén xenobiotikumnak minősül.

3.3 Adatok a gyógyszer-maradvány előfordulásához talajvízben

Európában a vízproblémák között a talajvíz kontamináció kérdése került előtérbe [5]. A talajvíz kontaminánsok a szakembereket ismeretlen feladatok elé állítják. A kontaminánsok részben a már korábban is előfordult és ismert környezetkárosító kémiai anyagok, pl. a poliklórozott bifenilek vagy a nitrózamin, részben pedig a külön gondot okozó, hulladékokból szivárgó, ki-lúgozódó, ismeretlen összetételű nyomszennyezők, mint pl. a gyógyszeripari hulladék [6, 7].

A gyógyszer-maradvány sorsát a **3. ábrán** vázoltuk és ismertettük, most azokra a direkt és indirekt lehetőségekre utalunk, amelyek a gyógyszer-maradvány talajvíz kontaminációjához vezetnek.

A gyógyszer-maradvány talajvízbéli előfordulásának mértékére vonatkozó mérési adatokat a **II. táblázatban** közöljük [10]. A mért értékek egymástól több nagyságrenddel is eltérhetnek és a koncentráció széles terjedelemben változhat. A bemutatott gyógyszerek közül különösen a diklofenák 1235 ng/l maximális értékére, valamint a klofibrinsav 7300 ng/l csúcserékére hívjuk fel a figyelmet. Feltűnő, hogy a sokak által használt acetilszalicilsav a vízi környezetben nem volt kimutatható, feltehetően az acetilszalicilsav bomlásának következtében.

A talajvízből nyert ivóvíz gyógyszer-maradvány szennyezése az ember indirekt expozícióját jelenti az ivóvízfogyasztás útján.

3.4 Adatok a gyógyszer-maradvány előfordulásához ivóvízben

Az ivóvíz-nyerés természetes úton talajvízből, a mesterséges ivóvíztermelés pl. folyóvízből (felszíni vízből) parti szűréssel és talajvíz dúsításával történhet. Az ivóvíz-előállítás eseténként többlépcsős mechanikai, fizikai, kémiai (esetenként biológiai) víztisztítási technológiát is igényelhet.

Amint a **3. ábrán** a gyógyszer-maradvány sorsát folyamatában és összefüggéseiben vázoltuk, a felszíni víz és a talajvíz egyaránt szennyeződhet gyógyszer-maradvánnyal. A **III. táblázat** különböző ATC-csoportokba tartozó gyógyszerek maradványkoncentrációit tartalmazza az ivóvízben [10]. Mint látható, a gyógyszer-maradványok koncentrációja széles skálán mérhető az ivóvízben, az értékek egymástól jelentősen különböznek.

A talajvízből nyert ivóvíz gyógyszer-maradvány-szennyezése, különösen a klofibrinsav adatait elemezve, felhívja a figyelmünket az ivóvízszennyezés

III. táblázat
A gyógyszer-maradvány koncentrációja ivóvízben [10]

Gyógyszer-maradvány neve	Koncentráció (ng/l)	Megjegyzés
bleomicin	< 5–13	Talajvízből termelt ivóvíz
diazepam	~ 10	
diklofenák	0–380	
dietilstilbösztrol	0–0,85	
etinilösztadiol	0–22,5	
fenazon	< 10–12,5	Talajvízből termelt ivóvíz
fenofibrát	0–45	Talajvízből termelt ivóvíz
ibuprofén	0–200	Talajvízből termelt ivóvíz
klofibrinsav	10–165	Talajvízből termelt ivóvíz
	70–7300	
metotrexát	< 6,25	
noretiszteron	< 2–10	
penicilloxi csoport	< 10	
propoxifenazon	0–1465	Talajvízből termelt ivóvíz

megelőzésére a vízminőség biztosítása érdekében, és a talajvízből nyert ivóvíz szennyeződésének jelentőségére. Vagyis az ivóvíz gyógyszermaradvány mentességét nagy valószínűséggel a gyógyszermaradvány-szennyezéstől mentes talajvíz garantálja. Jó tudni továbbá, hogy ivóvíz fogyasztáskor az antibiotikum- és ösztrogénhormon-maradvány indirekt expozíciója valószínűsíthetően releváns egészségkockázati faktor.

4. A vízi környezet gyógyszermaradvány expozíciójának és az expozíció várható hatásának kérdései

A vízi környezetben a gyógyszermaradvány elegy formájában fordul elő. Az elegyet több gyógyszer maradványa alkotja.

A gyógyszermaradvány nyomszennyezés közvetlenül megváltoztathatja a vízi környezet élettelen világát, ez a befolyás azonban specifikus vizsgálatokkal nem mérhető, objektív ok-okozati összefüggés alapján nem bizonyítható [12]. A vízi környezet gyógyszermaradvány szennyezésének közvetett hatása pl. a talajvíz vagy az ivóvíz organoleptikus tulajdonságainak megváltoztatásával, esetenként jelentős lehet. A víz színe, szaga a felhasználását, ízromlása az élvezhetőségét korlátozza, esetenként lehetetlenné teszi [6, 7].

A vízi környezet gyógyszermaradvány nyomszennyezésének élővilágra való várható hatása leggyakrabban hosszú idő múlva következhet be; rövid idejű hatás csak ritkán valószínűsíthető. A várható hatás sok járulékos szennyező szummációs hatásának eredménye. A járulékos tényezők elsősorban az élőlény fejlettségi és szerveződési szintjétől, az expozíció dózísától és időtartamától függenek. A várható hatásban ugyanazon faj egyedeinél és populációinál érzékenység és határfok szerint jelentős eltérés mutatkozhat.

A gyógyszermaradvány alapvető, releváns hatását a járulékos tényezők szinergizálhatják, így pl. a faj érzékenysége, rezisztenciája, a tápanyag-ellátottság, a víz hőmérséklete, oxigén-telítettsége, a vízi környezet káros anyag szennyeződése.

Az előző fejezetekben leírtuk, hogy a gyógyszermaradványok a vízi környezet nyomszennyező anyagainak csoportjába sorolhatók. Ezen nyomszennyezők között bioaktív kemikáliák is előfordulnak, pl. ösztrogén szteroidhormonok, antibiotikumok, citosztatikumok, immunszuppresszánsok, gyulladásgátlók, lipid-szint-szabályozók, idegrendszerre ható izgató és nyugtató hatóanyagok, a hipertónia gyógyszerei. A felsorolásban megnevezett gyógyszermaradványok hatóanyagai, metabolitjaik, konjugátumaik a vízi környezet öntisztulásában kulcsszerepet játszó szaprofita baktériumok mutációját indukálhatják, apatogén rezisztens mutáns egyedek, kolóniák szelektálódhatnak. A gén-

struktúra megváltozása a talaj és a víz öntisztuló képességének hatásfokát csökkentheti [13].

A vízi környezet szteroid ösztrogén szennyeződésével kapcsolatosan feltételezik, hogy akár szteroid ösztrogén hatás is kialakulhat. Ez várhatóan folyami halakban és a vadon élő madarakban észlelhető [14, 17]. A hipotézis szerint a vízi környezetben endokrin diszruptor szennyeződések – pl. szteroid ösztrogén hormon, poliklórozott bifenilek – endokrin diszruptiót okoznak. Az endokrin diszruptió a reprodukív traktusra hat. A vízi szárnyasoknál, halaknál feminizálódás, hermafrodita egyedfejlődés, embrionális fejlődési zavar, embriópusztulás, az egyedfejlődésben visszamaradottság, szaporulat-csökkenés jöhet létre. Halkísérletben 17- β -etinilösztradiol expozíciót követően a hím-nemű halak száma csökkent, a másodlagos nemi jelleg változott, a reprodukciós szervrendszerben ösztrogén hatásra utaló szövethárosodásokat észleltek.

A vadon élő vízi szárnyasokon, folyami halakon, laboratóriumi kísérletben és terhes nők szteroid hormon kezelése során tett megfigyelések és kísérleti eredmények alapján hipotézist alakítottak ki. Eszerint az endokrin diszruptiót diszruptorok idézik elő. Az endokrin diszruptorok lehetnek pl. szteroid ösztrogén hormonok. Az ösztrogén hatás előidézésében azonban környezetszennyező kémiai anyagok is szerepet játszhatnak, pl. poliklórozott bifenilek, dioxin, nitrózaminok, fenol, bisfenol A. A környezetszennyező kemikáliákat „mimikai ösztrogén” vagy „szekunder ösztrogén” anyagoknak nevezik.

Az ösztrogén hormonok és a mimikai ösztrogének az endokrin rendszer működésének zavarát, felborulását okozhatják, ami nemcsak egy, hanem több endokrin mirigy funkciójának változását, ill. szervek, szervrendszerek működészavarát, kóros elváltozását válthatja ki [14, 17]. Az endokrin diszruptió lehetséges hatásai a hipotézis szerint:

- karcinogenitás,
- reprodukív toxicitás,
- neurotoxicitás,
- immunotoxicitás.

Az USA Környezetvédelmi Hivatala a hipotézis kérdéseinek megválaszolására, szakértők bevonásával, multidiszciplináris kutatást tervezett az EDC-s (Endocrine Disruptive Chemicals, endokrin diszruptiót előidéző kemikáliák) témakörében. Eszerint a vízi környezet gyógyszermaradvány expozíciója arra érzékeny személyeknél, népességcsoportoknál, potenciálisan járulékos tényező egészségreleváns hatás előidézésében. Így a gyógyszermaradvány elősegítheti

- túlérzékenység kialakulását,
- bakteriális, virális, gombás fertőzésre való fogékonyságot,
- mikrobiális gyógyszerrezisztencia kialakulását,
- a szervezet (szerv, szövet) rezisztenciájának csökkenését,

– az endokrin rendszer diszrupcióját [4, 6, 8, 10–19].

Az eredményekből az következik, hogy a vízi környezet gyógyszermaradvány expozíciója miatti egészségkockázat jellemzése, becslése a gyógyszerésztudomány számára is jelentős és megoldásra vár.

A túlérzékenység (hiperszenzibilizáció) kialakulása különösen érzékeny személyeknél ismétlődő expozíció esetén manifesztálódhat. A fertőzések iránti hajlam fokozódik, különösen legyengült, csökkent ellenálló-képességgel rendelkező beteg embereknel. A mikroorganizmusok gyógyszer-rezisztenciája a vízi környezet kompartmentjeiben élő mikroflóránál, valamint a szervezet nyálkahártyáinak felületén, a légutakban, valamint a gyomor-bélrendszer mikroflórájában alakulhat ki.

A vízi környezet gyógyszermaradvány terhelése azt eredményezheti, hogy már a vízi környezet kompartmentjeiben rezisztens és patogén mutáns mikróbák jöhetnek létre. Erre példa a kolera vibrio rezisztens mutáns törzsének kialakulása, illetve az opportunista patogén *Micobacterium avium* komplex (MAC) humán patogén változatának létrejötte. A rezisztens mikroflóra „képződésében” a vízi környezet gyógyszermaradvány-szennyezettségén kívül még számos környezeti járulékos kockázati tényező hatása is érvényesül. A mikrobiális gyógyszer-rezisztencia egészségrelevanciája a szakemberek körében jól ismert.

A szervezet rezisztenciájának csökkentésében a vízi környezet gyógyszermaradvány expozíciójának járulékos egészségkockázati jelentősége alacsony, annak ellenére, hogy a víz felhasználásakor nyomszennyezésként immunosuppresszorok, citosztatikumok és hormon készítmények expozíciójával is számolhatunk. Viszont az endokrin rendszer diszrupcióját okozó járulékos kockázati tényező egészségkockázati jelentősége valószínű, mivel az ilyen hatású anyagok egy csoportját gyógyszermaradványok alkotják [pl. szteroid (ösztrogén) és nem-szteroid hormonok, citosztatikumok, immunosuppresszorok].

A vízi környezetben lévő gyógyszermaradványok endokrin diszruptorként nano mennyiségben, több komponensű elegyben, hosszú idő alatt, szummációs hatással fejtenek ki farmako-toxikológiai aktivitást. A bioaktivitásban azonban nemcsak az elegykomplexben jelenlévő gyógyszermaradványok, hanem ún. vízkárosító kemikáliák is szerepet játszhatnak, pl. DDT, DDE, PCB, dioxinok, nitrózaminok, algatoxin. Ezért az endokrin mirigyrendszer zavarát, rendellenes működését okozó anyagok specifikus és objektív hatásának vizsgálata multidiszciplináris feladat.

Az endokrin diszruptorok és az endokrin diszruptió „káros” hatásaira vonatkozó megállapítások hipotézisen alapszanak. A hipotézis a vízi környezetben vadon élő állatoknál végzett megfigyeléseken, terepkísérleteken, laboratóriumi állatkísérleteken nyugszik, illetve klinikai gyógyszerterápiás eredmények és tapasztala-

tok figyelembe vétele alapján született meg. A viszonylag új és valószínűleg kedvezőtlen (káros) hatások léte megerősítésre szorul. A farmako-toxikológiai hatások objektív igazolásának vagy cáfolatának a jelentősége nagy, a belső elválasztású mirigyek megfelelő működése ugyanis valamennyi szerv működése (regulálása) miatt alapvetően fontos. A rendszer diszfunkcióját/diszrupcióját okozó maradványok a már korábban felsorolt egészségreleváns hatásokon túlmenően potenciálisan mutagének és teratogének, illetve enzimek és enzimrendszerek gátlását is okozhatják [12].

5. Az ivóvíz gyógyszermaradványának humán expozíciója és annak egészségkockázata

Az ivóvíz gyógyszermaradvány humán expozíciójának kérdésével az utóbbi 25 évben foglalkoznak az irodalomban. A közlemények [4, 10, 18] kiválasztott gyógyszercsoportok esetében modellszámítás alkalmazásával egészségkockázat becslésről számolnak be. A nemzetközileg használt ADI (Acceptable Daily Intake – elviselhető napi felvétel, µg gyógyszer/ttkg-ban) értékek meghatározásánál 2,0 l/nap ivóvíz felvétellel számolják az egészségkockázat nélkül felvehető gyógyszermaradvány mennyiségét, az I_{70} érték (Lifetime Intake) meghatározásakor szintén 2,0 l/nap ivóvíz felvétellel számolják a teljes élettartam (70 év = 25.550 nap) alatt ivóvízzel ténylegesen felvett gyógyszermaradványt. Az I_{70} érték megadja, hogy a teljes élettartam alatt az adott gyógyszer hány napi terápiás adagjának megfelelő mennyiségű a szervezet gyógyszermaradvány terhelése 2,0 l/nap ivóvíz fogyasztást feltételezve.

Az irodalmi közlések alapján az ivóvíz indirekt expozíciója útján felvett gyógyszermaradvány mennyisége egészségkockázat szempontjából nem jelentős. Az expozíciós potenciálok az ADI értékeknél mindig kisebbek voltak, pl. acetilszalicilsav esetében 3490-szer nagyobb az ADI értéke, mint a napi 2,0 l ivóvíz indirekt expozíciója útján ténylegesen felvett gyógyszermaradvány mennyisége. A vizsgált gyógyszerek több mint 90%-ánál az I_{70} -érték a terápiás napi dózissal kisebb. Néhány gyógyszer esetében azonban ennél nagyobb I_{70} értéket számítottak. Pl.: klembuterol esetén az I_{70} értéke 25,5 nap, szalbutamol esetén 2,55 nap, terbutalin esetén 2,04 nap, etinilösztadiol esetén 2,55 nap.

6. Összefoglalás

A vízi környezet a gyógyszergyártás és felhasználás során gyógyszermaradvánnyal szennyeződik, aminek a koncentrációja µg/l vagy ng/l nagyságrendű. A gyógyszermaradvány a vízi környezetben xenobiotikumnak minősül.

A szennyezés a vízi környezet kompartmentjeit érinti. A szennyezés koncentrációja szennyvíz- és tisztítással, valamint hulladékmentesítéssel csökkenthető, de a gyógyszermaradvány teljesen nem távolítható el. A nyomszennyezés exponálja a környezet élőlényeit és élettelen alkotórészeit. A szennyezés a víz minőségi tulajdonságait befolyásolhatja, a vízi környezet szennyeződése a biosztázisra fejthet ki releváns hatást.

Az ivóvíz gyógyszermaradványa az embert is exponálja. Az ivóvíz gyógyszermaradvány indirekt expozíciója különösen az érzékeny személyeknél okozhat potenciális egészségi kockázatot. Az expozíció mértéke egyes németországi becslések szerint valószínűleg nem jár jelentős egészségkockázattal: a napi terápiás gyógyszeradag minden eddig vizsgált esetben nagyságrendekkel nagyobb volt, mint amely a napi ivóvízfogyasztás útján az ember szervezetébe kerül. A vizsgálatok szerint az egészségkockázat jelzésére használt ún. ADI érték szintje is többszörösen nagyobb, mint a napi 2,0 l ivóvízzel felvett gyógyszermaradvány mennyisége. A kis dózisok káros hosszútávú hatásának kivédésére használt I_{70} érték átlagosan 0,2 nap értékű, a vizsgált gyógyszerek mintegy 5%-ánál az I_{70} értékét 1 napnál nagyobbának becsülték.

IRODALOM

1. Global Pharmaceutical Sales by Region, 2000. IMS Health World Review, 2001. – 2. Global Pharmaceutical Sales by Region, 2002. IMS Health World Review, 2003. – 3. Pharmaceutical Sales by Region, 2004. IMS MDAS, 2004. dec. – 4. Christensen, F., M.: Pharmaceutical in the environment – a human risks? Regulatory Toxicology and Pharmacology, 285, 212–221 (1999). – 5. Förtsner, U.: Integrated pollution control. Springer Verlag, Berlin, 1995. – 6. Dési J. és mtsai: A váci déli vízbázis kútjai vizének higiénés-toxikológiai vizsgálatának értékelése. Egészségtudomány, 26, 1–14 (1982). – 7. Lakszner K. és mtsai: Gyógyszeripari hulladékkal szennyezett talajvíz és ivóvíz vízminőségi vizsgálata. Magyar Kémikusok Lapja, 39, 453–463 (1981). – 8. Stam, H., J. és mtsai: Vorkommen von Chlofibrinsäure in aquatischer system – Führt therapeutische Anwendung zu einer Belastung von Oberflächen-Grund- und Trinkwasser? Vom Wasser, 83, 57–68 (1994). – 9. Clara, M. és mtsai: Verhalten von ausgenühten Pharmaka in Abwassereinigung. In: Arzneimittel in Aquatischer Umwelt Wasser. Abwasser, Gewässer. Bd., 178. 2002. – 10. Kümmerer, K.: Pharmaceutical in the environment. Springer Verlag, Berlin, 2001. – 11. Klosterkötter W.: Hygiene als Umwetwissenschaft. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B., 158, 495–506 (1974) – 12. Seemayer, N. H.: Anwesenheit, Herkunft und Bedeutung toxischer Substanzen in Trinkwasser stoffe. Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B., 172, 82–95 (1980). – 13. Samuelson O., B. és mtsai: Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance toward oxytetracycline in a fish farm sediment after medication. The Science of the Total Environment, 114, 25–36 (1992). – 14. Miles-Richardson, S., R. és mtsai: Effects of waterborne exposure of 17- β -estradiol on secondary sex characteristics and gonads of fathed minnows (Pimephales promelas). Aquatic Toxicology, 47, 129–145 (1990). – 15. Araneo, B., A. és mtsai: Problems and priorities for controlling „opportunistic pathogens” with new antibacterial strategies an overview of Current Literature. Zbl. Bakt., 283, 431–465 (1996). – 16. Losonczy G. (szerk.): A klinikai epidemiológia alapjai. Medicina, Budapest, 2001. – 17. Kavlocky, R., J. és mtsai: Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors. A report of the U.S.E.P.A. sponsored workshop. Environmental Health Perspectives. V. 104, (Suppl. 4.), (1996). – 18. Webb, S. és mtsai: Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. Toxicology Letter, 142, 157–167 (2003). – 19. Wilson, M., E., Lewis, R., Spielmann, A. (eds): Disease in evolution. Annals of the New-York Academy of Sciences, Vol. 740, New-York, 1994.

L. Sujbert: *Residues of pharmaceuticals in water-environment and their problems of relevance*

A szerző a szerkesztőség címén érhető el: Budapest, Gyulai Pál u. 16. – 1085