

Gyógyszerszármazékok

A humán és állatgyógyászatban használt gyógyszerek szintetikus vagy természetes kémiai anyagok, idetartoznak a betegségek gyógyítására, kezelésére, megelőzésére szánt szerek, illetve minden olyan készítmény, amely az egészséggel, az emberi és/vagy állati szervezet funkciójával, szerkezetével kapcsolatos problémák megoldását célozza.

A gyógyszerek többsége aktív hatóanyagokat tartalmaz, amelyek célja, hogy biológiai hatásuk legyen, aktívan befolyásoljanak specifikus molekuláris és metabolikus utakat, ezért környezetbe jutásuk károsan érintheti a vízi környezetben élő szervezeteket.

A *gyógyszermaradványok* (PC, pharmaceutical compounds) a legnagyobb mennyiségben a környezetbe kerülő szennyező anyagok közé tartoznak a nagymértékű gyógyszerfelhasználás miatt. A gyógyszermaradványok még nem szerepelnek az EU elsőbbségi anyagok listáján, amely meghatározná a megengedhető legmagasabb koncentrációjukat a vizekben, nem léteznek rájuk nézve környezeti határértékek.

A gyógyszermaradványokat a környezetben új szennyezőnek (CEC) tekintjük, állat- és humán gyógyászatban történő megnövekedett használatuk miatt [1]. A humán gyógyászatban közel 3000 különböző aktív hatóanyag van engedélyezve az EU-ban [2], ezek közül kiemelkednek a lipidszabályozók, gyulladáscsökkentők, fájdalomcsillapítók, fogamzásgátlók, neuroaktív központi idegrendszerre ható szerek, antibiotikumok és a szív- és érrendszerre ható szerek (például béta-blokkolók). Az állatgyógyászatban is növekszik a gyógyszerek használata, elsősorban a haszonállatok, szárnyasok, háziállatok, méhek stb. kezelésére használt anyagok, amelyeket az alábbi csoportokra oszthatjuk: antimikrobiális szerek, féreghajtók, szteroidok, illetve nem szteroid gyulladáscsökkentők, parazitaellenes készítmények, vérzéscsillapítók, ivarzást szinkronizáló szerek, táplálékkiegészítők, növekedésserkentők.

Sorsuk a környezetben

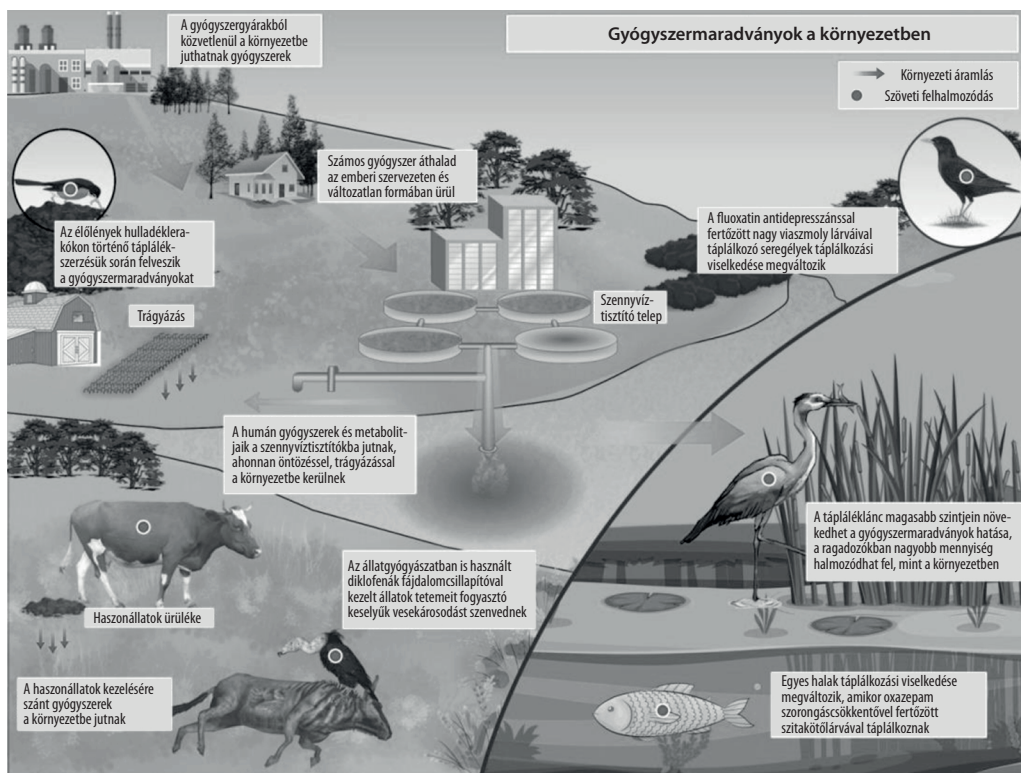
Számos gyógyszer gyakran kombinációban tartalmaz komplex kémiai vegyületeket. A környezetben detektált PC-k eredete gyakran visszavezethető az egyes gyártóüzemekre. A gyártóüzemből kijutva ezen vegyületek útja rendkívül összetett és kevésbé ismert [3].

A környezeti PC-kre az Egyesült Királyságban figyeltek fel, amikor a halak ivararányának eltolódását tapasztalták. A vizsgálat a szintetikus ösztrogént (EE2) találta a jelenség egyik potenciális okozójának. Az EE2 a fogamzásgátlók egyik hatóanyaga, és már néhány ng/l koncentrációban hatékony. Ekkor felmerült, hogy más gyógyszerkészítményeknek is lehet ilyen potens hatása a vízi környezetre. Azóta a gyógyszermaradványok az egyik leggyakrabban vizsgált mikroszennyező-csoport a vizekben, aminek legfőbb okai a következők [4]:

- bár nem mindegyik perzisztens, folyamatos utánpótlásuk miatt *pseudo-perzisztensnek* tekintjük azokat;
- biológiailag aktív anyagok, a gyártásuk célja, hogy biológiai hatást fejtsenek ki;

- gyakran olyan fizikai és kémiai tulajdonsággal rendelkeznek, mint más káros xenobiotikumok;
- az emberek – a peszticidekhez hasonlóan – viszonylag nagy mennyiségben használják.

A gyógyszerek hatóanyagai a vízkészletbe elsősorban a kórházi és lakossági szennyvizekből kerülhetnek, az elfogyasztott, de nem teljesen metabolizált formájuk ürül ki, illetve a fel nem használt gyógyszerek gyakran a szennyvízhálózatba kerülnek mint hulladék. A nem, vagy csak részben metabolizált gyógyszerek jelentős arányban (~90%) járulnak hozzá a környezetbe került gyógyszermaradványok mennyiségéhez [3]. Az elmúlt években a gyógyszerek megnövekedett alkalmazásának eredményeképpen viszonylag folytonos a gyógyszerek és azok anyagcsere-termékeinek utánpótlása a szennyvizekben. Az elmúlt 30 évben a környezetben detektálható gyógyszermaradványok mennyisége jelentősen megnövekedett [4]. A gyógyszermaradványok környezetbe jutásának módjait az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra: A PC-k környezetbe jutásának útjai. Készítette: Goda Zoltán [5, 6, 7, 8] alapján

A kórházak közcatornába kerülő szennyvizei jelentős mennyiségű gyógyszermaradványt tartalmaznak, a szennyvízben talált gyógyszermaradványok típusa pedig összefüggést mutat azok alkalmazásának gyakoriságával [9]. Mivel a gyógyszermaradványok potenciálisan az ivóvízbázisba is bekerülhetnek, ez növekvő aggodalmat okoz a szakemberek és a lakosság körében is.

A gyógyszerek a szervezetbe jutást követően metabolikus átalakulások útján módosulnak, amelyek lehetnek oxidáció, redukció, hidrolízis és alkilezés, illetve glükuronsav- és szulfátkonjugátumok képződnek [10].

A gyógyszerek gyakran nem metabolizálódnak teljes mértékben, 30–90%-uk változatlan formában ürül a szervezetből [1], így az alapvegyület és/vagy annak konjugált termékei a vizelet- vagy epekiválasztás során (széklettel) a szennyvízhálózatba kerülnek. A szennyvíztisztító telepen lebomlásuk nem tökéletes, onnan a környezetbe jutnak.

A gyógyszerek és átalakulási termékeik eltávolítása nagy kihívás a szennyvíztisztítás során, mivel a hagyományos, eleveniszapos szennyvíztisztító rendszerek nem tudják hatékonyan eltávolítani a gyógyszereket a szennyvízből, így a tisztított szennyvízben és a szennyvíziszapban is megtalálhatók.

A szennyvízből leghatékonyabban az ózonalapú korszerű oxidációs folyamatok távolítják el a gyógyszermaradványokat, de ennek a technikának az alkalmazása jelentős anyagi vonzattal jár. Egy vizsgálat során az 55 választott PC közül csupán 5 koncentrációja volt mérhető a szennyvíztisztítás után, nagyon alacsony koncentrációban [4]. A szennyvíziszapból a leghatékonyabban az anaerob iszapkezelés képes eltávolítani a gyógyszermaradványokat, azonban minden egyes PC-re ez sem nyújt megoldást [11]. A biológiai szennyvíztisztítás során a gyógyszerhatóanyagoknak átalakulási termékeik is létrejöhetnek, amelyekről még kevesebb információval rendelkezünk. Egyes PC-k, például a vérlipid-szabályozók (például klofibrát) és a röntgen kontrasztanyagok szinte mindenütt előfordulnak, és rendkívül perzisztensek a környezetben [4].

A pontosabb detektálási módszereknek köszönhetően mind az állat-, mind a humán gyógyászatban használatos gyógyszerhatóanyagokat nyomokban meg lehet találni a környezetben, szinte az összes ismert humán és állati gyógyszerhatóanyagot detektálták szennyvíztisztítók kifolyásában, illetve vízi környezetben. A felszíni és felszín alatti, valamint a részben kezelt vizekben koncentrációjuk kevesebb, mint 100 ng/l, míg kezelt vizekben alacsonyabb, mint 50 ng/l, a szennyvízkifolyásokat befogadó vízkészletekben koncentrációjuk jellemzően nem lépi túl a ng/l koncentrációt.

Jelenleg kevés monitoringprogram működik, illetve átfogó tanulmány áll rendelkezésünkre a gyógyszermaradványok jelenlétéről és hatásáról az ivóvízben. Azokban az esetekben, amikor az ivóvízbázis szennyvíztisztítók befogadjaként is működik, mint például a Balaton esetében, a gyógyszerek jelenléte az vízbázisban aggodalomra adhat okot. Azonban a hagyományos koagulációs módszerek, amelyeket a legtöbb vízmű alkalmaz, hatékonyan el tudják távolítani a $>5 \log K_{ov}$ -értékkel rendelkező PC-ket [4].

Hatásuk a környezetre és az egészségre

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) jelenlegi álláspontja szerint csekély az esélye, hogy az ivóvízben előforduló gyógyszermaradványok káros hatással lehetnek az emberi egészségre, mivel azok általában több mint ezerszer alacsonyabb koncentrációban fordulnak elő, mint a terápiás dózis. Az 1. táblázat néhány gyógyszer terápiás koncentrációját és azt a mennyiségű ivóvizet mutatja be, amelyet el kellene fogyasztani ahhoz, hogy egy dózishoz megfelelő gyógyszerben található mennyiséget fogyasszunk.

A környezetbe, különösen a felszíni vizekbe került gyógyszermaradványoknak azonban lehet ökotoxikológiai hatásuk olyan élőlényekre, amelyeknek a célcsoporttal megegyező, ún. aktív kötőhelyük van. Számos tanulmány számolt be a gyógyszermaradványok bentoszt és zooplanktont érintő akut toxikus hatásáról. Egyes organizmusokban, amelyek hosszú időn keresztül folyamatosan érintkeznek humán, illetve állati gyógyszermaradványokkal, krónikus toxikus hatásokat mutattak ki.

1. táblázat: Elfogyasztandó ivóvízmennyiségek egy dózisnak megfelelő mennyiség szervezetbe jutásához [12]

Vegyület (hatóanyagtípus)	Maximum-koncentráció ivóvízbázisból (ng/l)	Dózis (mg)	Egy dózis elfogyasztásához szükséges ivóvízmennyiség (l)
Atenolol (béta-blokkoló)	36	50–100	1 400 000 – 2 800 000
Karbamazepin (görcsoldó)	51	800–1200	15 700 000 – 23 500 000
Gemfibrozil (lipidszabályzó)	24	600	25 000 000
Naproxen (gyulladáscsökkentő)	32	500–1500	15 600 000 – 46 900 000
Szulfametoxazol (antibiotikum)	110	800	7 300 000

Számos gyógyszerhatóanyagról ismert, hogy hormonrendszert zavaró (EDC) hatása van. További potenciális probléma az ún. *koktélhatás*. A különböző gyógyszerhatóanyagok szinergikus, illetve additív hatásáról még keveset tudunk, az elérhető publikációk száma limitált [13, 14], de egyre nyilvánvalóbb, hogy a koktélhatás során az egyes vegyületek hatása összeadódhat, egymás hatását növelhetik vagy csökkentik, de minden egyes esetben a célszervezetre célzottan kell vizsgálni, hogy a megfelelő ökotoxikológiai rizikóbecslést meg lehessen tenni. Az Európa Tanács (EC) 2012-ben célként tűzte ki a biológiailag aktív kémiai vegyületek együttes toxikológiai hatásának vizsgálatát.

A gyógyszermaradványok környezeti koncentrációja gyakran nem éri el a toxikus szintet, azonban alacsony, nem toxikus koncentrációban is hatással vannak a környezetükre. Az egyik általánosan használt antidepresszáns, az oxazepam például megváltoztatja a csapósünger táplálkozási viselkedését (1. ábra) [6]. A PC-k az ökoszisztéma funkcióját és szerkezetét is képesek befolyásolni (például az elsődleges biofilm kialakulását, a légzést, a közösség összetételét, a biogokémiai folyamatokat, a gerinctelenek növekedését és a populációdinamikát) [6].

Előfordul, hogy sokkal „látványosabb” hatást is okozhatnak a környezeti gyógyszermaradványok. Ennek egyik iskolapéldája az indiai fehérhátú keselyűk >95%-os populációcsökkenése, amely az 1990-es évek elejétől indult (1. ábra). A keselyűk az Indiai-félsziget leggyakoribb ragadozói, pusztulásuk további két keselyűfajt is érintett. A 2000-es évek elején végzett vizsgálatok veseelégtelenséget és zsigeri kösvénynt mutattak ki az érintett madarakban. A kutatások a megfigyelt tüneteket vissza tudták vezetni a humán gyógyászatban gyakran alkalmazott nem szteroid gyulladáscsökkentő diklofenákra, amellyel a házimalakat, főként a szarvasmarhákat is kezelték [8]. Az elhullott állatok húsaiban megtalálható diklofenák elegendő volt az abból lakmározó keselyűk pusztulásához, így a korábban nagyszámú keselyűpopuláció, amely a repülőgép-közlekedést is veszélyeztette, a kihalás szélére sodródott. Ez volt az első olyan tanulmány, amelyben gyógyszermaradvány által okozott, nagymértékű ökológiai károsodást igazoltak [8]. 2006-tól kezdve a diklofenákot több országban is betiltották az állatgyógyászatban, de ez a lépés az illegális használatot nem oldotta meg. 2008-ban ki tudták váltani a diklofenákot a humán gyógyászatban nem alkalmazott meloxicammal, valamint a kormányzati és nem kormányzati szervek együttműködésével megállították a keselyűpopuláció hanyatlását. Mindezekkel együtt a keselyűpopuláció teljes helyreállása évtizedekbe telhet [15].

Az ökoszisztéma egy vagy több folyamatának a megváltoztatása helyrehozhatatlanul megzavarja az ökológiai rendszert [6].

Fejezetzáró kérdések

1. Mi indokolja a gyógyszermaradványok vizsgálatát a vizekben?
2. Melyek a gyógyszermaradványok környezetbe jutásának módjai?
3. A gyógyszerek hány százaléka ürül változatlan formában a szervezetből?
4. Milyen folyamat távolítja el leghatékonyabban a szennyvízből a gyógyszermaradványokat?
5. Mely iszapkezelési eljárás képes leghatékonyabban eltávolítani a gyógyszermaradványokat?
6. Soroljon fel olyan folyamatokat, amelyekben a PC-k befolyásolják az ökoszisztéma funkcióját és szerkezetét!
7. Miért kezdtek el pusztulni az indiai fehérhátú keselyűk az 1990-es évektől?