

Farmakoekologija – okolišna sudbina lijekova

DOI: 10.15255/KUI.2016.013
KUI-11/2017
Pregledni rad
Prispjelo 18. travnja 2016.
Prihvaćeno 23. svibnja 2016.

Ovo djelo je dano na korištenje pod
Creative Commons Attribution 4.0
International License



V. Vrček^{a,b*}

^a Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

^b Znanstveni centar izvrsnosti za integrativnu bioetiku, Filozofski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu, I. Lučića 3, 10 000 Zagreb

|| Sažetak

Lijekovi koji se upotrebljavaju za preventivu ili terapiju završavaju u otpadnim vodama, rijekama, jezerima i morima, ali također u vodi za piće. U posljednjih je dvadesetak godina objavljeno na stotine analitičkih studija koje pokazuju prisutnost gotovo svih terapijskih skupina u okolišu. Koncentracije lijekova u okolišu su niske, ali to ne znači da rizik za ljude ili okoliš ne postoji, jer lijekovi su kemikalije dizajnirane da izazivaju biološke učinke upravo pri vrlo niskim dozama. Pojavnost svakog lijeka u okolišu izravno je povezana s intenzitetom njegove primjene. Stoga su psihoaktivni lijekovi, poput karbamazepina, najčešća farmaceutska zagađivala okoliša. Detekcija sve viših koncentracija lijekova u okolišu nije rezultat razvoja analitičke kemije i preciznosti instrumenata, već je posljedica porasta uporabe lijekova. Poseban problem lijekova u okolišu predstavljaju njihovi razgradni produkti ili metaboliti. Pod utjecajem svjetla ili prilikom kemijske obrade otpadnih voda mnogi se lijekovi transformiraju u nove strukture o kojima znanost vrlo malo zna. Neki metaboliti mogu biti toksičniji od ishodnih spojeva. Također, metaboliti mogu biti otporniji prema biorazgradnji, pa se dulje vremena zadržavaju u okolišu. Metaboliti se najčešće ne razmatraju prilikom službenih procjena okolišnog rizika lijekova. Konačne potvrde da lijekovi zaista dovode do ekoloških katastrofa nalaze se u objavljenim znanstvenim studijama koje prikazuju kolaps riblje populacije u Sjevernoj Americi, zbog djelovanja sintetskih estrogena ili nestanak ptica na indijskom potkontinentu uslijed veterinarske uporabe Voltarena. Budući da je ekološka cijena uporabe lijekova mjerljiva, rasprave o niskim ili (ne)dovoljnim dozama lijekova u okolišu zapravo su – zakašnjele. Lijekovi i njihovi razgradni produkti već djeluju na žive organizme, a pitanje je vremena kad će slični učinci biti uočeni i u ljudskoj populaciji.

|| Ključne riječi

Lijekovi, okoliš, kemijska sudbina, otpadne vode, medikalizacija

1. Uvod

Zagađenje površinskih, podzemnih i pitkih voda lijekovima i njihovim razgradnim produktima predstavlja gorući ekološki problem. U otpadnim vodama, u rijekama, jezerima i morima, ali i u vodovodnim cijevima nalazi se čitav arsenal farmaceutskih proizvoda: antibiotici, kemoterapeutici, sedativi, analgetici, kontraceptivi, statini, veterinarski preparati... Postalo je očito da, pored povoljnih terapijskih učinaka, lijekovi izazivaju i neželjene ekološke posljedice. U znanstvenoj literaturi lijekovi su svrstani u posebnu skupinu emergentnih onečišćivača.¹

Lijekovi koji čine temelj industrijske i institucionalizirane brige o ljudskome zdravlju (ili zdravlju životinja) postali su važan čimbenik nove ekološke krize. Konzumacija farmaceutskih i veterinarskih proizvoda, odnosno redovita procedura terapije ili prevencije neke bolesti, pretvorila se u nekontrolirano ispuštanje lijekova u kanalizacijske i otpadne vode. Uprkos kemijsko-tehnološkoj obradi tih voda (npr. kloriranje ili ozonoliza vode), lijekovi i njihovi metaboliti redovito završavaju u podzemnim, površinskim i pitkim vodama. Glavni uzrok farmaceutskom zagađenju

voda nisu, dakle, povremeni industrijski incidenti,² već redovita i masovna potrošnja lijekova u društvu.

2. Orijentacijska i relevantna literatura

Ta ekološka jatrogeneza temelji se, uz ostalo, na različitim društvenim i kulturološkim pojavama, poput pretjerane potrošnje lijekova inducirane marketingom i financijskim interesima farmaceutskih tvrtki, starenja stanovništva i porasta kroničnih potrošača terapija te medikalizacije sve većeg broja životnih stanja i problema; tabletama se liječi starost, menopauza, sramežljivost, ćelavost, spolna (ne)moć, promjer struka, svaka prehlada i svaka bol. Klasična djela koja tumače mehanizam povezanosti poremećaja u društvu i institucijama s poremećajima u prirodi napisao je filozof Ivan Illich. Ta i slična promišljanja proširuju razumijevanje socijalne ekologije i procesa u okolišu.³

Nakon objavljivanja sustavnih analiza prisutnosti lijekova u otpadnim vodama, rijekama i jezerima, kontaminacija prirode lijekovima postala je relevantna ekološka tema u znanosti, politici i medijima.⁴ Prva važna studija koja upozorava na prisutnost lijekova i njihovih metabolita u okolišu objavljena je 1970. godine. *Tabak i Bunch* pokazali su

* Prof. dr. sc. Valerije Vrček
e-pošta: vrcek@pharma.hr

da se sintetski steroidni hormoni nalaze u okolišnim vodama te da se razgrađuju pod djelovanjem mikroorganizama.⁵ U posljednjih 30-ak godina objavljeno je više stotina znanstvenih radova koji upozoravaju na prisutnost lijekova i metabolita u pitkim vodama SAD-a, Kanade, Njemačke, Italije, Japana, Ujedinjenog Kraljevstva...^{6,7} Dvije relevantne i najcitiranije studije u kojima se prikazuje “farmaceutski status” voda SAD-a i Njemačke objavili su *Dana Kolpin*⁸ i *Thomas Ternes*.⁹ Posebno je važan noviji pregledni članak objavljen u prestižnom kemijskom časopisu *Chemical Reviews*, u kojem su *Sushil Khetan* i *Terrence Collins*, profesori na sveučilištu Carnegie Mellon u Pittsburghu, razvrstali lijekove i njihove kemijske sudbine u okolišu, prema glavnim terapijskim skupinama.¹⁰

Osim znanstvenih radova, objavljuju se znanstvene i stručne knjige i monografije posvećene problemu lijekova u okolišu i njihovoj ekološkoj sudbini. *Patrick Jjemba*, znanstvenik ugledne institucije Američke vode iz Delrana, objavio je knjigu pod nazivom *Farma-ekologija: pojavnost i kemijska sudbina lijekova i kozmetičkih preparata u okolišu*.¹¹

Farma-ekologija novi je termin čije se autorstvo pripisuje Jjembi, koji je, radeći kao istraživač na sveučilištu u Cincinnatiju, prepoznao globalni problem kontaminacije otpadnih i pitkih voda lijekovima i njihovih razgradnih produktima. Jjemba smatra da metamorfoza jednog farmaceutskog patenta – od lijeka do zagađivala – započinje marketinškim manipulacijama farmaceutske industrije: “Njihova osnovna djelatnost prodaje lijekova, pretvorila se u prodaju životnoga stila”. Predstavljajući tu knjigu javnosti, George Kauffman, profesor s kalifornijskog sveučilišta u Fresnu, također upozorava da “nezasitan apetit društva za lijekovima izazivaju stalne reklame i marketing”. Time ponovno podsjeća da je problem ekotoksikologije lijekova izravno povezan s manipulacijama farmaceutske industrije, ali i s preobrazbom, točnije redukcijom, medicine u farmakoterapiju.

Farma-ekologija ili farmakoekologija pretpostavlja interdisciplinarni pristup toksikologa, kemičara, farmaceuta, liječnika, ali i sociologa u rješavanju rastućeg problema koji uzrokuje sve veća potrošnja lijekova, odnosno medicalizacija društva. Osim lijekova vode zagađuje i sve veća upotreba kozmetičkih proizvoda, krema, parfema, gelova, šampona, losiona... U znanstvenoj literaturi farmaceutski i kozmetički preparati zajedno su obilježeni kraticom PPCP (*Pharmaceuticals and Personal Care Products*) kao svojevrsnim znakom upozorenja.

Među svjetskim autorima kompetentnima za područje lijekova u okolišu ističu se *Klaus Kümmerer* i *Diana Aga*. Kümmerer je profesor na sveučilištu Leuphana i direktor njemačkog Instituta za održivu i okolišnu kemiju. Urednik je knjige *Lijekovi u okolišu* koja je objavljena u nekoliko izdanja.¹² Diana Aga, profesorica kemije na američkom sveučilištu Buffalo, urednica je važne knjige *Sudbina lijekova u okolišu i u sustavima za obradu voda*.¹³

Na temu lijekova u okolišu održani su mnogi međunarodni skupovi, pokrenuti zajednički projekti s ciljem ispravne inventure, dijagnoze i s pokušajem prevencije ekoloških posljedica lijekova u vodi. Dovoljno je i simbolično istaknuti tek jedan međunarodni skup “PharmSciFair” u Nici

(2009.), koji je održan s predstavnicima farmacije i farmaceutskih znanosti pod nazivom “Lijekovi u okolišu”. To je prvi put da se na poznatome “sajmu farmaceutskih znanosti”, pod pokroviteljstvom Europskog udruženja za farmaceutske znanosti (EUFEPS), otkrivaju okolišni aspekt i ekološka cijena prevelike potrošnje lijekova. Farmaceutski stručnjaci, doduše, ne primjenjuju filozofsku, “illichevsku” terminologiju o kliničkoj, socijalnoj, kulturološkoj ili ekološkoj jatrogenezi, ali prihvaćaju jezik analitičkih instrumenata koji pokazuju da se u površinskim, podzemnim i pitkim vodama nalaze prilično velike doze mnogih lijekova. Okupljeni farmaceutski stručnjaci u Nici prihvatili su pojam “zelena farmacija”. Tim se konceptom namjerava promijeniti dosadašnji pristup razvoju novih lijekova. Novi dizajn lijekova temelji se na ciljanim farmaceutskim proizvodima, odnosno kemijskim spojevima koji nisu štetni za okoliš, niti se razgrađuju u štetne produkte. Zeleni lijekovi trebali bi imati isti terapijski, ali povoljniji ekotoksikološki učinak (vidi kasnije).

Konačno, problematika lijekova u okolišu postala je dio službenih izvještaja krovnih međunarodnih institucija koje brinu o zdravlju ljudi (Svjetska zdravstvena organizacija, SZO) ili okolišu (Europska agencija za okoliš, EEA). Članovi radne skupine SZO-a objavili su 2012. godine dokument pod naslovom *Lijekovi u pitkoj vodi*,¹⁴ a pod okriljem EEA-e objavljen je tehnički izvještaj *Lijekovi u okolišu*, u kojem su sažeto prikazani, uzroci, stanje i moguća rješenja.¹⁵

2.1. “Farmaceutski profil” voda

Ekološka cijena medicinske odnosno veterinarske uporabe lijekova može se simbolično prikazati “farmaceutskim profilom” voda u okolišu. U različitim analitičkim studijama prikazane su koncentracije lijekova koji se redovito detektiraju u vodama.^{16,17} U skupini najzastupljenijih lijekova u otpadnim vodama i rijekama nalaze se diklofenak ($0,4 - 15 \mu\text{g l}^{-1}$), ibuprofen ($0,8 - 10 \mu\text{g l}^{-1}$), propranolol ($0,03 - 0,3 \mu\text{g l}^{-1}$), acetaminofen ($0,1 - 10 \mu\text{g l}^{-1}$), karbamazepin ($0,1 - 0,8 \mu\text{g l}^{-1}$), sulfametoksazol ($0,15 - 1,9 \mu\text{g l}^{-1}$), trimetoprim ($0,1 - 0,3 \mu\text{g l}^{-1}$), bezafibrat ($0,02 - 3,1 \mu\text{g l}^{-1}$)... Većina se lijekova pojavljuje u vodama u koncentracijama do 100 ng l^{-1} , no ukupna masa svih lijekova u jednoj litri ispitivanog uzorka može iznositi i više desetaka mikrograma. Takve se doze “farmaceutskih koktela” ne mogu ignorirati, jer lijekovi su dizajnirani za djelovanje pri niskim dozama. Osim toga, pri vrlo niskim koncentracijama nekih supstancija često ne vrijedi tradicionalno pravilo o ovisnosti biološkog učinka i doze. Stoga su pri niskim dozama mogući učinci koji nisu vidljivi ili mjerljivi pri višim dozama.¹⁸ Poseban problem čine međusobne interakcije lijekova koje mogu pojačavati i mijenjati mehanizme bioloških učinaka. Toksikološka istraživanja kemijskih smjesa koja uvažavaju činjenicu sinergizma među komponentama vrlo su rijetka i skupa.¹⁹

Osim u otpadnim i okolišnim vodama, mnogi lijekovi završavaju i u pitkim vodama, odnosno u vodovodnim cijevima. “Farmaceutski profil” takvih voda nešto je drugačiji, lijekovi su prisutni u nižim koncentracijama, a često se pojavljuju anksiolitik meprobamat (50 ng l^{-1}), analgetik fenazon (400 ng l^{-1}), antiepileptik karbamazepin (260 ng l^{-1}) te regulator lipida klofibrina kiselina (300 ng l^{-1}).²⁰ Zanimljivi

vo je da ukupna masa tih četiriju lijekova premašuje jedan mikrogram u litri pitke vode.

3. Ekološki učinci lijekova

Podatci dobiveni mjerenjima s pomoću različitih analitičkih instrumenata su zabrinjavajući, jer se svake godine povećava broj i vrsta lijekova detektiranih u vodama. U spomenutom tehničkom izvještaju agencije EEA stoji upozorenje: "Situacija je danas mnogo lošija nego prije deset godina." Prema tome, otkriće sve viših koncentracija lijekova u okolišu nije rezultat povećane osjetljivosti mjernih instrumenata, već je posljedica sve veće potrošnje farmaceutskih proizvoda. Uglavnom, pojavnost svakog lijeka u okolišu izravno je povezana s intenzitetom njegove primjene u bolnicama, ambulancama ili u kućnim apotekama.

Iako su koncentracije lijekova u vodama vrlo niske, dovoljne su za narušavanje ekološke ravnoteže, izazivanje pomora vodenih kukaca (npr. antiepileptik karbamazepin),²¹ riba (npr. sintetski estrogeni)²² ili ptica (npr. antireumatik diklofenak).²³ Karen Kidd, profesorica biologije na sveučilištu u New Brunswicku, tvrdi: "Ako je moguće detektirati i izmjeriti sintetski estrogen u vodi, to znači da ga ima sasvim dovoljno da izazove neki neželjeni učinak!"

Prva znanstvena upozorenja o biološkim učincima lijekova u okolišu objavljena su početkom devedesetih godina prošlog stoljeća kad su znanstvenici uočili masovnu pojavu "feminiziranih" riba mužjaka.²⁴ Profesor John Sumpster, koji radi kao ekotoksikolog na londonskom sveučilištu Brunel, otkrio je da ribe mužjaci proizvode protein vitelogenin potreban za stvaranje ženskih jajašca, te da se jajašca razvijaju u njihovim testisima. Takvu patološku feminizaciju riba izazivaju sintetski estrogeni hormoni koje ljudi upotrebljavaju za kontracepciju ili hormonsku terapiju menopauze. No tu "kemijsku kastraciju" riba mnogi znanstvenici povezuju s uočenim porastom feminizacije ljudske populacije: neplodnost kod muškaraca, poremećaj spolne orijentacije, rak testisa...

Kanadski su znanstvenici sa sveučilišta u New Brunswicku otkrili da su tri godine dovoljne da se u velikim eksperimentalnim jezerima s "dodatkom" etinil-estradiola izazove pomor kедера i pastva. Upotrijebljena doza sintetskog hormona od 5 ppt gotovo je na granici detekcije modernih analitičkih instrumenata, no to je upravo ona koncentracija estrogena koja se često otkriva u rijekama i jezerima.

Svaka skupina lijekova koja nakon konzumacije završava u otpadnim vodama izaziva specifičan spektar poremećaja u prirodi. Tako je dokazano da mnogi antibiotici, poput tetraciklina i sulfonamida, narušavaju biološku ravnotežu vodenih ekosustava, antidepresivi usporavaju razvoj vodenih organizama ili izazivaju malformacije kod nekih riba, beta-blokatori, poput propranolola, mogu inhibirati fotosintezu kod algi i drugog vodenog bilja, dok antiupalni lijekovi mogu uzrokovati poremećeni rast i razvoj brojnih vodenih organizama.

Najpoznatiji primjer neželjenih i nepredvidljivih posljedica izazvanih prisutnošću lijekova u okolišu slučaj je anti-

upalnog lijeka diklofenaka. Neprikladna, pretjerana i nepotrebna uporaba diklofenaka izazvala je početkom ovog tisućljeća ekološku katastrofu na indijskom potkontinentu.²⁵ Analgetik, poznatiji pod nazivom Voltaren masovno se rabio u veterinarske svrhe – za tretiranje bolova, upala ili groznica kod stoke. Nakon ugibanja velik dio "medikaliziranih" lešina postao je redovita hrana pticama strvinarima, posebice indijskim i bengalskim supovima, koji su na ekološki efikasan način rješavali problem uginule stoke. Na taj je način Voltaren ušao u hranidbeni lanac i uzrokovao tragične posljedice. Konzumacija lešina zatrovanih lijekom Voltarenom dovela je do kolapsa cijele populacije supova u Indiji, Pakistanu i Nepal. Procjenjuje se da je u samo dvadesetak godina zatrovano i uginulo preko 60 milijuna ptica. Nije potpuno jasan mehanizam koji dovodi do nagle smrti ptica, no poznato je da kod supova Voltaren izaziva brzo zatajenje bubrega i teške poremećaje metabolizma, poput gihta. U svakom slučaju, tragovi Voltarena u uginuloj stoci bili su dovoljni da zauvijek nestane preko 99 posto supova na indijskom potkontinentu. Švedski znanstvenici, pod vodstvom profesora *Tomasa Brodina* sa sveučilišta Umeå, otkrili su da psihoterapijski lijekovi ispušteni u okoliš izazivaju promjene ponašanja kod riba. Rezultate istraživanja objavili su u znanstvenom časopisu *Science*.²⁶ U eksperimentalnim jezerima proučavali su kako oksazepam (popularni lijek za smirenje) djeluje na aktivnost, prehranu i takozvano društveno ponašanje riba grgeča (*Perca fluviatilis*). Uočili su da vrlo niske koncentracije oksazepama (oko 2 mikrograma na litru) potiču grgeče na antisocijalno ponašanje (učestali bjegovi iz jata), ribe postaju agresivne i proždrljive. Autori studije smatraju da takve promjene u ponašanju riba mogu imati nepredvidljive ekološke posljedice te da mogu izazvati poremećaje u vodenim ekosustavima.

I drugi psihofarmaci mogu izazvati poremećaje kod vodenih organizama. Među antidepresivima posebno se ističe Prozac (djelatna tvar fluoksetin) koji je lociran u vodama cijelog razvijenog svijeta. U SAD-u se izdaje preko 250 milijuna recepata svake godine. Stoga je očekivano da su otpadne, podzemne i pitke vode onečišćene tragovima tog psihofarmaka. Iako niske (nekoliko ppb), te su koncentracije dovoljne da izazovu mjerljive poremećaje u okolišu. Najnoviji rezultati znanstvenih istraživanja pokazuju da vrlo niske koncentracije Prozaca i drugih antidepresiva (Tegretol, Effexor) utječu na funkcije mozga u riba mužjaka. Rebecca Klaper, profesorica sa sveučilišta Wisconsin-Milwaukee, objavila je podatke o ribama iz roda *Pimephales* koje pod utjecajem fluoksetina u vodi postaju agresivne, nervozne, s izraženim antisocijalnim i ubilačkim ponašanjem. Klaper to naziva bizarnim učincima: "Ribe mužjaci ignoriraju ženke, provode više vremena u zaklonu, zbog čega im je poremećena reprodukcija te im je potrebno više vremena pri lovu na plijen."

Ako se doza antidepresiva u vodi povisi, ribe ženke produciraju sve manje jajašca, a čest je slučaj da ribe mužjaci napadaju i ubijaju ženke. Klaper objašnjava uzroke poremećenog ponašanja: "Radi se o arhitekturnim promjenama u mozgu mladih riba. Rast aksona, dugačkih živčanih vlakana koja prenose informaciju cijelom tijelu, je zapriječen. Prozac utječe na ekspresiju gena u ribljem mozgu, često na nepredvidljiv način."

3.1. Lijekovi u hrani

Osim izravnih učinaka “na terenu”, lijekovi se u okolišu često nakupljaju u onim biljkama i životinjama koje završavaju kao hrana na policama trgovina. Znanstvenici iz škole narodnoga zdravlja “John Hopkins” u Baltimoreu u državi Maryland objavili su podatke o veterinarskim lijekovima otkrivenima u morskim plodovima koji se nude na prehrambenom tržištu Japana, Kanade, SAD-a i Europe.²⁶ Pokazali su da su mnogi morski specijaliteti, poput škampa, jegulja ili lososa, zagađeni zabranjenim antibioticima, uglavnom nitrofuranima i kloramfenikolom. Tako je, na primjer, 30 posto uzoraka škampa iz kanadskih trgovina zagađeno veterinarskim lijekovima. U uvodu studije David Love i sur. podsjećaju da je u posljednjih 20-ak godina znatno smanjen ulov riba i ostalih morskih vrsta, a sve značajniji postaje uzgoj morske hrane u bazenima i ribogojilištima. Od 1970. godine porast proizvodnje morske hrane iz uzgoja iznosi 7 posto godišnje. Više od polovice riba i morskih organizama u ribarnicama danas ne potječe iz ribarske mreže, već iz akvarija. Takvu akvakulturu prati povećana učestalost bolesti ribljeg fonda, te potreba za brojnim veterinarskim intervencijama. Različitim cjepivima i lijekovima natapaju se morske farme, a ostatci tih kemikalija zaostaju u morskim organizmima i u okolišu.

Drugi je primjer nakupljanje lijekova u korjenastom povrću. Benny Chefetz, profesor na sveučilištu u Jeruzalemu, predvodio je skupinu znanstvenika koji su proučavali sastav korjenastog povrća koje se zalijeva obrađenim otpadnim vodama. Otkrili su da u takvim poljoprivrednim područjima mrkva i batat (slatki krumpir) sadrže znatne količine lijekova i njihovih razgradnih produkata.²⁸ Znanstvenici su uočili da korjenasto povrće ima poseban afinitet

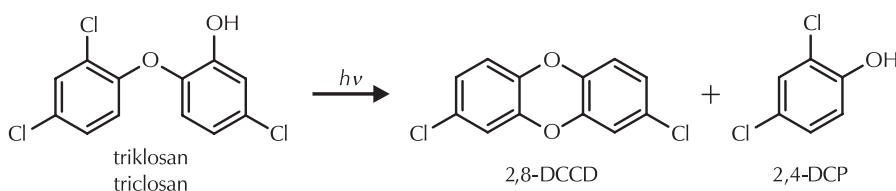
za apsorpciju antiepileptika karbamazepina (Tegretol) i lamotrigina (Lamictal), te alkaloidnog stimulansa kofeina. Svi ti lijekovi redovito se nalaze u otpadnim vodama i u tlu. U 100 grama mrkve može se nakupiti nekoliko stotina nanograma karbamazepina i njegovih metabolita. Otkriveno je da je nagomilavanje lijekova to veće što je tlo pjeskovitije. Iako su količine antiepileptika u mrkvi ili batatu relativno male, istraživači tvrde da je konzumacija povrća “obogaćenog” lijekovima posebno rizična za djecu. Masa od 60 grama mrkve sadrži količinu antiepileptika lamotrigina koja predstavlja toksikološki rizik.

4. Kemijske transformacije lijekova

Poseban problem lijekova u okolišu predstavljaju reakcije pregrađivanja ili transformacija, čime se mijenja biološka i ekotoksikološka aktivnost lijekova. Mnogi se lijekovi takvim kemijskim promjenama u okolišu pretvaraju u nove, biološki aktivnije ili ekotoksičnije produkte. Tako se triklosan, antibiotik širokog spektra, pod utjecajem sunčevih zraka ili fotokemijskom obradom voda, lako pretvara u štetne dioksine, klorofenole i dibenzofurane (slika 1).²⁹

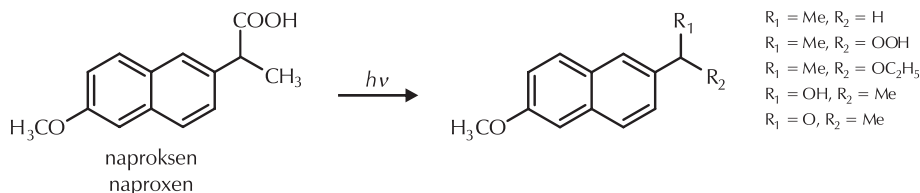
Pod utjecajem svjetla antiupalni lijek naproksen u okolišu se pregrađuje u više različitih fotoprodukata, od kojih su neki mnogo štetniji za okoliš od polazne farmaceutske supstance (slika 2).³⁰

Acetaminofen (paracetamol), često rabljen analgetik, tijekom kloriranja, redovitog postupka tehnološke obrade voda, pregrađuje se u 1,4-benzokinin, koji je 60-ak puta (eko)toksičniji od početnog spoja.³¹ Uz 1,4-benzokinin,



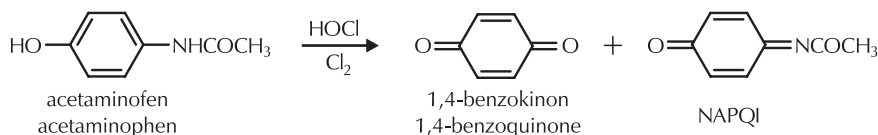
Slika 1 – Fotokemijska reakcija pregrađivanja triklosana u 2,8-diklordibenzo-*p*-dioksin (2,8-DCDD) i 2,4-diklorfenol (2,4-DCP)

Fig. 1 – Photochemical rearrangement of triclosan to 2,8-dichlorodibenzo-*p*-dioxin (2,8-DCDD) i 2,4-dichlorophenol (2,4-DCP)



Slika 2 – Fotokemijsko pregrađivanje naproksena u vodenom okolišu

Fig. 2 – Photochemical rearrangement of naproxen in aqueous environment

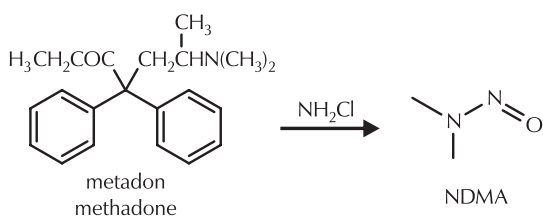


Slika 3 – Reakcija kloriranja acetaminofena u otpadnim vodama

Fig. 3 – Chlorination of acetaminophen in wastewaters

tijekom kloriranja nastaje *N*-acetil-*p*-benzokinonski imin (NAPQI) te još osam produkata čije strukture nisu asignirane (slika 3). Drugim riječima, kloriranjem acetaminofena nastaje smjesa produkata prilično nepoznatog ekotoksikološkog profila.

Uvođenjem “blažih” postupaka kloriranja, poput kloraminacije otpadnih voda, pokušava se riješiti problem neželjenih reakcija lijekova u vodenom okolišu. No reakcije lijekova s kloraminom (NH_2Cl) također rezultiraju formiranjem otrovnih produkata. Nedavno je objavljen primjer formiranja kancerogenog *N*-nitrozodimetilamina iz metadona tijekom kloraminacije otpadnih voda (slika 4).³² Iskorištenje te neželjene reakcije iznosi i do 70 %.



Slika 4 – Formiranje kancerogenog nitroso-dimetilamina (NDMA) iz metadona tijekom kloraminacije otpadnih voda

Fig. 4 – Nitroso-dimethylamine (NDMA) formation from methadone during chloramination of wastewaters

U mnogim se postrojenjima za obradu otpadnih voda upotrebljava takozvani aktivni mulj kao medij u kojem dolazi do biološke razgradnje organskih spojeva, uključujući i lijekove. Ovisno o strukturi, neki se lijekovi vrlo efikasno eliminiraju ili pregrađuju u male netoksične fragmente. Drugi su pak lijekovi otporni na razgradnju, zadržavaju svoju strukturu i farmakološko djelovanje. To su perzistentni lijekovi (na primjer, barbiturati) koji završavaju u podzemnim vodama, rijekama i jezerima. U niskim se koncentracijama pojavljuju i u pitkoj vodi, no zbog zakonskih nedorečenosti takva je voda zdravstveno ispravna za uporabu i piće. Sve donedavno, u Europskoj uniji i Hrvatskoj, prisutnost lijekova u vodi za piće nije bila službeni parametar kvalitete vode. Tek je krajem prošle godine započelo praćenje tvari s popisa kojeg je odredila Europska komisija “Provedbenom odlukom o utvrđivanju popisa praćenja za tvari za koje je potrebno praćenje diljem EU-a u području vodne politike u skladu s Direktivom 2008/105/EZ (2015/495)”.

Znanstvenici su otkrili i treću skupinu lijekova čija se količina u aktivnom mulju – povećava! Drugim riječima, doza je lijeka veća na izlazu nego na ulazu u sustav za obradu vode. Stručnim se jezikom to naziva negativnom bilancom mase. To je neugodno otkriće, jer proizlazi da se u aktivnom mulju neki lijekovi – proizvode! Najnovije podatke objavili su znanstvenici sa sveučilišta u Wisconsinu.³³ Benjamin Blair i sur. pratili su kemijsku sudbinu 48 različitih lijekova tijekom obrade u aktivnom mulju. Većini se lijekova, prema očekivanjima, s vremenom obrade smanjuje koncentracija, no dva su lijeka iznimka: antiepileptik karbamazepin i antibiotik ofloksacin. Tim je lijekovima izlazna količina povećana za 80 do 120 posto u odnosu na ulaznu.

Znanstvenicima nije jasan mehanizam kojim *de novo* nastaju karbamazepin i ofloksacin, ali se pretpostavlja da u tome sudjeluju mikroorganizmi koji se nalaze u aktivnom mulju. Čini se da živi organizmi raspadnute fragmente lijekova spajaju i tako obnavljaju strukturu karbamazepina i ofloksacina. U svakom slučaju, radi se o biokemijskoj reakciji iznenađenja, jer se proces regeneracije lijekova protivi znanstvenoj intuiciji, ali i osnovnoj namjeni postrojenja za obradu voda. Neočekivana ponašanja u vodenom okolišu pokazuju i drugi lijekovi. Poznat je slučaj sintetskih hormona (trenbolon, dienogest) koje znanstvenici nazivaju zombijima, jer se njihove strukture danju razgrađuju, a noću se obnavljaju.³⁴ Kemikalije koje su otrovne noću, svakako su prvorazredni izazov za ekotoksikologiju.

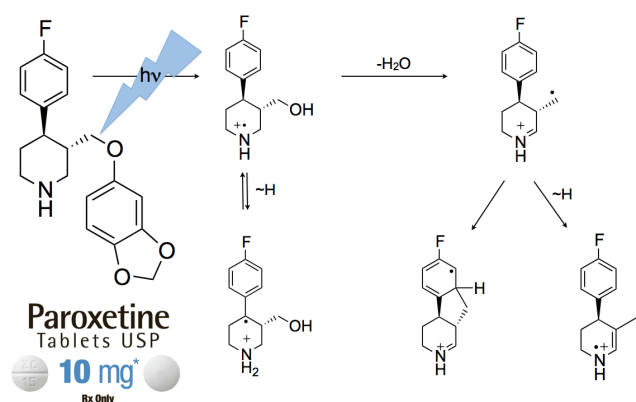
Svi ti primjeri pokazuju da je razumijevanje (bio)kemijskih procesa pregrađivanja lijekova u okolišu nedovoljno za točno predviđanje kemijske sudbine ili za procjenu učinaka lijekova na vodene organizme i okoliš. Nepredvidljivost i “čudljivo ponašanje” mnogih lijekova otežava, uz ostalo, dizajn postrojenja za obradu otpadnih voda.

4.1. Kvantno-kemijski pristup kemijskoj sudbini lijeka

Usprkos ubrzanom razvoju i povećanoj osjetljivosti analitičkih instrumenata, kemijska sudbina većine psihofarmaka nije poznata. Tako je, na primjer, nejasan broj i vrsta produkata koji nastaju transformacijama benzodiazepina,³⁵ barbiturata³⁶ ili raznih antidepresiva³⁷ u postrojenjima za kemijsku obradu voda.

U predviđanju kemijske sudbine lijekova u okolišu i za razumijevanje reakcijskih mehanizama transformacija u novije se vrijeme primjenjuje kvantnokemijski pristup. To je robustan pristup, koji ne ovisi o empirijskim podacima, te je prikladan za točne izračune kinetičkih i termodinamskih

parametara potrebnih za proučavanje mehanizama reakcija kojima podliježe bilo koji kemijski spoj. Kvantnokemijski modeli standardna su procedura u tumačenju mehanizama organskih reakcija, no rijetki su primjeri kvantnokemijskih studija u kojima su strukture lijekova objekt istraživanja. U posljednjih deset godina objavljeno je tek nekoliko studija koje prikazuju uspješnu primjenu kvantnokemijskih metoda u rasvjetljavanju kemijske sudbine lijekova u okolišu: etinilestradiol,^{38,39} diklofenak,⁴⁰ ibuprofen,⁴¹ naproksen,⁴² klorambucil,⁴³ te acetaminofen.⁴⁴ U nabrojanim studijama prikazani su uglavnom hidrolitički i fotokemijski inducirani procesi pregrađivanja. Reakcije pregrađivanja inducirane postupkom kloriranja razmatrane su i prikazane tek nedavno.⁴⁵ Kvantnokemijski računi provedeni su na acetaminofenu i na odabranim psihofarmacima: paroksetin (slika 5), karbamazepin i fenitoin.⁴⁶ Dobiveni rezultati pokazuju dobro preklapanje teorijskih predviđanja s dostupnim eksperimentalnim podacima i omogućuju interpretaciju nejasnih analitičkih podataka (nepotpuna asignacija signala u masenim spektrima, nedovršena strukturna identifikacija spojeva detektiranih kromatografskim i/ili spektroskopskim metodama...).



Slika 5 – Kemijska sudbina (reakcije fotolize, dehidracije i radikalnog pregrađivanja) antidepresiva paroksetina simulirana kvantno-kemijskim računima (prema Achrainer i dr.)⁴⁷

Fig. 5 – Chemical fate (photolysis, dehydration and radical rearrangements) of antidepressant paroxetine simulated by quantum chemical calculations (according to Achrainer et al.)⁴⁷

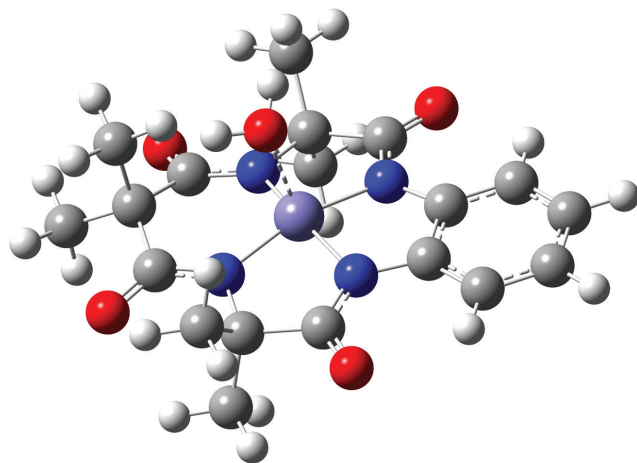
5. Umjesto zaključka – moguća rješenja

Trenutačno su najbolji postupci za eliminaciju lijekova iz otpadnih voda ozonoliza i metoda aktivnog ugljena te nanofiltracija, ali radi se o prilično skupim metodama obrade voda koje su dostupne samo bogatijim društvima. Prema procjenama u većim su švicarskim gradovima, zbog uvođenja tih tehnologija, troškovi za vodu porasli 20 posto, dok za manje gradove (oko 10 tisuća stanovnika) povećanje iznosi i do 50 posto. Osim visoke cijene ti su postupci i energijski vrlo zahtjevni.

Službene procjene troškova novih postrojenja za eliminaciju etinil-estradiola (kontracepcijska pilula!) iz pitke vode

iznose preko 3 milijuna eura za jedan grad od 50 tisuća stanovnika. Godišnji troškovi održavanja takvog postrojenja iznose preko 300 tisuća eura. U Ujedinjenom su Kraljevstvu izračunali da bi nova tehnologija obrade pitke vode (vode bez farmaceutskih "aditiva") koštala državu oko 40 milijardi eura.⁴⁸

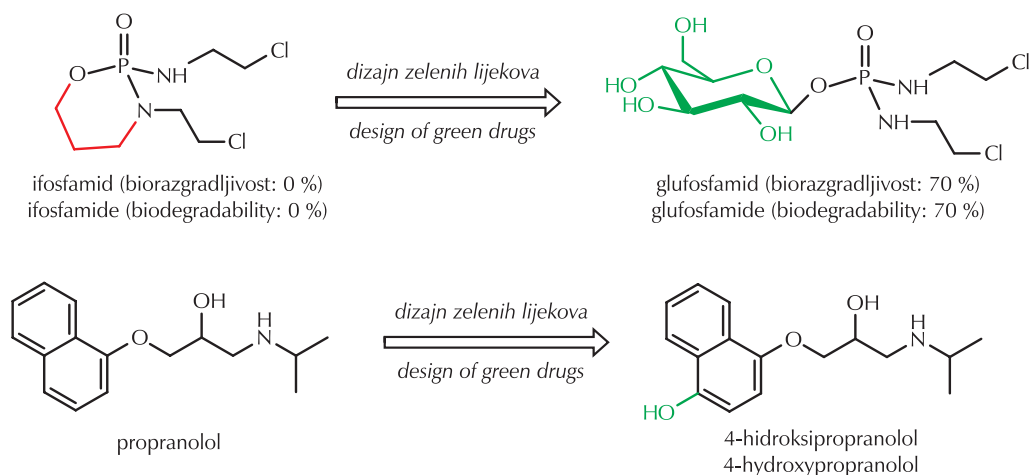
Stoga znanstvenici intenzivno istražuju nove mogućnosti i tehnologije obrada otpadnih voda koje bi bile učinkovite, ali i financijski dostupne. Nedavno je objavljena studija u kojoj američki i engleski autori prikazuju učinkovitu i jeftiniju alternativu za kemijsku obradu otpadnih voda, koja se temelji na uporabi vodikova peroksida i željezova katalizatora (tetra-amidomakrociklički ligand, TAML, slika 6). Kombinacija tog oksidansa i metalnog kompleksa brzo i potpuno razgrađuje hormonske spojeve u vodi.⁴⁹ Znanstvenici tvrde da je jedan kilogram katalizatora i peroksida dovoljan za obradu na desetke tisuća tona otpadnih voda. Prema rezultatima studije proizlazi da je eliminacija estrogenih spojeva iz vode dvostruko jeftinija ukoliko se primjenjuje kemijska metoda koju predlažu Susan Jobling i Terence Collins. Oni procjenjuju da cijena obrade jednog kubnog metra vode novim katalizatorom iznosi oko 9 centi, dok klasična ozonoliza iznosi 18 centi/m³ (uz pretpostavku potrošnje ozona od 40 g/m³ vode, odnosno potrošnje energije od 10,81 kWh za jedan kilogram ozona).



Slika 6 – B3LYP/6-31G(d) optimizirana geometrija tetra-amidomakrocikličkog liganda (TAML), katalizatora za obradu otpadnih voda

Fig. 6 – B3LYP/6-31G(d) optimized geometry of tetra-amido macrocyclic ligand (TAML) – the catalyst for the wastewater treatment

Intenzivna i skupa znanstvena potraga za učinkovitim i pristupačnim sredstvom za eliminaciju lijekova iz vode ukazuje na ozbiljnost situacije. Lijekovi u okolišu postali su prvorazredan javnozdravstveni problem. Posebice stoga što je količina lijekova u vodama svake godine sve veća. Na putu do rijeka, jezera i mora mnogi lijekovi zaobilaze sve barijere i kemijske zamke, te u vrlo malim, ali mjerljivim količinama završavaju i u gradskim vodovodima. Očigledno je da će se u skorijoj budućnosti morati mijenjati pravil-



Slika 7 – Prikaz dizajna “zelenih lijekova”
Fig. 7 – Design of “green pharmaceuticals”

nici o zdravstvenoj ispravnosti voda za piće, ali i tehnologije za obradu otpadnih i pitkih voda.

Osim tih “naknadnih, terapijskih, odnosno represivnih” metoda eliminacije lijekova iz okoliša, mogući su i preventivni pristupi tom problemu. Jedan se naziva zelenom farmacijom, a temelji se na dizajnu lijekova koji imaju isti terapijski, ali povoljniji ekotoksikološki profil. S regulacijskim zabranama lijekova, taj će pristup postati sve važniji. To pokazuje da moratoriji ili zabrane, zbog zaštite ljudi i prirode, nisu nužno usmjereni protiv razvoja, već, naprotiv, mogu poticati inovativnost i otvarati prostore za nova istraživanja. Tim se istraživanjima posebno bavi istraživačka skupina *Klaus Kümmerera* iz Lüneberga u Njemačkoj. U svojim pokušajima dizajna *eco-friendly* lijekova uspjeli su “popraviti” strukturu ifosfamida (lijek za terapiju tumora), sintetizirajući njegov biorazgradljivi analog glufosfamid (slika 7).⁵⁰

U drugom je primjeru ista istraživačka skupina nedavno promijenila osnovnu strukturu β -blokatora propranolola (hidroksilacijom prstena B) i dobila farmaceutski derivat kojem je zadržan terapijski učinak, ali je povećano svojstvo biorazgradljivosti u vodenom okolišu.⁵¹ Propranolol je vrlo tražena roba u Njemačkoj; godišnja potrošnja iznosi preko 3200 tona, a u otpadnim se vodama nalazi u prosječnoj koncentraciji od 373 ng l^{-1} . Stoga su ti rezultati zanimljiv prilog rješavanju problema nagomilavanja propranolola u prirodi. Konačno, Šveđani su predložili novi farmakoekološki pristup, a sažet je u “mudrom popisu” lijekova, koji zovu *Kloka Listan*.⁵² U tom su popisu lijekovi svrstani prema terapijskim skupinama, a poredani su s obzirom na štetne posljedice koje mogu izazvati u okolišu. Na početnim mjestima svake pojedine liste posebno su označeni lijekovi koji se preporučuju kao najbolji izbor, terapijski i ekološki. Tako se, na primjer, pri odabiru diuretika za liječenje hipertenzije preporučuje diuretik furosemid, umjesto eplerenona. Zbog svoje toksičnosti za biljne i životinjske vrste i zbog otpornosti prema biorazgradnji eplerenon se smatra, s ekološke strane gledišta, manje prihvatljivim lijekom.

U objavljenom priručniku *Okolišno razvrstani lijekovi*⁵³ lijekovi su obilježeni takozvanim indeksom PBT koji predstavlja mjeru opasnosti za okoliš, a označava perzistentnost, bioakumulaciju i toksičnost lijeka. Sva tri svojstva ocjenjuju se brojem od 0 do 3. Na ljestvici s konačnim vrijednostima između 0 i 9, ukupan zbroj 0 imaju oni lijekovi čija je postojanost u okolišu mala, koji se ne nakupljaju u tkivima organizma i koji nisu otrovni za biljke ili životinje. Takvih je lijekova zapravo malo (npr. efedrin), dok je mnogo veća skupina lijekova s indeksom 9, što znači da predstavljaju rizik za okoliš. Tu pripadaju mnogi sintetski hormoni (etinil-estradiol, kriptoteron), kardiovaskularni lijekovi (nifedipin, fenofibrat), antidepresivi (mianserin, nortriptilin) i drugi. Neke skupine farmaceutskih preparata nisu uključene u ekološku listu, jer se smatra da su potpuno neškodljivi za okoliš: vitamini, elektroliti, aminokiseline, proteini, te različiti biljni pripravci.

Iako taj popis nije dovršen i podložan je promjenama u skladu s novim znanstvenim podacima o ekološkoj sudbini lijekova, svakako je indikator da se pretjerana potrošnja lijekova pretvorila u okolišni problem. “Mudrim popisom” lijekova neškodljivih za okoliš pokušava se promijeniti odnos prema lijekovima, odnosno izražava se potreba da se ljekarne, medicinske ustanove i farmaceutska industrija preobrazu u ekološki odgovorne institucije.

Popis simbola i kratica

List of symbols and abbreviations

NAPQI	– <i>N</i> -acetil- <i>p</i> -benzokinonski imin – <i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -benzoquinone imine
NDMA	– nitrozo-dimetilamin – nitroso-dimethylamine
PBT	– perzistentnost, bioakumulacija i toksičnost – persistent, bioaccumulative and toxic

Literatura

References

1. S. D. Richardson, S. Y. Kimura, Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues, *Anal. Chem.* **88** (1) (2016) 546–582, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04493>.
2. P. J. Phillips, S. G. Smith, D. W. Kolpin, S. D. Zaugg, H. T. Buxton, E. T. Furlong, K. Esposito, B. Stinson, Pharmaceutical Formulation Facilities as Sources of Opioids and Other Pharmaceuticals to Wastewater Treatment Plant Effluents, *Environ. Sci. Technol.* **44** (2010) 4910–4916, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/es100356f>.
3. I. Illich, *Medicinska Nemeza: Eksproprijacija zdravlja*, Litteris, Zagreb, 2010.
4. C. Duhigg, That Tap Water Is Legal but May Be Unhealthy, *The New York Times*, 17. 12. 2009.
5. H. H. Tabak, R. L. Bunch, Steroid hormones as water pollutants, *Develop. Ind. Microb.* **11** (1970) 367–376.
6. S. Mompelat, B. Le Bot, O. Thomas, Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water, *Environ. Int.* **35** (2009) 803–814, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.10.008>.
7. J. Rivera-Utrilla, M. Sánchez-Polo, M. Á. Ferro-García, G. Prados-Joya, R. Ocampo-Pérez, Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review, *Chemosphere* **93** (2013) 1268–1287, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.07.059>.
8. D. W. Kolpin, E. T. Furlong, M. T. Meyer, E. M. Thurman, S. D. Zaugg, L. B. Barber, H. T. Buxton, Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: a national reconnaissance, *Environ. Sci. Technol.* **36** (2002) 1202–1211, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/es011055j>.
9. T. A. Ternes, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Water Res.* **32** (1998) 3245–3260, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0043-1354\(98\)00099-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0043-1354(98)00099-2).
10. S. K. Khetan, T. J. Collins, Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry, *Chem. Rev.* **107** (2007) 2319–2364, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/cr020441w>.
11. P. K. Jjemba, *Pharma-Ecology: The Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment*, Wiley, 2008.
12. K. Kümmeler (ur.), *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, Fate, Effects, and Risks*, Springer, 2001.
13. D. S. Aga (ur.), *Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems*, CRC Press, Taylor & Francis group, Boca Raton, 2008.
14. *Pharmaceuticals in drinking-water*, World Health Organization, WHO Press, Geneva, 2012. Dostupno na adresi URL: http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2012/pharmaceuticals/en/ (30. 6. 2016.)
15. *Pharmaceuticals in the environment*, European environmental agency (EEA), Copenhagen, 2010. Dostupno na adresi URL: <http://www.eea.europa.eu/publications/pharmaceuticals-in-the-environment-result-of-an-eea-workshop> (30. 6. 2016.)
16. P. H. Roberts, K. V. Thomas, The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment, *Sci. Tot. Environ.* **356** (2006) 143–153, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.04.031>.
17. K. V. Thomas, M. J. Hilton, The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries, *Mar. Pol. Bull.* **49** (2006) 436–444, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2004.02.028>.
18. L. N. Vandenberg, T. Colborn, T. B. Hayes, J. J. Heindel, D. R. Jacobs, Jr., D.-H. Lee, T. Shioda, A. M. Soto, F. S. vom Saal, W. V. Welshons, R. T. Zoeller, J. Peterson Myers, Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses, *Endocr. Rev.* **33** (2012) 378–455, doi: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1050>.
19. V. Delfosse, B. Dendele, T. Huet, M. Grimaldi, A. Boulahtouf, S. Gerbal-Chaloin, B. Beucher, D. Roecklin, C. Muller, R. Rahmani, V. Cavailles, M. Daujat-Chavanieu, V. Vivat, J.-M. Pascussi, P. Balaguer, W. Bourguet, Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds, *Nature Comm.* **6** (2015) 8089, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms9089>.
20. M. J. Benotti, R. A. Trenholm, B. J. Vanderford, J. C. Holdy, B. D. Stanford, S. A. Snyder, Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water, *Environ. Sci. Technol.* **43** (2009) 597–603, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/es801845a>.
21. M. Oetken, G. Nentwig, D. Löffler, T. Ternes, J. Oehlmann, Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part I. The antiepileptic drug carbamazepine, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **49** (2005) 353–361, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-004-0211-0>.
22. K. A. Kidd, P. J. Blanchfield, K. M. Mills, V. P. Palace, R. E. Evans, J. M. Lazorchak, R. W. Flick, Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen, *Proc. Natl. Am. Sci.* **104** (2007) 8897–8901, doi: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0609568104>.
23. R. Cuthbert, M. A. Taggart, V. Prakash, M. Saini, D. Swarup, S. Upreti, R. Mateo, S. S. Chakraborty, P. Deori, R. E. Green, Effectiveness of Action in India to Reduce Exposure of Gyps Vultures to the Toxic Veterinary Drug Diclofenac, *Plos ONE* **6** (2011) e19069, doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0019069>.
24. J. P. Sumpter, S. Jobling, Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment, *Environ. Health Perspect.* **103** (7) 1995 173–178, doi: <http://dx.doi.org/10.2307/3432529>.
25. J. L. Oaks, M. Gilbert, M. Z. Virani, R. T. Watson, C. U. Meteyer, B. A. Rideout, H. L. Shivaprasada, S. Ahmed, M. J. I. Chaudhry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali, A. A. Khan, Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan, *Nature* **427** (2004) 630–633, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature02317>.
26. T. Brodin, J. Fick, M. Jonsson, J. Klaminder, Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behavior of Fish from Natural Populations, *Science* **339** (2013) 814–815, doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1226850>.
27. D. C. Love, S. Rodman, R. A. Neff, K. E. Nachman, Veterinary Drug Residues in Seafood Inspected by the European Union, United States, Canada, and Japan from 2000 to 2009, *Environ. Sci. Technol.* **45** (2011) 7232–7240, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/es201608q>.
28. T. Malchi, Y. Maor, G. Tadmor, M. Shenker, B. Chefetz, Irrigation of Root Vegetables with Treated Wastewater: Evaluating Uptake of Pharmaceuticals and the Associated Human Health Risks, *Environ. Sci. Technol.* **48** (2014) 9325–9333, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/es5017894>.
29. D. E. Latch, J. L. Packer, W. A. Arnold, K. McNeill, Photochemical conversion of triclosan to 2,8-dichlorodibenzo-p-dioxin in aqueous solution, *J. Photochem. Photobiol.* **158** (2003) 63–66, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-6030\(03\)00103-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-6030(03)00103-5).
30. M. DellaGreca, M. Brigante, M. Isidori, A. Nardelli, L. Previtiera, M. Rubino, F. Temussi, Phototransformation and ec-

- otoxicity of the drug Naproxen-Na, *Environ. Chem. Lett.* **1** (2004) 237–241, doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10311-003-0045-4>.
31. M. Bedner, W. A. MacCrehan, Transformation of Acetaminophen by Chlorination Produces the Toxicants 1,4-Benzoquinone and N-Acetyl-p-benzoquinone Imine, *Environ. Sci. Technol.* **40** (2006) 516–522, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/es0509073>.
 32. D. Hanigan, E. M. Thurman, I. Ferrer, Y. Zhao, S. Andrews, J. Zhang, P. Herckes, P. Westerhoff, Methadone Contributes to N-Nitrosodimethylamine Formation in Surface Waters and Wastewaters during Chloramination, *Environ. Sci. Technol. Lett.* **2** (2015) 151–157, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.estlett.5b00096>.
 33. B. Blair, A. Nikolaus, C. Hedman, R. Klaper, T. Grundl, Evaluating the degradation, sorption, and negative mass balances of pharmaceuticals and personal care products during wastewater treatment, *Chemosphere* **134** (2015) 395–401, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.078>.
 34. S. Qu, E. P. Kolodziej, S. A. Long, J. B. Gloer, E. V. Patterson, J. Baltrusaitis, G. D. Jones, P. V. Benchetler, E. A. Cole, K. C. Kimbrough, M. D. Tarnoff, D. M. Cwiertny, Product-to-Parent Reversion of Trenbolone: Unrecognized Risks for Endocrine Disruption, *Science* **342** (2013) 347–351, doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1243192>.
 35. T. Kosjek, S. Perko, M. Zupanc, M. Zanoški Hren, T. Landeka Dragičević, D. Žigon, B. Kompare, E. Heath, Environmental occurrence, fate and transformation of benzodiazepine in water treatment, *Water Res.* **46** (2012) 355–368, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2011.10.056>.
 36. A. Wick, G. Fink, A. Joss, H. Siegrist, T. A. Ternes, Fate of beta-blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment, *Water Res.* **43** (2009) 1060–1074, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2008.11.031>.
 37. V. Calisto, V. I. Esteves, Psychiatric pharmaceuticals in the environment, *Chemosphere* **77** (2009) 1257–1274, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.021>.
 38. W. J. Barr, T. Yi, D. Aga, O. Acevedo, W. F. Harper, Jr., Using electronic theory to identify metabolites present in 17 α -ethinylestradiol biotransformation pathways, *Environ. Sci. Technol.* **46** (2012) 760–768, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/es201774r>.
 39. E. V. Rokhina, R. P. S. Suri, Application of density functional theory (DFT) to study the properties and degradation of natural estrogen hormones with chemical oxidizers, *Sci. Tot. Environ.* **417-418** (2012) 280–290, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.12.008>.
 40. K. A. K. Musa, L. A. Eriksson, Photodegradation mechanism of the common non-steroid anti-inflammatory drug diclofenac and its carbazole photoproduct, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **11** (2009) 4601–4610, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/b900144a>.
 41. K. A. K. Musa, L. A. Eriksson, Theoretical study of ibuprofen phototoxicity, *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) 13345–13352, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jp076553e>.
 42. K. A. K. Musa, L. A. Eriksson, Theoretical study of phototoxicity of naproxen and the active form of nabumetone, *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 10921–10930, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jp805614y>.
 43. F. P. Pineda, J. Ortega-Castro, J. R. Alvarez-Idaboy, J. Frau, B. M. Cabrera, J. C.; Ramirez, J. Donoso, F. Munoz, Hydrolysis of chlorambucil analogue. DFT study, *J. Phys. Chem. A* **115** (2011) 2359–2366, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jp111202p>.
 44. C. N. Alves, R. S. Borges, A. B. F. da Silva, Density functional theory study of metabolic derivatives of the oxidation of paracetamol, *Int. J. Quant. Chem.* **106** (2006) 2617–2623, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/qua.20992>.
 45. D. Šakić, M. Hanževački, D. M. Smith, V. Vrčec, A computational study of the chlorination and hydroxylation of amines by hypochlorous acid, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 11740–11752, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/C5OB01823D>.
 46. D. Šakić, P. Šonjić, T. Tandarić, V. Vrčec, Chlorination of N-Methylacetamide and Amide-Containing Pharmaceuticals. Quantum Chemical Study of the Reaction Mechanism, *J. Phys. Chem. A* **118** (2014) 2367–2376, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/jp5012846>.
 47. F. Achraimer, D. Šakić, V. Vrčec, H. Zipse, The chemical fate of paroxetine metabolites. Dehydration of radicals derived from 4-(4-fluorophenyl)-3-(hydroxymethyl)piperidine, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013) 4232–4239, doi: <http://dx.doi.org/10.1039/c3ob40219c>.
 48. R. Owen, S. Jobling, The hidden cost of flexible fertility, *Nature* **485** (2012) 441, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/485441a>.
 49. M. R. Mills, K. Arias-Salazar, A. Baynes, L. Q. Shen, J. Churchley, N. Beresford, C. Gayathri, R. R. Gil, R. Kanda, S. Jobling, T. J. Collins, Removal of ecotoxicity of 17 α -ethinylestradiol using TAML/peroxide water treatment, *Nature Sci. Rep.* **5** (2015) 10511, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/srep10511>.
 50. K. Kümmerer, A. Al-Ahmad, B. Bertram, M. Viessler, Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry, *Chemosphere* **40** (2000) 767–773, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00451-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00451-8).
 51. T. Rastogi, C. Leder, K. Kümmerer, Re-Designing of Existing Pharmaceuticals for Environmental Biodegradability: A Tiered Approach with beta-Blocker Propranolol as an Example, *Environ. Sci. Technol.* **49** (2015) 11756–11763, doi: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b03051>.
 52. R. V. Stichele, The 'Wise List' – A Comprehensive Model for Drug and Therapeutics Committees to Achieve Adherence to Recommendations for Essential Drugs Among Prescribers?, *Bas. Clin. Pharmacol. Tox.* **108** (2011) 221–223, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00684.x>.
 53. Environmentally classified pharmaceuticals, Stockholm County Council, 2014–2015. Dostupno na URL: <http://www.janusinfo.se> (30. 3. 2016.)

SUMMARY

Pharmacoecology – The Environmental Fate of Pharmaceuticals

Valerije Vrčec^{a,b}

Most drugs, as used for prevention or therapy, end up in wastewaters, rivers, lakes, and seas, but also in drinking water. Hundreds of analytical studies have been published recently reporting that all therapeutic classes are present in the environment. Drug concentrations in the environment are very small, but still the health risk exists, as all pharmaceuticals have been designed to induce biological effects at low doses. The presence of a particular drug in the environment is directly connected to its usage intensity. Therefore, psychopharmaceuticals, such as carbamazepine, are the most frequent environmental contaminants. The detection of ever-increasing drug doses in the environment is not due to advances in analytical chemistry and instrumentation, but is a result of the progressive use of medications. Transformation metabolites present an additional threat of drugs in the environment. A number of pharmaceuticals can undergo rearrangements, induced by light or wastewater treatment, resulting in structures for which no scientific data is available. Some metabolites can be more toxic than their parent compounds. In addition, the transformed products can resist the biodegradation process and build up in the environment. These metabolites are not included in the official environmental risk assessment of nearly all pharmaceuticals. The strong evidence for ecological disasters promoted by pharmaceuticals can be located in publications reporting the collapse of a fish population in Northern America, due to synthetic estrogen in water, or the loss of vultures in the Indian subcontinent due to veterinary applications of Voltaren. The environmental cost of drugs has been determined, and therefore all debates about too low or insufficient doses of pharmaceuticals in the ecosystem come too late. The drug effects on life organisms have already occurred, and similar impacts on humans are expected.

Keywords

Pharmaceuticals, environment, chemical fate, wastewaters, medicalization

^a Faculty of Pharmacy and Biochemistry
University of Zagreb
Ante Kovačića 1
10 000 Zagreb, Croatia

^b The Center of Excellence for Integrative Bioethics
Faculty of Humanities and Social Sciences
University of Zagreb
I. Lučića 3
10 000 Zagreb, Croatia

Review
Received April 18, 2016
Accepted May 23, 2016