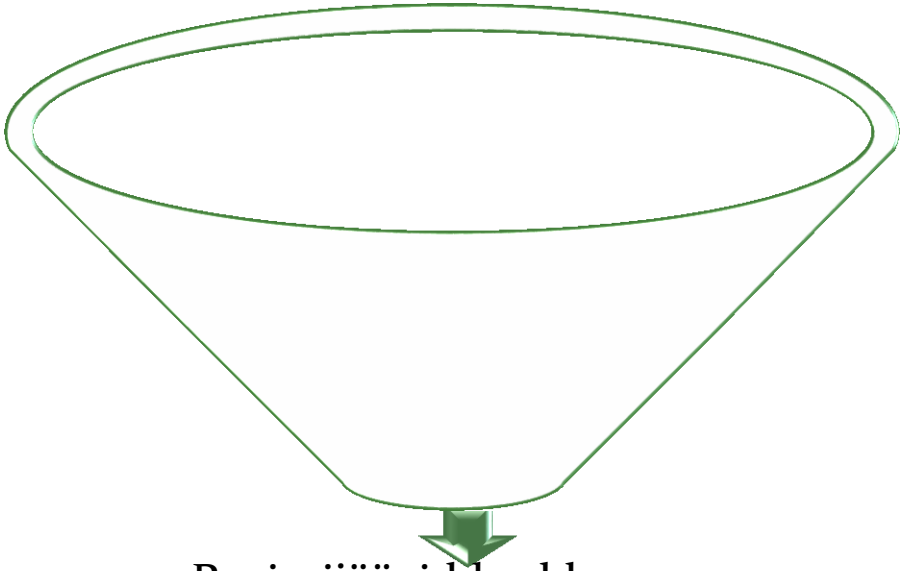
Ravimijäägid keskkonnas:
Analüüside tulemused ja keskkonnamõjude hindamine

Mailis Laht, Ülle Leisk, Vallo Kõrgmaa
Eesti Keskkonnauuringute Keskus

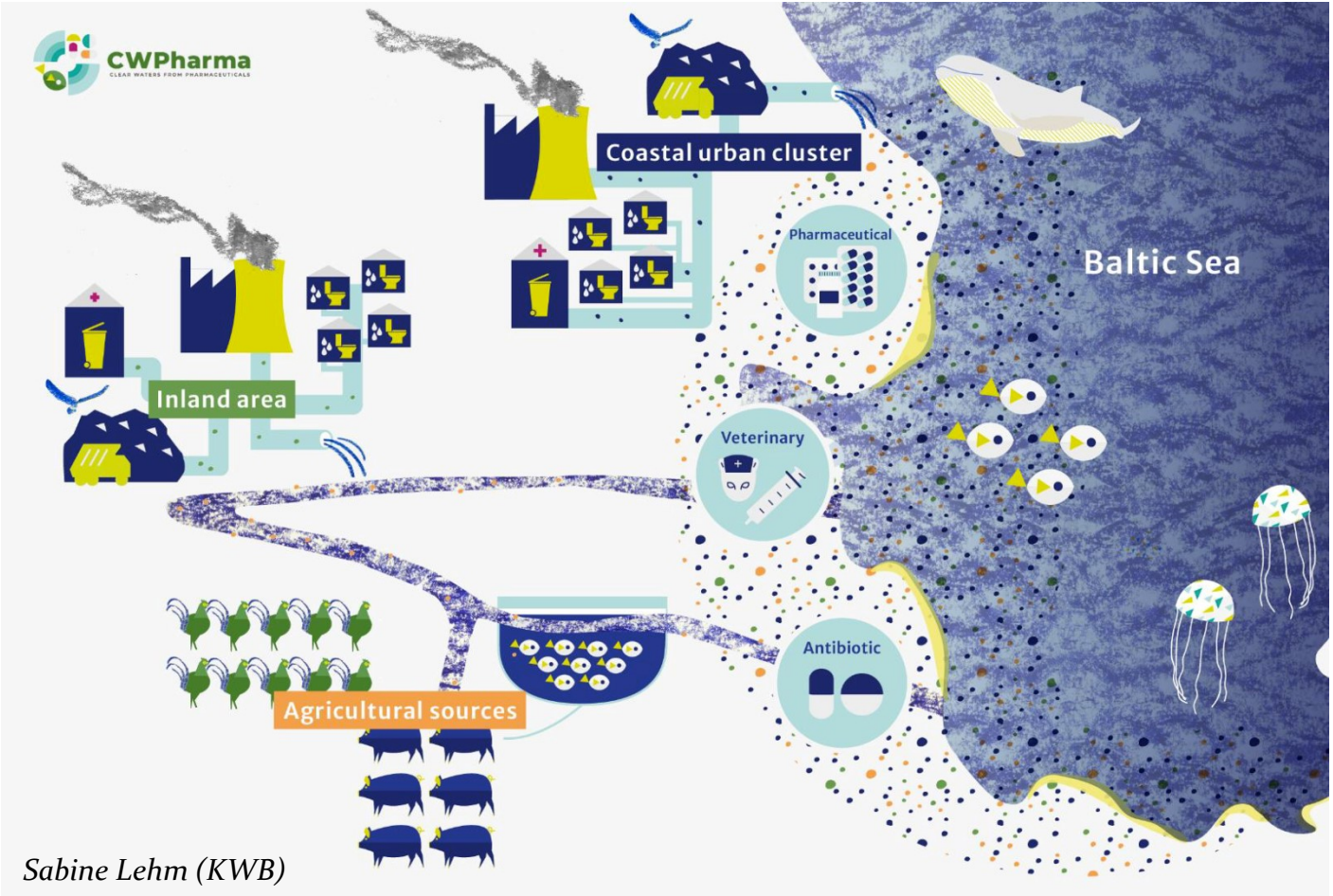
RAVIM – JÄÄK - KESKKOND

- **Ravimite kasutamine ravimise eesmärgil**
- **Kõik toimeained ei lagune tarbimise käigus**
- **Ravimijääk võib olla ka algse toimeaine laguprodukt**



Ravimijäägid keskkonnas

Ravimijääkide teekond Läänemerre



Sabine Lehm (KWB)

Keskkonda jõudmise kohad

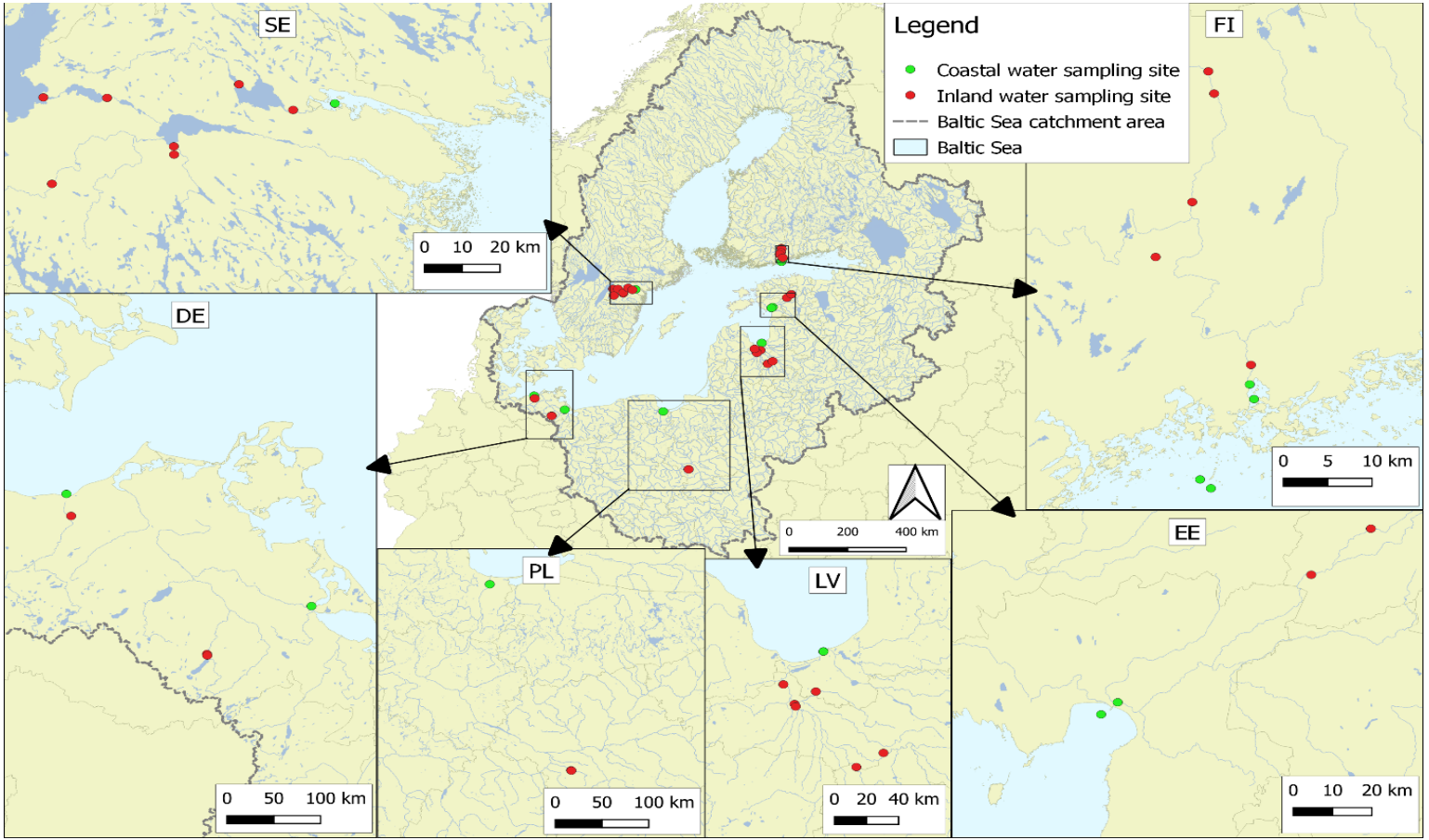
- **Sihipärane kasutus:**
  - haiglates, hooldekodudes, kodudes - *puhastite heitvee kaudu*
  - Loomakasvatuses, sh. kalakasvatuses – *otse veekeskkonda või pinnasesse;*
- **Kaudselt:**
  - jäätmetega – *kasutamata ravimid*
  - sõnniku ja reoveesette kasutus - *pinnasesse*

Mida uuriti?

- CWPharma projektis analüüsiti kokku 63 - 75 ravimijääki

ANTIBIOTICS	8
ANTIEPILEPTICS	3
ANTIHYPERTENSIVES	4
ASTHMA AND ALLERGY MEDICATIONS	4
GASTROINTESTINAL DISEASE MEDICATIONS	1
HORMONES	4
METABOLIC DISEASE MEDICATIONS	4
NSAIDs AND ANALGETICS	6
OTHER CARDIOVASCULAR MEDICINES	7
PSYCOPHARMACEUTICALS	6
VETERINARY MEDICINES	6
Caffein	1

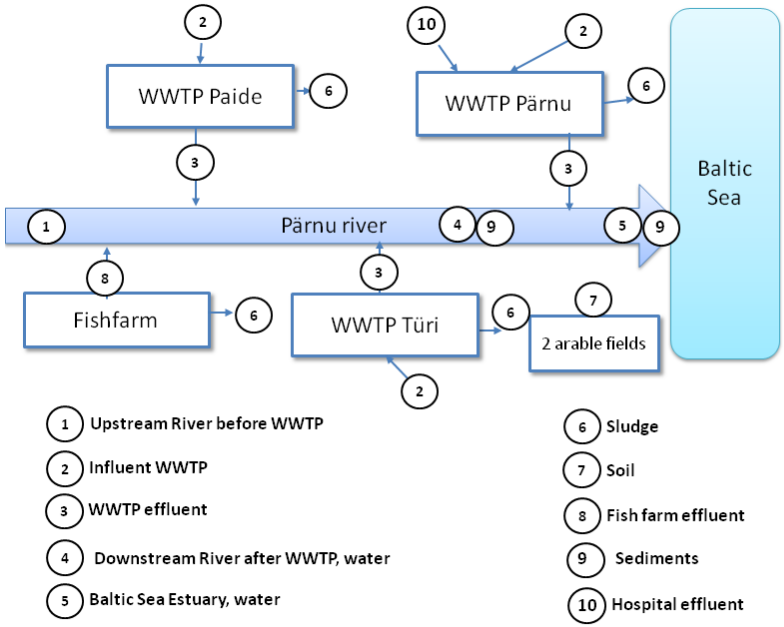
Kus uuriti?


Legend
Coastal water sampling site
Inland water sampling site
Baltic Sea catchment area
Baltic Sea
SE
FI
DE
PL
LV
EE
0 10 20 km
0 5 10 km
0 200 400 km
0 50 100 km
0 50 100 km
0 20 40 km
0 10 20 km

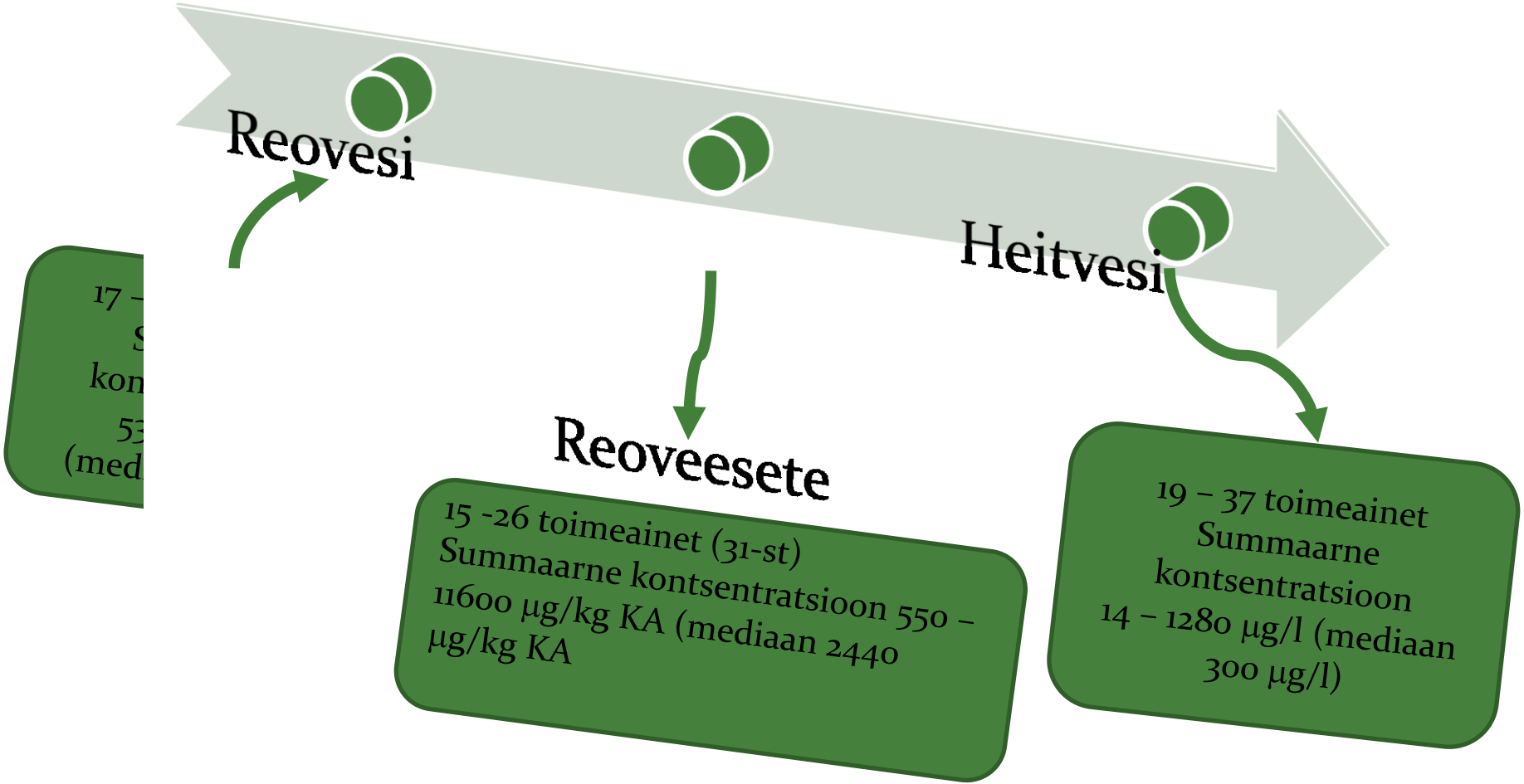
Kus uuriti?

Ravimite kasutuse ja keskkonda liikumise olulisemad punktid, mis olid jaotatud riikide pilootalade vahel.

- Haiglad
- Ravimitootjad
- Sigalad/Kanalad
- Kalakasvatused
- Prügilad
- Reoveepuhastid
- Põllumullad



Mõ et

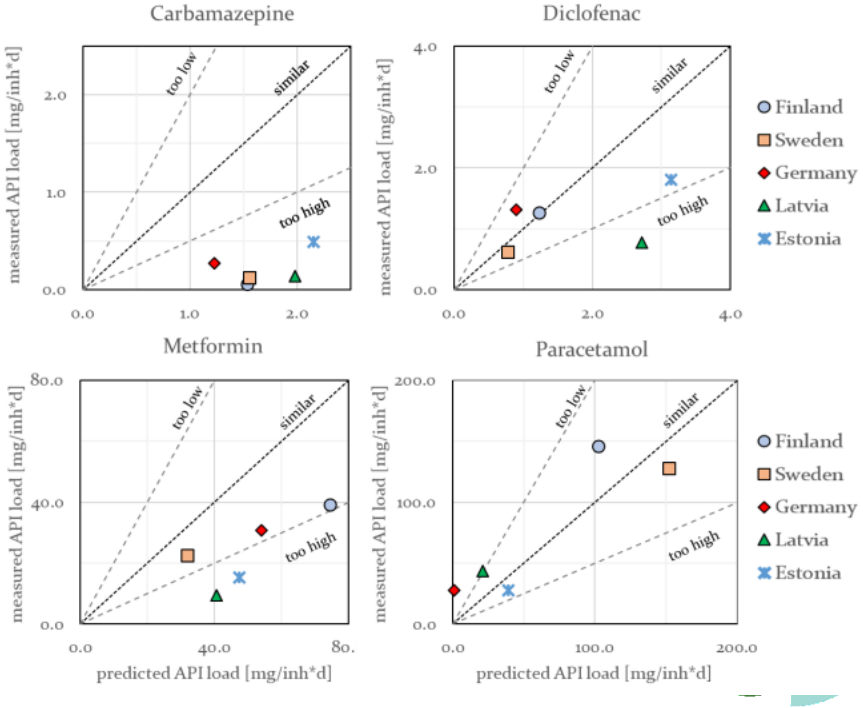

Reovesi
Heitvesi
Reoveesete
15 -26 toimeainet (31-st)
Summaarne kontsentratsioon 550 – 11600 µg/kg KA (mediaan 2440 µg/kg KA
19 – 37 toimeainet
Summaarne kontsentratsioon
14 – 1280 µg/l (mediaan 300 µg/l)

Ravimijäägid haiglate reovees

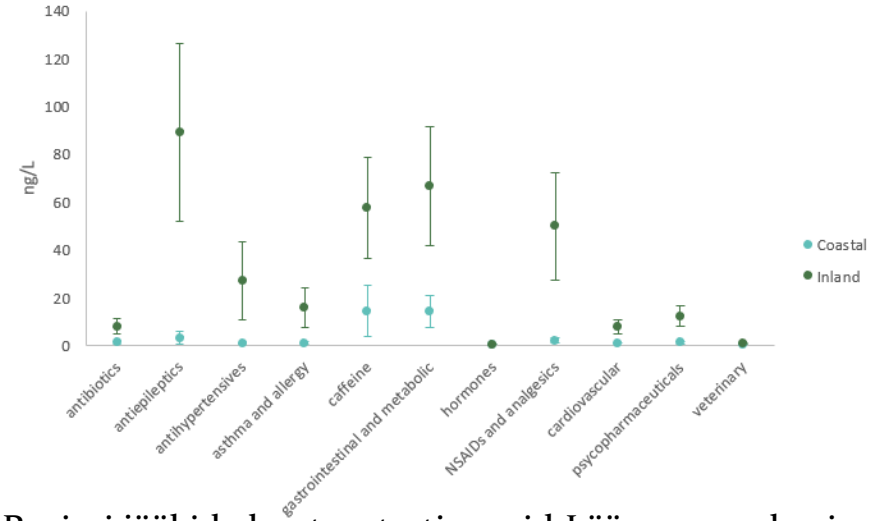
- Uuriti Rootsis (Linköping ja Norrköping), Saksamaal (Wismar) ja Eestis (Pärnu)
- Summaarne kontsentratsioon: 75–1200 µg/L. Suurimad olid gabapentini, metformini ja paratsetamoli kontsentratsioonid.
- Haiglate väljavoolus oli summaarne kontsentratsioon suurem kui vastuvõtva puhasti reovees.
- Kogu sisendist reoveepuhastitesse moodustasid haigla reoveed ainult 3%
- Haiglatest tulevad summaarsed kogused on väiksemad kui üldkasutusest tulevad kogused.
- Lokaalselt ja teatud ravimite osas võivad haiglad moodustada siiski enamuse heitkogusest.

Kas kasutusandmete alusel oleks võimalik ennustada ravimijääkide sisaldusi reovees?

- Arvutused näitasid ühilduvust osade ravimite osas nagu diklofenak ja paratsetamool.
- Oli nii üle- kui alahindamist. Metformin ja karbamazepin.
- Arvutuslikult saaks eeldatavaid sisaldusi paremini hinnata täpsemate sisendandmete ja kalibreerimismõõtmiste abil.



Ravimijäägid pinnavees



Ravimi jääkide kontsentratisoonid Läänemere ala pinnavees. Keskmised (täpid) ja 95% usaldusvahemik (jooned).

- Pinnavee proovides sisaldus: 8 – 49 63-st mõõdetud ravimijäägist.
- Summaarne kontsentratsioon: 0.0018–12 µg/L.
- Sagedasemalt leiti: carbamazepine, tramadol, diclofenac, cetirizine, venlafaxine ja citalopram.
- Kõrgeimad kontsentratsioonid olid: telmisartan, metformin ja diclofenac (2,2-2,8 µg/l).

Ravimijäägid põhjasetetes

- Proovides sisaldus: 13–27 64-st ravimijäägist
- Summaarne kontsentratsioon: 37 - 188 µg/kg KA.
- Kõigis proovides sisaldus:
  - metformin
  - tramadol
  - oxazepam
  - risperidone
  - koffeiin.
- Suurimad sisaldused: paracetamol, xylometazoline, metformin (60-85 µg/kg KA).

Compound	API group	PNEC (µg/kg dw)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Metformin	Metabolic disease	1.6	10/10
Paracetamol	NSAID	1.3	7/10
Ciprofloxacin	Antibiotic	6.7	6/10
Sum of tetracycline and doxycycline	Antibiotic	0.037 (doxycycline)	5/10[a)]
Estrone	Hormone	0.0002	4/10[b)]
Norethisterone	Hormone	0.0044	2/7[c)]
Clarithromycin	Antibiotic	0.41	3/10
Emamectin	Veterinary	0.31	3/10
Ofloxacin	Antibiotic	0.93	2/10
Diclofenac	NSAID	0.47	1/10

a) 5/10 samples non-detects, but LOQ > PNEC
b) 6/10 samples non-detects, but LOQ > PNEC
c) 5/7 samples non-detects, but LOQ > PNEC

Ravimijäägid põllumullas

- Põllumuldades leiti: 18-25 64-st mõõdetud ravimijäägist.
- Summaarne kontsentratsioon : 15 – 166 µg/L µg/kg KA.
- Kõigis uuritud proovides leiti:
  - ✓ trimethoprim
  - ✓ paracetamol
  - ✓ tramadol
  - ✓ risperidone
  - ✓ fenbendazole
- Suurimad kontsentratsioonid:
  - ✓ hydrochlorothiazide (110 µg/kg KA),
  - ✓ norfloxacin, paracetamol, estrone (15-30 µg/kg KA)

Compound	API group	PNEC (µg/kg dw)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Paracetamol	NSAID	0.25	6/6
Metformin	Metabolic disease	0.30	5/6
Ivermectin	Veterinary	0.004	1/6[a)]
Estrone	Hormone	0.0001	1/6[a)]
Ofloxacin	Antibiotic	0.49	1/6[a)]
Diclofenac	NSAID	0.22	1/6
Ciprofloxacin	Antibiotic	3.6	1/6

a) 5/6 samples non-detects, but LOQ > PNEC

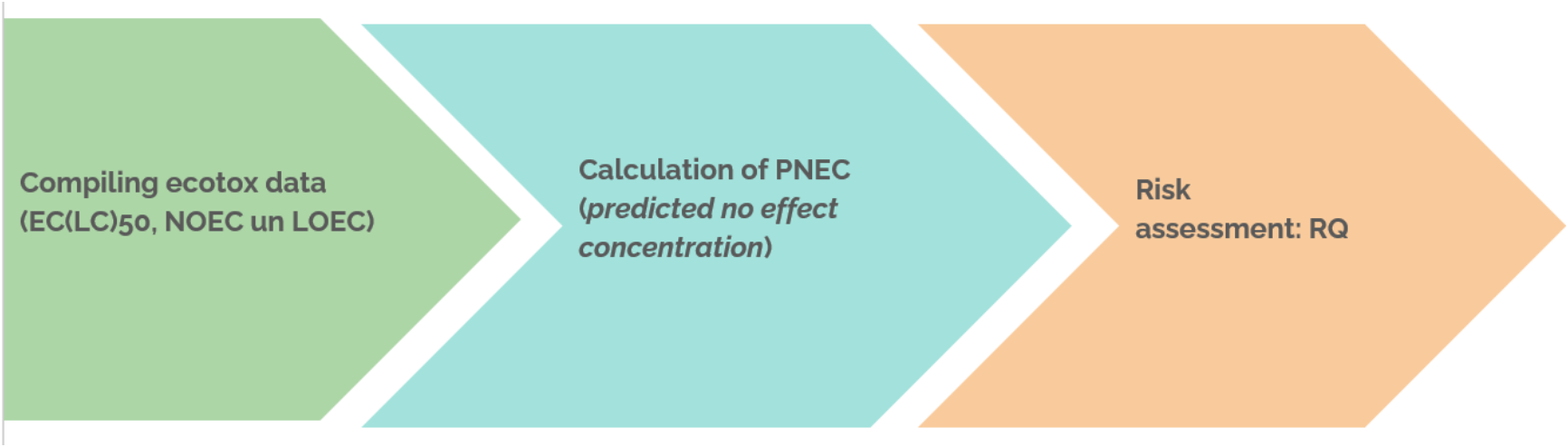
Ravimijäägid kalakasvatustest

- Uuriti Eestis (jõega seotud) ja Soomes (meres).
- Trimetoprimi sisaldused suurenesid vahetult peale ravimi kasutamist, mõõdetud kontsentratsioonid ei ületanud PNEC-i.
- Ülejäänud jääkide osas jäid sisaldused samasse suurusjärku teiste uuritud pinnavee proovidega.

Ravimijäägid loomakasvatusest

- Proove võeti Lätis vooluveekogudest allavoolu sigalast ja linnufarmist
- Proovides oli 7–21 59-st mõõdetud APIst.
- Kasutatud veterinaarravimite - tiamulin ja toltrazuril – kontsentratsioonid olid kõrgemad
- Kontsentratsioonid jäid samasse suurusjärku teiste pinnavee proovidega

Keskkonnariski hindamine



$$RQ = \frac{PEC(MEC)}{PNEC}$$

Riski hinnanguks vajalik info

- Ökotoksikoloogia andmed kirjandusest (PNEC)
- Ökotoksikloogia andmeid ei olnud: nebivolol ja cetirizine
- Projektis tehti ökotoksikoloogilised testid :

  - *bacterial bioluminescence test*
  - *Algal growth inhibition test*
  - *Daphnia magna immobilization test*

Riskiained Läänemere valgalal ja Läänemeres

- Jõed ja järved

Compound	API group	PNEC (ng/L)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Estrone	Hormone	0.008	14/55[a)]
Clarithromycin	Antibiotic	3.9	25/55
Norethisterone	Hormone	0.50	23/55
Diclofenac	NSAID	85.2	19/55
Ofloxacin	Antibiotic	20.4	8/55
Emamectin	Veterinary	1.0	2/55[b)]
Sum of tetracycline and doxycycline	Antibiotic	36.9 (doxycycline)	1/55
Metformin	Metabolic disease	1350	1/55
Mometasone	Asthma and allergy	14	1/55

a) 31/55 samples were non-detects, but LOQ > PNEC
b) LOQ > PNEC in two samples

- Rannikumeri

Table 9.2.3. APIs exceeding the PNEC in Baltic Sea coastal water.

Compound	API group	PNEC (ng/L)	Number of samples above LOQ exceeding PNEC
Estrone	Hormone	0.008	14/26[a)]
Emamectin	Veterinary	1.0	5/26[b)]
Clarithromycin	Antibiotic	3.9	1/26
Norethisterone	Hormone	0.50	4/26

a) 12/26 samples were non-detects, but LOQ > PNEC
b) LOQ > PNEC in three samples

Suurima riskiga ravimijäägid Eesti pinnavees (RQ>1)

Jõed ja järved

- sum. RQ 1.2 – 5.2
  - Norethisterone (ND–2.7)
  - Clarithromycin (ND–1.3)
  - Mometasone furoate (ND–2.0)
  - Emamectin benzoate (ND–1.0)

Rannikumeri

- sum. RQ 100 – 215
  - Estrone (100–213)

Kokkuvõte ravimijääkidest keskkonnas

- Ravimijääke oli kõigis uuritud proovides: jõed, järved, rannikumeri, setted ja pinnas.
- **12 ravimijääki leiti keskkonnaohtlikus kontsentratsioonis**
  - Hormoonid: estrone ja norethistrone,
  - Antibiootikumid: clarithromycin, ciprofloxacin, ofloxacin, and the sum of tetracycline,doxycycline
  - NSAID valuvaigistid: diclofenac ja paracetamol,
  - Veterinaarravimid: emamectin ja ivermectin,
  - Ainevahetushaiguse ravim: metformin,
  - Astma ja allergia ravim: mometasone.
- Sumaarsed ravimijääkide riski hinnangud olid kõrged ning segude mõjusid on keeruline hinnata.
- Ravimijääkide jõudmist keskkonda on vaja kiiresti vähendada.

Soovitused

1. Keskkonnariskiga ravimijäägid tuleks lisada pinnavee keskkonnaseire programmidesse ning heitvee väljalaskude **seiresse**.
2. Arendada **analüütilisi meetodeid**, et tulevikus terviklikult hinnata ravimijääkide ja nende laguproduktide sisaldusi keskkonnas.
3. Kasutatud ravimite **statistika**t tuleb parendada, et avalikult oleks saadaval nii päevadooside (DDD) kui ka massühikutes (kg) andmed.
4. **Veterinaarravimite** osas on vaja täpsemaid uuringuid, et hinnata nende jõudmist keskkonda ning keelustada ebavajalik kasutus.

Soovitused

5. Täpsemalt on vaja uurida **antibiootikumide mõju** keskkonnale, sh. antibiootikumidele resistentsete geenide levikut.
6. Rohkem on vaja **ökotoksikoloogilisi andmeid** ja infot ravimijääkide ja nende laguproduktide, segude toksilisuse, erinevate troofiliste tasemete, maatriksite ning krooniliste mõjude kohta.
7. **Prügilanõrgveed** vajavad täpsemat uurimist, seda eriti olmejäätmete prügilate osas.
8. Keskkonnale ohtlike ravimijääkide keskkonda jõudvaid koguseid on **vaja vähendada** kasutades efektiivsemaid reoveepuhastuse tehnoloogiaid ning võimalusel ka teisi allikapõhiseid meetmeid.

Aruanne

https://www.cwpharma.fi/en-US/Publications

Pharmaceuticals in the Baltic Sea Region –emissions, consumption and environmental risks.
Ek Henning, H., Putna.Nimane, I., Kalinowski, R., Perkola, N., Bogusz, A., Kublina, A., Haiba, E., Barda, I., Karkovska, I., Schütz, J., Mehtonen, J., Siimes, K., Nyhlén, K., Dzintare, L., Äystö, L., Sinics, L., Laht, M., Lehtonen, M., Stapf, M., Stridh, P., Poikāne, R., Hoppe, S., Lehtinen, T., Kõrgma, V., Junttila, V., Leisk, Ü. (2020). Reportno. 2020:28, Länsstyrelsen Östergötland, Linköping.

EUROPEAN
REGIONAL
DEVELOPMENT
FUND