

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ: ПУТИ ПОПАДАНИЯ, МОНИТОРИНГ И МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ

Елена Валкина, Светлана Вернези, Илья Николенко

Национальная академия природоохранного и курортного строительства
Адрес: Украина, 95493, г. Симферополь, ул. Киевская, 181. e-mail: energia-09@mail.ru

Аннотация. В статье рассматриваются пути попадания фармацевтических препаратов и гигиенических средств в сточные воды и почвы. Обосновывается необходимость разработки новых методов их индивидуального и группового определения, а также стандарты, регулирующие их содержание в воде различного назначения

Ключевые слова: фармацевтические препараты, сточные воды, осадки сточных вод, загрязнение грунтовой, поверхностной и водопроводной воды, методы определения, хроматография, биотестирование

ВСТУПЛЕНИЕ

Проблема распространения лекарственных средств в окружающей среде в последнее время стала одной из приоритетных задач. Фармацевтические препараты и гигиенические средства (ФПГС) обнаруживаются в различных природных средах (водах, почвах, донных отложениях и др.) и могут повлиять на целостность этих экосистем [14].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

ФПГС включают в себя многочисленные классы химических веществ с различными физико-химическими свойствами и биологической активностью. К фармацевтическим препаратам (ФП) относятся применяемые для лечения человека и животных лекарства, которые делятся на группы: анальгетики, противовоспалительные препараты, антибиотики, противозипелитические, гипотензивные, регуляторы липидов в крови, контрастные вещества, противоопухолевые препараты, гормоны (в том числе оральные контрацептивы), антидепрессанты, дезинфицирующие средства, биологически активные пищевые добавки и другие. Гигиенические средства (ГС) или средства личной гигиены включают косметику, парфюмерию, средства женской гигиены, лосьоны, шампуни, мыло, зубные пасты, солнцезащитные кремы и др.

Интерес к этим соединениям обусловлен тем, что ФПГС обнаруживаются в различных природных средах [17]. Диапазон концентраций ФПГС в окружающей среде обычно составляет от нг/л (или частей на триллион – ppt) до мкг/л (частей на миллиард – ppb) [20]. Хотя эти концентрации являются очень низкими и их трудно обнаружить, они имеют потенциал для воздействия на окружающую среду

Основным источником поступления ФПГС в окружающую среду являются люди, потребляющие лекарства, либо выбрасывающие в канализацию просроченные и ненужные препараты, так как в

большинстве стран, в т.ч. в Украине, отсутствуют программы сбора и утилизации таких препаратов.

Химические компоненты личной гигиены, также как правило, сбрасываются в бытовые сточные воды. Анализ аналитических исследований показал также, что медицинские учреждения, производители и реализаторы фармацевтической продукции не являются основными источниками попадания ФПГС в окружающую среду [12].

Вторым, если не первым по объему источником выбросов ФП является сельское хозяйство, в частности, животноводство [12]. Основным источником поступления в окружающую среду ветеринарных препаратов (ВП) являются вносимые на поля органические удобрения, а также пруды для искусственного разведения рыбы.

Помимо городских сточных вод, направляемых на очистку, имеется некоторое количество бытовых сточных вод от домов, не подключенных к системе канализации, либо очищаемых в компактных сооружениях (септиках), либо не очищенных вообще. Еще одним путем попадания ФПГС в почву могут быть повреждения сетей системы водоотведения. Правда, считается, что несмотря на значительную распространенность таких потерь, благодаря высокой степени разбавления и поглощения ФПГС остаются в поверхностных слоях почвы и не проникают на большие глубины [5]. Тем не менее, не исключается, что некоторые малые количества ФПГС таким образом могут попасть в водоносные горизонты. Концентрация ФПГС в некоторых подземных и поверхностных водах составляет от нг/л до мкг/л и может достигать уровня мг/л в сточных водах [5].

Основная часть ФПГС вместе со сточными водами попадает на канализационные очистные сооружения, где, в зависимости от свойств, эти вещества в той или иной степени подвергаются деструкции. Разложение может быть не полным, а образовавшиеся побочные продукты (ПП) также могут представлять опасность при попадании в окружающую среду.

Применительно к ФПГС под ПП подразумеваются как выведенные из организма метаболиты (продукты частичного или полного распада ФП в организме), так и продукты распада - различные вещества, которые образуются в окружающей среде из ФПГС и/или их метаболитов. Наименования и формулы метаболитов, а также скорость их выведения из организма, согласно существующим нормам, должны содержаться в описании лекарственных препаратов. Существуют также специализированные базы данных о ФП, содержащие подобные сведения [15].

Поскольку лишь немногие ПП хорошо изучены и не исследовано их воздействие на окружающую среду, то почти ни по каким не ведется мониторинг. В связи с этим существует настоятельная необходимость развивать комплексные исследования в этом направлении. Кроме того, идентификация метаболитов и других ПП должна быть обязательной в ходе разработки нового препарата, с исследованием их разложения, миграции и дальнейшей судьбы в окружающей среде.

Одним из факторов, влияющих на количественный и качественный состав ФП, поступающих в окружающую среду, является их биодоступность, определяемая усвояемостью препарата организмом. Чем выше биодоступность ФП, тем меньше степень выведения препаратов.

По степени выведения из организма фармацевтические препараты делятся на 4 класса [11] (табл.1) ФП довольно равномерно распределены по всем 4 классам, с некоторым преобладанием умеренно низкой степени выведения, причем некоторые (по данным разных источников) [9, 11, 16], упоминаются сразу в двух классах (атенолол, ципрофлоксацин), что вполне объяснимо, поскольку степень и скорость выведения препарата из организма зависят от возраста и состояния больного, дозы и способа введения препарата и многих других факторов [9, 11, 16].

В соответствии с умеренно низким выделением исходного соединения, логично предположить наличие метаболитов в сточных водах. Очень многие ФП образуют не один и не два, а несколько десятков метаболитов [16]. Следует отметить также, что поскольку биохимические реакции, происходящие в организме, весьма сходны с процессами биологического окисления примесей сточных вод, то одни и те же вещества могут образовываться по этим двум механизмам и, соответственно, относиться как к метаболитам, так и к продуктам распада.

Соединения далее либо вместе с очищенными сточными водами сбрасываются в водоемы или используются для орошения, либо в составе осадков сточных вод попадают на иловые площадки или

используются в качестве удобрений. Во всех случаях возможна их дальнейшая миграция в грунтовых и поверхностных водах, почвах, донных отложениях, где они могут влиять на экосистемы. Та-

ким образом, не исключается возможность их попадания в воду, поступающую на водозаборы, сооружения водопровода, и затем трубопроводы с питьевой водой. Особенно опасными в этом отношении считаются стоки в регионах с высокой степенью повторного использования воды [6], где наблюдается повышенная эффективная длительность воздействия стоков.

Пути попадания в окружающую среду и миграции ВП носят несколько другой характер, поэтому и оценивать возможные риски для этих двух групп загрязнений нужно по-разному. Если пункты попадания «человеческих» ФПГС чаще всего четко локализованы, то источники попадания ВП носят разбросанный, диффузный характер. Потенциальные источники попадания в окружающую среду веществ, используемых в животноводстве, включают все способы применения в качестве удобрения или выбросов в твердом или жидком виде сырого или обработанного животного навоза, а также соединений, используемых в рыбоводстве.

Возможные пути воздействия ВП на человека включают в себя:

- мясо животных, в тканях которых накопились ВП через пищевую цепь;
- сельскохозяйственные культуры, которые накопили ВП из почвы или навоза;
- мясо рыб, которые подвергались воздействию препаратов для лечения или стимуляции роста;
- грунтовые и поверхностные воды, загрязненные ВП.

ВП не только имеют гораздо более прямой путь в окружающую среду, они также могут быть более токсичными. Воздействие на окружающую среду и здоровье человека определенных препаратов, в частности, противопаразитарных средств, веществ, применяемых в рыбоводстве и противоглистных препаратов [3].

Изучение миграции ВП важно, поскольку они могут иметь непредвиденное воздействие на нецелевые организмы [21, 22]. Например, ивермектин (противопаразитарное средство широкого спектра действия) может быть использован в качестве кормовой добавки для борьбы с паразитами выращиваемого на фермах лосося. Однако было показано, что это вещество является токсичным для двух обитающих в осадочных отложениях организмов, амфипод *Corophium volutator* и морских звезд *Asterias rubens* [4].

Наблюдения за миграцией ФПГС и их контроль осложняются отсутствием теоретической, аналитической и законодательной баз.

Сложность создания теоретической базы обусловлена большим разнообразием ФПГС, влиянием климатических особенностей исследуемых регионов, недостаточным количеством статических данных по их содержанию и поведению в окружающей среде, относительно малыми концентрациями для аналитических исследований и дальнейшего моде-

лирования воздействия на окружающую среду. Теоретические исследования в настоящее время ограничиваются только общими схемами путей попадания и миграции в окружающей среде, которые могут быть базовыми для дальнейшего моделирования.

Для мониторинга ФПГС в окружающей среде необходима их классификация. Фармацевтические препараты и гигиенические средства были выделены в отдельную группу, в которую не вошли такие массово применяемые вещества, как дезинфициру-

ющие средства, моющие средства и вещества, действующие на эндокринную систему (пестициды, средства защиты растений, полимерные материалы и т.п.). В свою очередь, все ФПГС разделены на две подгруппы: собственно лекарственные препараты и средства гигиены [5]. Поскольку ФПГС включают в себя довольно разнообразные группы веществ, их можно классифицировать по источникам и путям попадания в окружающую среду (табл. 2)

Таблица 1. Степень выведения из организма некоторых медицинских препаратов

Table 1. Excretion rates of some medicines from the human body

N п/п	Характеристика	Степень выведения	Примеры
1	Низкая степень выведения	$\leq 5\%$	Эритромицин, карбамазепин, диазепам, ибупрофен, парацетамол
2	Умеренно низкая	6–39%	Норфлоксацин, метронидазол, эналаприл, сальбутамол, диклофенак, трамадол
3	Умеренно высокая	40–69%	Ципрофлоксацин, атенолол, дигоксин, фуросемид, тестостерон
4	Высокая	$\geq 70\%$	Доксициклин, тетрациклин, валсартан, кодеин, атенолол, ципрофлоксацин

Таблица 2. Классификация ФПГС по источникам и путям попадания в окружающую среду

Table 2. PPCP sources and environment pathways classification

Загрязняющие вещества													
функциональные классы	ФП								ГС				ВП
	анальгетики	антибиотики	противовоспалительные	гипотензивные	противоопухолевые	регуляторы липидов в крови	стероиды и гормоны	контрастные вещества	парфюмерия и косметика	солнцезащитные кремы	антисептики	шампунь, лосьоны, моющие средства	
источники	- используемые человеком; - отходы фармацевтических производств; - выброшенные просроченные или нежелательные препараты								- используемые человеком; - отходы производств; - выброшенные просроченные или нежелательные препараты				
	побочные продукты разложения, образовавшиеся в организме человека, после применения ФП												
пути попадания	бытовые сточные воды+ побочные продукты, образующиеся непосредственно в сточных водах												
миграция	иловые площадки												
	сельскохозяйственные почвы												
	подземные и поверхностные воды												

Сложность создания аналитической базы обусловлена низкими концентрациями ФПГС вследствие их большого разнообразия и, как следствие,

необходимостью усовершенствования существующих и разработкой и внедрением новых методик определения следовых концентраций ФПГС, а так-

же перманентного контроля. Анализ литературных источников по соответствующей тематике показывает растущий интерес к подобным исследованиям в США, странах Евросоюза. Только в течение последних 10...15 лет были разработаны аналитические методы, позволяющие выявлять следовые концентрации новых загрязнений в окружающей среде [19]. Увеличение аналитической чувствительности позволило начать систематические исследования ФПГС [13].

Основная трудность заключается в выделении, разделении и идентификации ФПГС из множества других химических веществ, которые могут присутствовать в больших количествах в водах, почвах и донных отложениях.

Для количественного определения ФПГС в воде может быть применен широкий спектр аналитических методик. Хотя возможно прямое измерение, большинство методов включают процедуру извлечения и концентрирования (обычно экстракцией) с последующим инструментальным определением и/или биотестированием [8, 10]. Выбор экстрагента, объема пробы воды и аналитического оборудования зависит от того, какое соединение и в каком объекте определяется. Так, например, очистные сооружения канализации являются одним из основных источников попадания ФПГС в поверхностные воды. Анализ ФПГС в водах КОС является чрезвычайно сложной задачей, поскольку сточные воды также содержат многочисленные органические соединения. Следовательно, для отделения и анализа ФПГС обычно требуется несколько ступеней извлечения, концентрирования, очистки, а также сложные приборы. Несколько методик для количественного определения ФПГС в природных водах используют твердофазную экстракцию с последующим инструментальным анализом с использованием газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим методом, жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим методом, биотестированием или комбинации методов [9]. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, обсуждение которых выходит за рамки данной статьи. Дальнейшее развитие аналитических методов по-прежнему является насущной задачей.

Биоаналитические методы являются важными инструментами для мониторинга определенных ФПГС. Эти методы используют биологические объекты, чувствительные к токсичности данного класса соединений [18]. Под биотестированием обычно понимают процедуру установления токсичности среды с помощью тест-объектов, сигнализирующих об опасности независимо от того, какие вещества и в каком сочетании вызывают изменения жизненно важных функций у тест-объектов. Благодаря простоте, оперативности и доступности биотестирование получило широкое признание во всем

мире и его все чаще используют наряду с методами аналитической химии [2].

В естественных условиях (*in vivo*) биотестирование также может использоваться для обнаружения различных классов ФПГС. Наиболее распространенным биомаркером для оценки эстрогенного воздействия на водную среду является увеличение в плазме вителлогенина (липида яичного желтка) у мужских особей рыбы. Рыбу можно помещать в клетку в воду возле различных источников и затем тестировать на биомаркеры для определения степени воздействия эндокринных препаратов. Несколько исследований такого рода обнаружили значительное воздействие ФПГС (в частности, гормональных препаратов) на репродуктивную систему рыб, помещенных в клетку ниже выпуска сточных вод. Проблема токсичности смеси различных соединений, особенно в связи с эндокринными нарушениями, может, вероятно, привести к более широкому использованию биологических средств мониторинга. Несмотря на то, что каждый инструментальный и биоаналитический метод имеет свои ограничения, сочетание этих методов чаще всего можно использовать для выявления и количественной оценки ФПГС [19]. Дальнейшее развитие аналитических методов по-прежнему является насущной задачей.

Что касается законодательной базы, то в США ФП в окружающей среде начали регулировать с 1977 года. Экологическая экспертиза проходит в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) [7] и проводится в два этапа. На первом этапе производитель должен представить данные об ожидаемых начальных концентрациях (ОНК) вещества при попадании в окружающую среду при условии его производства в течение пяти лет. Если доказано, что концентрация в месте ввода (например, при сбросе сточных вод) меньше 1 мкг/л, препарат считается допустимым, получает статус "категории исключения" и дальнейшая оценка экологического риска не требуется. В таких случаях после выхода препарата на рынок не проводится мониторинг для подтверждения концентрации в окружающей среде.

Если рассчитанное значение ОНК составляет более 1 мкг/л, то проводится обязательная экологическая экспертиза, которая включает сбор данных по миграции в окружающей среде и оценку экотоксичности. Если препарат обладает способностью накапливаться в живых организмах, процедура более строгая.

Этот вопрос также регулируется в Европе, хотя процедура не так развита, как в США. С 1995 года любая компания при подаче заявки на регистрацию нового препарата для получения торговой лицензии обязана продемонстрировать, что он не будет оказывать воздействия на окружающую среду путем представления оценки экологических рис-

ков [1]. Как и в США, экспертиза основана на расчете предполагаемой концентрации в экосистеме (ПЭК/ОНК).

Существующие системы подвергаются критике в основном из-за трудности оценки ПЭК/ОНК (так как для большинства продуктов практически нет данных о крупномасштабном использовании). Кроме того, пока что в основном оценивается острая токсичность, а не результаты хронического воздействия препарата в течение долгого времени. Не существует правовых оснований потребовать экологической экспертизы препаратов, производство которых началось до введения данного норматива.

Не следует также ожидать, что потенциальное неблагоприятное воздействие на окружающую среду будет блокировать выход новых лекарственных препаратов на рынок. Поэтому подобные документы по-прежнему вызывают дискуссии между регулирующими органами, природоохранными учреждениями и промышленностью, в силу их разных точек зрения. Это свидетельствует о необходимости пересмотра нормативных принципов и необходимости выработки более объективного и эффективного механизма оценки.

ВЫВОДЫ

Насущной задачей для определения ФПНС в окружающей среде по-прежнему является дальнейшее развитие теоретической базы и аналитических методов. Так как все загрязнители окружающей среды существуют как компоненты сложных смесей, биотестирование, возможно, будет единственным способом оценки общей степени загрязненности воды ФП, ПП, ВП и ГС. Поскольку практически невозможно оценивать риски для каждого индивидуального соединения, один из возможных подходов может заключаться в разработке схемы приоритетов, позволяющей выявить те вещества, которые могут представлять опасность для здоровья человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayscough N., Fawell J., Franklin G., Young W., 2000.: Review of human pharmaceuticals in the environment. – P390. Bristol, UK: Environment Agency of England and Wales. – 156.
2. Биологический контроль окружающей среды: биоиндикация и биотестирование, 2010.: / Ред. О.П. Мелехова, Е.И. Сарапульцева. – М.: ИЦ Академия. – 288.
3. Boxall A., Fogg L., Kay P., Blackwell P., Pemberton E., Croxford A., 2003.: Prioritisation of veterinary medicines in the UK environment// *Toxicol. Lett.* 142:207. – 218.
4. Davies I., Gillibrand P., McHenry J., Rae G., 1998.: Environmental risk of ivermectin to sediment dwelling organisms// *Aquaculture.* – 163, 29 – 46.
5. Ellis J., 2006.: Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving waters// *Environmental Pollution.* – Vol. 144, 184 – 189.
6. Fono L., Kolodziej E., Sedlak D., 2006.: Attenuation of wastewater-derived contaminants in an effluent-dominated river// *Environ. Sci. Technol.* – Vol. 40, 7257-7262.
7. FDA., 1995.: Guidance for industry for the submission of an environmental assessment in human drug applications and supplements// Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research. – 256.
8. Heberer T., Dumbier U., 2000.: Polar DDT metabolites as contaminants of surface, ground and drinking water in Berlin// *Nat. Groundwater Assoc.— Emer. Issues Conf., Minneapolis, MN*, 56.
9. Heberer T., 2002.: Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data// *Toxicol. Lett.* – 131, 5 – 17.
10. Huang C.-H., Sedlak D., 2001.: Analysis of estrogenic hormones in municipal wastewater effluent and surface water using enzyme-linked immunosorbent assay and gas chromatography/tandem mass spectrometry// *Environ. Toxicol. Chem.* – 20, 133 – 139.
11. Jjemba P., 2006.: Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 63:113–30.
12. Kinney C, Furlong E, Kolpin D, Burkhardt M, Zaugg S, Werner S, Bossio J, Benotti M., 2008.: Bioaccumulation of pharmaceuticals and other anthropogenic waste indicators in earthworms from agricultural soil amended with biosolid or swine manure. // *Environ Sci Technol.* – 42, 863 – 1870.
13. Kolpin D, Furlong E, Meyer M, Thurman E, Zaugg S, Barber L, Buxton H, 2002.: Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: a national reconnaissance. *Environ Sci Technol.* – 36, 1202–1211.
14. Kummerer K., 2008.: Pharmaceuticals in the Environment – A Brief Summary. In: Kümmerer Klaus, editor// *Pharmaceuticals in the Environment Sources, Fate, Effects and Risks.* – Berlin: Springer Verlag, 3 – 21.
15. Martindale, 2011.: The Complete Drug Reference: Электронный ресурс [режим доступа]: http://www.datec.lavoisier.fr/gb/not_bdd.asp?bdd_id=342
16. Mompelat S., Le Bot O., 2009.: Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water// *Environment International.* – 35, 803 – 814.
17. Petrović M, Gonzalez S, Barceló D., 2003.: Analysis and removal of emerging contaminants in

wastewater and drinking water// Trends Anal Chem. – 22(10), 685–696.

18. Snyder S., Westerhoff P., Yoon Y., Sedlak D., 2003.: Pharmaceuticals, Personal Care Products, and Endocrine Disruptors in Water: Implications for the Water Industry// Environmental Engineering Science. – Vol. 20, № 5, 210–218.

19. Snyder S., Keith T., Pierens S., Snyder E., Giesy J., 2001.: Bioconcentration of nonylphenol in fathead minnows (*Pimephalas promelas*)// Chemosphere. – 44, 1697–1702.

20. Ternes T., Joss A., 2006.: Human pharmaceuticals, hormones and fragrances. – IWA Publishing, New York. – 324.

21. Ветрова Н., 2010.: Устойчивость окружающей природной среды и оценка уровня экологической безопасности региона// MOTROL. – №12D, **Ошибка! Залкада не определена.** – 188.

22. Валкина Е., Вернези С., Николенко И., Богущий П., 2010. Использование методов водочистки в новейших энергосберегающих технологиях// MOTROL. - №12С, 114–120.

PHARMACEUTICAL PRODUCTS IN THE ENVIRONMENT: PATHWAYS, MONITORING AND ANALYTICAL METHODS

Summary. The pathways of s PCPs entering sewage water and soil are discussed. It is necessary to develop new methods for their individual and group determination, as well as standards that regulate their limits in the different water objects

Keywords: Pharmaceuticals, sewage water, biosolids, ground, surface and drinking water contamination, methods for determining, chromatography, bioassay