

SIRDS UN ASINSVADU (KARDIOVASKULĀRĀS) SISTĒMAS FARMACEITISKO AKTĪVO VIELU PIESĀRŅOJUMS VIRSZEMES ŪDEŅOS UN NOTĒKŪDEŅOS UN TĀ POTENCIĀLĀ EKOTOKSIKOLÓGISKĀ IETEKME VIDĒ

Laura DZINTARE^{1,2*}, Ieva PUTNA-NĪMANE², Vita
PLIVČA^{2,3}, Ieva BĀRDA², Ineta LIEPIŅA²

¹Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte, Rīga,
Jelgavas iela 3

²Latvijas Hidroekoloģijas institūts, Rīga, Voleru iela 4

³Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultāte, Rīga,
Jelgavas iela 1

Metode

1. Lai noskaidrotu, vai vielu ietekme uz vidi ir pieņemama, tika veikta PEC/PNEC (vielu paredzamā koncentrāciju vidē/paredzamo koncentrāciju bez ietekmes) analīze
 - PEC - vielu paredzamā koncentrāciju vidē (*Predicted environmental concentration*)
 - PNEC - paredzamo koncentrāciju bez ietekmes (*Predicted no effect concentration*)

Ja **PEC/PNEC < 1** – ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms!



$$\mathbf{RQ = MEC/PNEC}$$

- RQ - vides riska koeficients (*environmental risk quotient*)
- MEC_{MAX} – izmērītā vides koncentrācija (measured environmental concentration) ng/L

Ja **RQ < 1** – ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms!

Zems risks (RQ < 0.1); vidējs risks (0.1 ≤ RQ < 1); augsts risks (RQ ≥ 1.0).

Materiāls un metodes

- **Paraugu ievākšana** - Latvijas Vides, ģeoloģijas un meteoroloģijas centrs (LVĢMC) ievāca virszemes ūdeņu paraugus 2017.gada rudenī un 2018. gada pavasarī, Lielupes sateces baseina virszemes ūdeņi
- **Paraugu analīze** - veikta Somu Vides institūtā (SYKE)



Virszemes ūdeņi

Pupla pirms NAI, R/P

Pupla pēc NAI, R/P

Driksa pirms NAI, R/P

Driksa pēc NAI, R / P

Mūsa, pierobeža R/P

Mēmele, pierobeža
R/P

Apskatīti 18 kardiovaskulāri medikamenti.

Paraugi ņemti pirms un pēc attīrīšanas iekārtas atkarībā no sezonas – rudens (R) un pavasaris (P)

Pieci medikamenti, kuru FAV koncentrācijas bija zem noteikšanas robežas.

Amlodipīns	Atenolols	Bezafibrāts	Enaliprils	Eprosartāns
ng/l	ng/l	ng/l	ng/l	ng/l
<7.74	<12.13	<0.83	<2.80	<0.22

	Bisoprolols
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<0.52
Pupla pēc NAI, R	12.50
Pupla pirms NAI, P	<0.52
Pupla pēc NAI, P	22.04
Driksa pirms NAI, R	<0.52
Driksa pēc NAI, R	<0.52
Driksa pirms NAI, P	<0.52
Driksa pēc NAI, P	0.99
Mūsa, pierobeža R	<0.52
Mūsa, pierobeža P	<0.52
Mēmele, pierobeža R	<0.52
Mēmele, pierobeža P	<0.52

Bisoprolols

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀	PNEC	Atsauce
Zivis	96h	LC50 >100 mg/L		Britu Farmakopeja
<i>D. magna</i>	48h	LC50 >100		Minguez L. et al, 2014
* <i>R.subcapitata</i>	72h	EC50 >100	1 *10 ⁵ ng/L	
** <i>D.subspicatus</i>	72h	EC50 11,5 mg/L		Guo J. 2015

**Bisoprolola saldūdens PEC/PNEC 0.00023

$$RQ = MEC / PNEC$$

- RQ - vides riska koeficients (*environmental risk quotient*)
- MEC_{MAX} (measured environmental concentration) **22.04** ng/L,
- PNEC (**R.subcapitata* – 1 *10⁵ ng/L).

$$RQ = 22.04 / 1*10^5 = 0.0002204;$$

RQ < 0,1 - vielai ir zems risks ūdens ekosistēmai

Balstoties uz literatūru, augsnē RQ palielinās (0.1 -1).

	Metoprolols
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<0.54
Pupla pēc NAI, R	43.06
Pupla pirms NAI, P	<0.54
Pupla pēc NAI, P	144.67
Driksa pirms NAI, R	3.73
Driksa pēc NAI, R	2.87
Driksa pirms NAI, P	0.74
Driksa pēc NAI, P	3.93
Mūsa, pierobeža R	9.08
Mūsa, pierobeža P	2.98
Mēmele, pierobeža R	0.55
Mēmele, pierobeža P	<0.54

Metoprolols

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀ , NOEC	PNEC	Atsauce
<i>C.dubia</i>	48h	LC50 8.8mg/L (mirstība)		WikiPharma database
<i>D. rerio</i>	72h	LC50 >101mg/L, EC50 31mg/L NOEC 12,6mg		
<i>D.magna</i>	24h, 48h	EC50 2,59mg/L		
<i>D.magna</i>	48h	LC50 63.9 mg/L		
<i>D.magna</i>	9 dienas	NOEC 6.15mg/L		
<i>H. azteca</i>	48h	LD50 >100 mg/L		
<i>D.Magna</i>		EC50 438 mg/L		
<i>*D. subspicatus</i>		EC 50 7.9 mg/L	7900 ng / L	

*Metoprolola PEC/PNEC 0.28

Pēc literatūras datiem tiek uzskatīts par toksisku ūdens organismiem!!!

RQ= 144.67/ 7900 = 0.0183, ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

	Nebivolols
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	0.47
Pupla pēc NAI, R	0.76
Pupla pirms NAI, P	<0.052
Pupla pēc NAI, P	1.92
Driksa pirms NAI, R	0.56
Driksa pēc NAI, R	0.51
Driksa pirms NAI, P	<0.052
Driksa pēc NAI, P	<0.052
Mūsa, pierobeža R	0.48
Mūsa, pierobeža P	<0.052
Mēmele, pierobeža R	0.47
Mēmele, pierobeža P	<0.052

Nebivolols

- Maz informācijas par nebivolola ekotoksikoloģiskajiem rādītājiem;
- Pēc *Monitoring Strategies for Constituents of Emerging Concern (CECs) in Recycled Water* datiem, nebivolola monitoringa sliekšņa līmenis (*monitoring trigger level, MTL*) ir 900 ng/L (Drewes, 2018)

	Sotalols
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<0.89
Pupla pēc NAI, R	31.42
Pupla pirms NAI, P	<0.89
Pupla pēc NAI, P	31.22
Driksa pirms NAI, R	<0.89
Driksa pēc NAI, R	<0.89
Driksa pirms NAI, P	<0.89
Driksa pēc NAI, P	2.03
Mūsa, pierobeža R	<0.89
Mūsa, pierobeža P	<0.89
Mēmele, pierobeža R	<0.89
Mēmele, pierobeža P	<0.89

Sotalols

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀	PNEC	Atsauce
Aļģes		EC ₅₀ 26.386 mg/L		Mendoza et al, 2016
Kladoceras		EC ₅₀ >300 mg/L		
*zivis		EC ₅₀ 616.625 mg/L	26 386 mg/L	
			26 386 000 ng / L	

*PBT (noturīgu, bioakumulatīvu un toksisku) vielu indekss ir 3 - nenozīmīgs risks videi (Mendoza et al, 2016).

RQ = 31.42 / 26 386 000 = 1.19*10⁻⁶, ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

Pētījumi par sotalola hlorināciju ūdens attīrīšanas iekārtās, liecina, ka sotalola oksidācijas **blakus** produkti ir toksiskāki par sotalolu (Khalit, Tay 2017).

	Atorvastatīns
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<15.29
Pupla pēc NAI, R	1116.35
Pupla pirms NAI, P	<15.29
Pupla pēc NAI, P	263.29
Driksa pirms NAI, R	30.40
Driksa pēc NAI, R	<15.29
Driksa pirms NAI, P	<15.29
Driksa pēc NAI, P	<15.29
Mūsa, pierobeža R	<15.29
Mūsa, pierobeža P	<15.29
Mēmele, pierobeža R	<15.29
Mēmele, pierobeža P	<15.29

Atorvastatīns

Organisms	Testa ilgums	L(E)C ₅₀	PNEC	Atsauce
<i>H. azteca</i>	10 dienas	LC ₅₀ 1.5 mg/L		WikiPharma database
<i>L. gibba</i>	7 dienas	EC ₅₀ 0,157 mg/L		
<i>D. magna</i>	48 h	EC ₅₀ 200mg/L		Pfizer, 2018
<i>O. mykiss</i>	96 h	LC ₅₀ > 92mg/L		

Atorvastatīna PNEC - 9000 ng/L, SW 7,3 ng/L, RQ 0,08 ng/L (Deo 2014).

RQ = 1116.35 / 9000 = **0.12**, vidējs ekotoksikoloģisks risks

Atorvastatīnu saturošā Lipitor® (Atorvastatin Calcium, Pfizer) medikamenta aprakstā par ietekmi uz vidi minēts, ka zāles var saglabāties ūdens vidē

	Gemfibrozils
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	1.94
Pupla pēc NAI, R	11.25
Pupla pirms NAI, P	<1.48
Pupla pēc NAI, P	7.09
Driksa pirms NAI, R	4.53
Driksa pēc NAI, R	<1.48
Driksa pirms NAI, P	23.03
Driksa pēc NAI, P	13.13
Mūsa, pierobeža R	5.09
Mūsa, pierobeža P	<1.48
Mēmele, pierobeža R	7.69
Mēmele, pierobeža P	21.78

Gemfibrozils

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀ , NOEC	PNEC	Atsauce
<i>B. calyciflorus</i>	48h	EC ₅₀ 0.44 NOEC 0.156		WikiPharma database
<i>B. calyciflorus</i>	24 h	LC50 77.30		
<i>C. dubia</i>	7 dienas	EC ₅₀ 0.53 NOEC 0.078		
<i>T. platyurus</i>	24 h	LC ₅₀ 161.05		

PNEC = 890000 ng/L (pēc Deo, 2014; RQ 0.09 ng/L).

$RQ = 23.03 / 890000 = 2.59 * 10^{-5}$, ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

Saskaņā Eiropas Savienības direktīvu (EU-Directive93/67/EEC, 1996), gemofibrozijs klasificēts kā ūdens organismiem nekaitīga FAV (Fent et al, 2016).

	Ramipriils
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<0.72
Pupla pēc NAI, R	<0.72
Pupla pirms NAI, P	<0.72
Pupla pēc NAI, P	0.99
Driksa pirms NAI, R	<0.72
Driksa pēc NAI, R	<0.72
Driksa pirms NAI, P	<0.72
Driksa pēc NAI, P	<0.72
Mūsa, pierobeža R	<0.72
Mūsa, pierobeža P	<0.72
Mēmele, pierobeža R	<0.72
Mēmele, pierobeža P	<0.72

Ramipriils

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀	PNEC	Atsauce
<i>D.subspicatus</i>	72h	EC ₅₀ >100 mg/L EC ₅₀ >100 mg/L		AstraZeneca, 2017
<i>D. magna</i>	48 h	EC ₅₀ >100 mg/L		
<i>B. rerio</i>	96 h	LC ₅₀ > 100 mg/L		

PEC = 0.24µg/L , PNEC =100 µg/L,
 PEC/PNEC = 0.0024 - viela uzskatāma par videi
 nekaitīgu (AstraZeneca, 2017)

RQ = 0.99 / 10000 = 0.000099
 ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

Oktanola-ūdens sadalījuma koeficients ir zems,
 nav sagaidāms, ka ramipriils bioakumulēsies
 ūdens organismos.

	Telmisartāns
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<1.35
Pupla pēc NAI, R	48.39
Pupla pirms NAI, P	<1.35
Pupla pēc NAI, P	229.55
Driksa pirms NAI, R	10.82
Driksa pēc NAI, R	9.74
Driksa pirms NAI, P	26.58
Driksa pēc NAI, P	24.79
Mūsa, pierobeža R	17.97
Mūsa, pierobeža P	12.61
Mēmele, pierobeža R	1.45
Mēmele, pierobeža P	6.42

Telmisartāns

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀	PNEC	Atsauce
<i>*D. subspicatus</i>	72h	EC ₅₀ 9.88mg/L	49 µg/L	Guo, 2015
<i>O. mykiss</i>	96 h	LC ₅₀ > 3.74 mg/L		Fass, 2008
<i>D. magna</i>	48h	EC ₅₀ 18mg/L		

*PEC 0.013 mg/L, PEC/PNEC $2.7 \cdot 10^{-4}$

RQ = $229.55 / 49000 = 0.00468469387$ ($4.7 \cdot 10^3$), ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

Telmisartāns ir kaitīgs zivīm un planktona organismiem!

2017. gadā publicētā ziņojumā telmisartāns novērtēts ar vienu no visaugstākajiem riska koeficientiem virszemes ūdeņos (Aubakirova, 2017).

Valsartāns

	Valsartāns	Valsartāns				
	ng/l	Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀ , NOEC	PNEC	Atsauce
Pupla pirms NAI, R	<6.4					
Pupla pēc NAI, R	2.64	<i>R.subcapitata</i>	72h	EC ₅₀ > 100.0 mg/L NOEC = 100.0 mg/L		Valsartan KRKA, 2009
Pupla pirms NAI, P	1.14					
Pupla pēc NAI, P	18.88	<i>**D.magna</i>	48 h	EC ₅₀ > 100.0 mg/L	560 µg/L	
Driksa pirms NAI, R	7.48	<i>O.mykiss</i>	96 h	LC ₅₀ > 100.0 mg/L		
Driksa pēc NAI, R	8.16	<i>*D. subspicatus</i>	72h	EC ₅₀ 9.88mg/L		Guo, 2015
Driksa pirms NAI, P	14.09					
Driksa pēc NAI, P	15.42					
Mūsa, pierobeža R	25.16					
Mūsa, pierobeža P	2.44					
Mēmele, pierobeža R	<6.4					
Mēmele, pierobeža P	1.80					

*PEC 0.0000303 mg/L, PEC/PNEC 0.00031

**PEC = 0.209 µg/L, PNEC = 560 µg/L,
PEC/PNEC = 0.00037

RQ = 23.03 / 5.6 * 10⁵ = 4.1125 * 10⁽⁻⁵⁾

valsartāns neradīs būtisku vides piesārņojumu.

	Irbesartāns
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<0.06
Pupla pēc NAI, R	0.26
Pupla pirms NAI, P	<0.06
Pupla pēc NAI, P	<0.06
Driksa pirms NAI, R	<0.06
Driksa pēc NAI, R	<0.06
Driksa pirms NAI, P	<0.06
Driksa pēc NAI, P	<0.06
Mūsa, pierobeža R	0.32
Mūsa, pierobeža P	<0.06
Mēmele, pierobeža R	<0.06
Mēmele, pierobeža P	<0.06

Irbesartāns

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀	PNEC	Atsauce
<i>D. magna</i>	48h	EC ₅₀ >100 mg/L		Minguez et al, 2014
<i>*R.subcapitata</i>	48 h	EC ₅₀ > 100.0 mg/L	1000 µg/L	
<i>A.Salina</i>	48h	EC ₅₀ > 100.0 mg/L		

*RQ = 0.006042

RQ = 0.32 / 1*10⁶ = 3.2*10⁽⁻⁶⁾, ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

	Losartāns
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	0.33
Pupla pēc NAI, R	6.67
Pupla pirms NAI, P	<0.14
Pupla pēc NAI, P	2.93
Driksa pirms NAI, R	0.67
Driksa pēc NAI, R	0.77
Driksa pirms NAI, P	<0.14
Driksa pēc NAI, P	<0.14
Mūsa, pierobeža R	1.40
Mūsa, pierobeža P	<0.14
Mēmele, pierobeža R	0.27
Mēmele, pierobeža P	<0.14

Losartāns

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀ , NOEC	PNEC	Atsauce
<i>D.subspicatus</i>	72h	EC ₅₀ >115 mg/L (augšanas inhibīcija) NOEC 85 mg/L		WikiPharma database
<i>D.magna</i>	48h	LC ₅₀ 331 mg/L		Fass, 2013
<i>P. promelas</i>	48h	LC ₅₀ >1000 mg/L		
* <i>O.mykiss</i>	96h	LC ₅₀ >926 mg/L	1000 µg/L	

*PEC/PNEC ≤ 1, nebūtisks vides piesārņojuma risks

RQ = $2.93/1 \cdot 10^6 = 2.93 \cdot 10^{(-6)}$,
ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

	Kandesartāns
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<0.68
Pupla pēc NAI, R	1.89
Pupla pirms NAI, P	3.98
Pupla pēc NAI, P	10.47
Driksa pirms NAI, R	<0.68
Driksa pēc NAI, R	<0.68
Driksa pirms NAI, P	<0.68
Driksa pēc NAI, P	<0.68
Mūsa, pierobeža R	<0.68
Mūsa, pierobeža P	<0.68
Mēmele, pierobeža R	<0.68
Mēmele, pierobeža P	4.87

Kandesartāns

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀ , NOEC	PNEC	Atsauce
<i>R.subcapitata</i>	72h	EC50 56 mg/L NOEC 32 mg/L		AstraZeneca, 2017
<i>D.magna</i>	48 h	EC50 >120 mg/LNOEC = 120 mg/L		
<i>O. mykiss</i>	96 h	LC50 > 100.0 mg/L		
* <i>P.promelas</i>	32 dienas	NOEC 1.0 mg/L	100 µg/L	
<i>D.magna</i>	21 dienas	NOEC 10 mg/L		

*PEC 0.19 µg/L, PNEC 100 µg/L, PEC/PNEC 0.0019

RQ = 10.47 / 1 * 10⁵ = 1.047 * 10⁽⁻³⁾,
ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav
gaidāms

	Varfarīns
	ng/l
Pupla pirms NAI, R	<0.87
Pupla pēc NAI, R	3.40
Pupla pirms NAI, P	<0.87
Pupla pēc NAI, P	2.46
Driksa pirms NAI, R	<0.87
Driksa pēc NAI, R	<0.87
Driksa pirms NAI, P	<0.87
Driksa pēc NAI, P	<0.87
Mūsa, pierobeža R	<0.87
Mūsa, pierobeža P	<0.87
Mēmele, pierobeža R	<0.87
Mēmele, pierobeža P	<0.87

Varfarīns

Organisms	Ilgums	L(E)C ₅₀ , NOEC	PNEC	Atsauce
<i>B.calyciflorus</i>	24h	LC50 444 mg/L		WikiPharma database
<i>R.heteromorpha</i>	96h	LC50 12 mg/L		
<i>A.salina</i>	24h	LC50 3638 mg/L		
<i>S.proboscideus</i>	24h	LC50 342 mg/L		
<i>D.magna</i>	48h	EC 50 111 mg/L NOEC 50000 µg/L		Warfarin Takeda Pharma, 2008
<i>C.variegatus</i>	96h	LC50 497 mg /L NOEC 250000 µg/L		
<i>*R.subcapitata</i>	72h	EC50 11 mg/L NOEC 2500 µg/L	11 µg/L	

*PEC/PNEC 0.00384; PEC/PNEC < 0,1 var uzskatīt, ka zāles radīs nebūtisku ietekmi vidē.

RQ = 3.40/ 11 000 = 3.09*10⁽⁻⁴⁾, ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms

Notekūdeņi

Apskatīti 19 kardiovaskulāri medikamenti.

NAI 1, notekūdeņi R / P
NAI 2, notekūdeņi R / P
NAI 3, notekūdeņi R / P

Notekūdeņu paraugu ņemšana atkarībā no sezonas – rudens (R) un pavasaris (P).

Vienpadsmit medikamenti, kuru FAV koncentrācijas bija zem noteikšanas robežas.

Amlodipīns	Atenolols	Bezafibrāts	Kandesartāns	Enalaprils	Eprosartāns	Gemfibrozils	Irbesartāns	Losartāns	Nebivolols	Simvastatīns
<113	<106	<13	<11	<83	<5.2	<100	<70	<254	<16	<1.5

Notekūdeņi

	Atorvastatīns	Bisoprolols	Hidrohlortiazīds	Ramiprils	Sotalols	Telmisartāns	Valsartāns	Varfarīns
NAI 1, notekūdeņi R	1474.9	<15	4820.7	N/A	17.7	596.6	381.4	7.6
NAI 1, notekūdeņi P	<10405	298.0	7210.9	<16	74.0	104.9	<147	<6.3
NAI 2, notekūdeņi R	<10405	196.2	1473.3	<16	133.6	944.5	<147	<6.3
NAI 2, notekūdeņi P	<10405	371.8	4070.2	20.9	216.9	2399.4	297.2	<6.3
NAI 3, notekūdeņi R	17075.1	333.5	3278.8	<16	237.5	750.1	272.2	<6.3
NAI 3, notekūdeņi P	<10405	331.4	3044.3	19.6	240.6	1813.0	355.5	11.8
MEC _{max} , ng/L	17075.1	371.8	7210.9	20.9	240.6	2399.4	381.4	11.8
PNEC, ng/L	9000.0	100000	1000000.0	100000	26386000	49000.0	560000.0	11000
RQ	1.897233	0.003718	0.007211	0.000209	9.12E-06	0.048966	0.000681	0.001077

Secinājumi

- Šobrīd pieejamā literatūra par FAV iespējamo ietekmi uz vidi ir ierobežotā daudzumā, kā arī autoru noteiktie lielumi atšķiras un informācija publikācijās mēdz būt pretrunīga, ir nepieciešami detalizētāki pētījumi.
- Kopumā visu analizēto vielu ietekme uz vidi ir pieņemama, jo $PEC/PNEC < 1$ ($RQ < 1$), izņemot **atorvastatīnu** ($RQ_{\text{virszemes ūdeņos}} 0.12$; $RQ_{\text{notekūdeņi}} 1.9$)
- Jāņem vērā, ka tā ir katras vielas individuāla ietekme, nevis visu noteikto FAV sinerģiska iedarbība.
- Konstatēts, ka FAV koncentrācijas ir augstākās paraugos, kas ņemti lejpus NAI notekūdeņu izvadīšanas vietas, liecinot par nepilnīgi attīrītiem notekūdeņiem.



Paldies par uzmanību!

Pētījums veikts Interreg Baltijas jūras reģiona projekta *CWPharma* (“Clear waters from pharmaceuticals” RO55) ietvaros.

