

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA
STUDIJU PROGRAMMA

**SIRDS UN ASINSVADU (KARDIOVASKULĀRO)
FARMACEITISKI AKTĪVO VIELU RISKĀ
IZVĒRTĒJUMS VIRSZEMES ŪDEŅOS UN
NOTEKŪDEŅOS**

MAĢISTRA DARBS

Autors: Laura Dzintare

Studenta apliecības Nr.: ld12026

Darba vadītājs: prof. Dr. biol. Una Riekstiņa

Zinātniskā konsultante: Msc. biol. Ieva Putna-Nīmane

RĪGA 2019

ANOTĀCIJA

Helsinki Komisija 2017. gadā publicējusi pārskatu par farmaceitiski aktīvo vielu (FAV) sastopamību, veidiem un piesārņojuma cēloņiem ūdeņu sistēmās periodā no 2003.gada līdz 2014. gadam. Dati par Latviju tajā nebija iekļauti. Darba mērķis ir izvērtēt sirds un asinsvadu (kardiovaskulāro) farmaceitiski aktīvo vielu vides ietekmes riskus virszemes ūdeņos un notekūdeņos Latvijā. Mērķa sasniegšanai apkopota kardiovaskulāro FAV ekotoksikoloģisko informāciju un izvērtēt vides piesārņojuma riski astoņām kardiovaskulāro FAV grupām. Rezultāti liecināja, ka Latvijā augsts vides risks atorvastaīnam (seruma lipīdus modificējošie līdzekļu grupa) savukārt vidējs risks ir gemfibrozilam (fibrātu grupa). Citām darbā apskatītajām vielām vides risks ir zems. Nepieciešami papildus pētījumi, lai precīzāk precīzāk izvērtētu FAV iespējamus vides riskus.

Atslēgas vārdi: Farmaceutiski aktīvās vielas, piesārņojums, ekotoksikoloģija, vides risks

SUMMARY

Helsinki Commission in 2017 has published status report on active pharmaceutical ingredient (API) occurrence, types and pollution causes in the Baltic Sea region during period 2003 - 2014. Data of Latvian region had not been included. The aim of this study is to evaluate environmental risks of heart and cardiovascular disease treatment APIs in surface and waste waters in Latvia. To analyse ecotoxicological effects and environmental pollution risk, available information on eight API groups for cardiovascular disease treatment was gathered. Results show that in Latvia atorvastatin (serum lipid-modifying medication group) has high environmental risk and gemfibrozil (fibrate group) has medium risk. Environmental risk of other detected APIs is low. Further research need to be done in order to assess more detailed potential environmental risks of the APIs.

Key words: Active pharmaceutical ingredients, pollution, ecotoxicology, environmental risk

SAĪSINĀJUMI

AF - novērtēšanas faktors

AKE - angiotensīnu konvertējošais enzīms

ATĶ - anatomiski terapeitiski ķīmisko

CYP450 - citohroma P450

CWPharma - “No farmaceitiskajām vielām tīri ūdeņi” (“Clear waters from pharmaceuticals”)

DDD - definētā dienas deva

DID - definētā dienas deva uz 1000 Latvijas iedzīvotājiem dienā

EC50 - vidējā efektīvā koncentrācija

ECx - efektīvā koncentrācija (*effective concentration x*)

ES – Eiropas Savienība

FAV – farmaceitiski aktīvā viela

HELCOM - Baltijas jūras vides aizsardzības komisija, Helsinku Komisija

HMG-CoA - 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzīms A

KKB - Kalcija kanālu blokatori

LC50 – vidējā letālā koncentrācija

LD50 - koncentrācija, kurā puse testa organismu mirst

LOEC - zemākā novērotā efekta koncentrācija (*lowest observed effect concentration*)

LVĢMC - Latvijas Vides, ģeoloģijas un meteoroloģijas centrs

MEC - izmērītā FAV koncentrācija vidē (*measured environmental concentration*)

MEC(nū) - izmērītā FAV koncentrācija notekūdeņos

MEC(vū) - izmērītā FAV koncentrācija virszemes ūdeņos

MECmax – maksimālā izmērītā FAV koncentrācija vidē

MK - ministru kabinets

NAI – notekūdeņu attīrīšanas iekārta

NOEC - koncentrācija bez novērojamas ietekmes (*no observed effect concentration*)

PEC - paredzamā FAV koncentrācija vidē (*predicted environmental concentration*)

PNEC - paredzamā FAV koncentrācija vidē, pie kuras nav novērojama kaitīga ietekme

PVD - Pārtikas un veterinārais dienests

RQ - riska koeficients

RQ(nū) - riska koeficients notekūdeņos

RQ(vū) - riska koeficients virszemes ūdeņos

SYKE - Somu Vides institūtā (*Finnish Environment Institute*)

ZBL - zema blīvuma lipoproteīni

ZVA - Zāļu valsts aģentūra

SATURS

Ievads.....	7
1. Literatūras apskats.....	9
1.1. Zāļu lietošanas apjoma tendences	9
1.2. Kardiovaskulārie medikamenti.....	10
1.3. Farmaceitiski aktīvo vielu avoti vidē	13
1.1.2. Zāļu ražošanas process	15
1.1.3. Zāļu atkritumi un to utilizācija	17
1.1.4. Pašvaldību notekūdeņu attīrīšanas iekārtas	18
1.2. Ar medikamentiem saistītā zāļu utilizēšanas likumdošana	20
1.3. Medikamentu ekotoksikoloģiskas īpašības un vides riski.....	23
2. Materiāli un metodes.....	26
2.1. Materiāli.....	26
2.2. Metode.....	27
3. Rezultāti un diskusija	30
3.1. FAV koncentrācija virszemes ūdeņos un notekūdeņos	30
3.2. Seruma lipīdus modificējošie līdzekļi	34
3.3. Fibrāti.....	38
3.4. Renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi	40
3.5. Bēta blokatori.....	48
3.6. Kalcija kanālu blokatori.....	54
3.7. Diurētiskie līdzekļi.....	54
Secinājumi	59
Pateicības.....	60
Izmantotā literatūra	61

IEVADS

Sabiedrībai novecojoties, palielinās hronisko slimību pacientu daudzums. Rezultātā, palielinās arī farmaceitiski aktīvo vielu (Miege et al.) patēriņš, kas veicina FAV nonākšanu vidē (HELCOM, 2017). FAV tiek konstatēti notekūdeņu attīrīšanas iekārtās (NAI) notekūdeņos, virszemes un gruntsūdeņos, dažās valstīs – pat dzeramajā ūdenī. FAV nonāk vidē galvenokārt cilvēku patēriņa rezultātā kā aktīvā viela (neizmainītā veidā) vai metabolīts. FAV nonāk notekūdeņu sistēmā ražošanas laikā, pateicoties noplūdēm no slimnīcām vai mājsaimniecībām, kā arī izskalojas no sauszemes nogulām (piemēram, atkritumu poligonos). Ūdens vidē konstatēto zāļu koncentrācija ir relatīvi zema, parasti ng/L līdz µg/L diapazonā (Corcoran et al. 2010). NAI nav modernizētas un nespēj nodrošināt efektīvu FAV atdalīšanu no notekūdeņiem. NAI ir paredzētas patogēnu, suspendētu vielu, kā arī organisko un neorganisko vielu atdalīšanai, nevis, lai atdalītu ķīmiskās vielas, kuru koncentrācija parasti ir µg/L diapazonā vai mazākas (Melvin and Leusch 2016).

Trūkst informācijas par FAV koncentrāciju attīrītos notekūdeņos Latvijā. Par to liecina arī Baltijas jūras vides aizsardzības komisijas, Helsinku Komisijas (HELCOM) pārskatā trūkstošā informācija par situāciju Latvijā. Tas publicēts 2017. gadā un ietver informāciju par FAV sastopamību, veidiem un piesārņojuma cēloņiem ūdeņu sistēmās periodā no 2003.gada līdz 2014. gadam. Tika analizēti ūdens, sedimentu un biotas paraugi no upēm, notekūdeņiem, Baltijas jūras piekrastes zonām un atklātās daļas. Visbiežāk sastopamās FAV bija pretiekaisuma un pretsāpju līdzekļi, **kardiovaskulārie** un centrālo nervu sistēmu ietekmējoši preparāti, metabolie un gastrointestinālie medikamenti (HELCOM, 2017).

Latvijas Republikas Veselības ministrija atzinusi, ka sirds un asinsvadu slimības ir nozīmīga sabiedrības veselības problēma Latvijā, un to apliecina augstie saslimstības un hospitalizācijas rādītāji, turklāt šīs slimības ir arī visizplatītākais nāves cēlonis Latvijā. Pēc Zāļu valsts aģentūras (ZVA) datiem, kardiovaskulāro medikamentu patēriņš ir palielinājies (ZVA, 2017).

Kaut gan FAV akumulācija vidē ir globāla problēma ar potenciāli nozīmīgu ietekmi uz ekosistēmu un cilvēka veselību, šajā jomā trūkst pētījumu. Bez cilvēku patērētajiem medikamentiem, būtisku piesārņojumam rada arī lopkopības un veterinārijas notekūdeņu noplūšana vidē.

Šī darba mērķis ir **izvērtēt sirds un asinsvadu (kardiovaskulāro) farmaceitiski aktīvo vielu vides ietekmes riskus virszemes ūdeņos un notekūdeņos**. Mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi darba uzdevumi:

1. Apkopot FAV ekotoksikoloģisko informāciju un izvērtēt vides piesārņojuma risku seruma lipīdus modificējošiem līdzekļiem;
2. Apkopot FAV ekotoksikoloģisko informāciju un izvērtēt vides piesārņojuma risku fibrātiem.
3. Apkopot FAV ekotoksikoloģisko informāciju un izvērtēt vides piesārņojuma risku renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošiem līdzekļiem.
4. Apkopot FAV ekotoksikoloģisko informāciju un izvērtēt vides piesārņojuma risku bēta blokatoriem.
5. Apkopot FAV ekotoksikoloģisko informāciju un izvērtēt vides piesārņojuma risku kalcija kanālu blokatoriem.
6. Apkopot FAV ekotoksikoloģisko informāciju un izvērtēt vides piesārņojuma risku diurētiskiem līdzekļiem.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Zāļu lietošanas apjoma tendences

Zāles, arī medikamenti, ir jebkura bioloģiska aktīva viela vai to salikumi, kas uzrāda īpašības, kuras vajadzīgas, lai ārstētu cilvēku un dzīvnieku slimības vai veiktu šo slimību profilaksi, kā arī jebkura viela vai vielu salikums, ko var izmantot vai ievadīt cilvēkiem vai dzīvniekiem vai nu ar mērķi atjaunot, uzlabot vai pārveidot fizioloģiskās funkcijas, izraisot farmakoloģisku, imunoloģisku vai metabolisku iedarbību, vai noteikt medicīnisko diagnozi (Farmācijas likums, I nodaļa, Vispārīgie noteikumi). Zāļu lietošanas apjomi ir atkarīgi no daudz un dažādiem faktoriem un ir ļoti kompleksi, kas ietver ne vien sabiedrības finansiālos un sociālos apstākļus, bet arī sabiedrības kultūras mantojumu. Liela ietekme protams ir zināšanām, bet pamatā ir valsts politika šai jomā.

Veterināro zāļu patēriņš. Veterināros medikamentus iedala terapeitiskai lietošanai domātos un ne-terapeitiskai lietošanai domātos, un dažādām dzīvnieku grupām vienu un to pašu savienojumu var izmantot dažādiem mērķiem. Lopkopībā veterinārās antibiotikas plaši izmanto slimību profilaksei un kā barības piedevu augšanas veicināšanai. Jonoforu grupas antibiotikas, kuras plaši izmanto lopkopībā, ir viena no prioritārajām grupām, kas jāpēta, jo trūkst visaptveroša izpratne par to sastopamību vidē un likteni. Anthelmintu zāles, kas darbojas pret parazitisko tārpu izraisītajām slimībām un kuras tiek izmantotas plašam svarīgu veterināro dzīvnieku klāstam lauksaimniecībā un akvakultūrā, veido lielu veterinārās farmācijas nozari. Azola preparātus plaši izmanto kā pretsēnīšu līdzekļus veterinārajās zālēs, lauksaimniecības fungicīdos un biocīdos, un to masveida lietošana var izraisīt ievērojamu azola atlieku daudzumu vidē. Iespējams, azoli ietekmē endokrīno sistēmu ūdens mugurkaulniekiem (Kaczala and Blum 2016).

Pārtikas un veterinārais dienests (PVD) apkopo informāciju par veterinārijā lietoto medikamentu patēriņu, ievācot informāciju no ražotājiem un lieltirgotājiem par iepakojumu skaitu un zāļu apgrozījumu naudas izteiksmē, kā arī informāciju no aptiekām par veterināro zāļu pagatavoto un izsniegt daudzumu (PVD, Veterinārā uzraudzība).

PVD iesniedz apkopoto informāciju par antimikrobiālo līdzekļu patēriņu veterinārijā Eiropas Zāļu aģentūrai (EMA, 2015).

Monitoringa pētījumi liecina, ka veterinārās zāles, kas nonāk vidē, ir dzīvnieku pretparazītu līdzekļi, antibiotikas un anthelmintu zāles, kuras mēra augsnē, gruntsūdeņos, virszemes ūdeņos, sedimentā vai biotā. Maksimālā koncentrācija dažādās ķīmiskajās klasēs ir atšķirīga, un par aitu pretparazītu līdzekļi (*sheep dip*) ķīmiskām vielām ziņo ļoti augstas

koncentrācijas. Tas, cik lielā mērā veterinārās zāles var adsorbēt daļiņās, ievērojami atšķiras (Boxall et al. 2004).

Cilvēku zāļu patēriņš. Demogrāfijas un dzīvesveida izmaiņas ietekmē farmācijas nozares tendences: antibiotiku patēriņš samazinās, bet paredzams, ka visvairāk pieaugs pret diabēta medikamentu un sirds un asinsvadu slimību zāļu patēriņš (Küster and Adler 2014).

Piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs un Apvienotajā Karalistē visbiežāk pārdotās zāļu grupas ir domātas tādu “rietumu civilizācijas” slimību ārstēšanai kā paaugstināts holesterīna līmenis, psihisko slimību novēršana un stresa mazināšana, čūlu, astmas u.c. slimību terapija, kas ietver sevī bēta blokatoru, lipīdu regulatoru, pret diabēta, pretsāpju un pretiekaisuma, u.c. medikamentu grupas (Corcoran et al. 2010).

Sirds un asinsvadu zāles lieto, lai ārstētu vai novērstu sirds un asinsvadu slimības, kas ir otrais izplatītākais nāves cēlonis visā pasaulē (WHO, 2019).

ZVA zāļu patēriņa statistikas dati no 2013. gada līdz 2017. gadam liecina par vispārēju zāļu patēriņa palielināšanos. Zāļu patēriņš ir izteikts definētajās dienas devās (DDD) uz 1000 Latvijas iedzīvotājiem dienā (DID). Kardiovaskulārās sistēmas medikamentu patēriņš ir palielinājies no 272,14 DID 2013. gadā līdz 296,06 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Salīdzinot ZVA zāļu patēriņa statistiku 2013. gadā visvairāk patērētie ir renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi, bet 2017. gadā tie ir seruma lipīdus modificējošie līdzekļi (ZVA, 2017).

1.2. Kardiovaskulārie medikamenti

Veselības ministrija atzinusi, ka sirds un asinsvadu slimības ir nozīmīga sabiedrības veselības problēma Latvijā, un to apliecina augstie saslimstības un hospitalizācijas rādītāji, turklāt šīs slimības ir arī visizplatītākais nāves cēlonis Latvijā (SPKC, 2008).

Zāļu valsts aģentūras zāļu patēriņa statistikas dati liecina, ka sirds un asinsvadu sistēmas medikamenti tiek lietoti lielā daudzumā, kardiovaskulāra rakstura slimības ir izplatītas un ar tendenci pieaugt (ZVA, 2017). Slimību profilakses un kontroles centra statistika liecina, ka 2017. gadā 56,7% gadījumos iedzīvotāju pāragras mirstības cēlonis bija asinsrites sistēmas slimības, ar ko ir skaidrojama šīs grupas medikamentu plašā izmantošana un to sastopamība ūdens vidē (SPKC, 2017).

Seruma lipīdus modificējošie līdzekļi. Anatomiski ķīmiski terapeitiskais (ATĶ) kods ir C10, lietošana palielinājusies no 51,75 DID 2013. gadā līdz 77,69 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

HMG-CoA reduktāzes inhibitori (C10AA): darbības mehānisms – statīni inhibē 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzīma A (HMG-CoA) reduktāzi un tādējādi nomāc holesterīna biosintēzi. Lieto kā papildinājumu diētas maiņai, lai samazinātu asins lipīdu daudzumu, piemēram, holesterīna un triglicerīdu, kad zema tauku diēta un cita veida pasākumi, piemēram, fiziska slodze un dzīves stila izmaiņas nav devuši vēlamo rezultātu.

Atorvastatīns – hiperholesterinēmijas, kardiovaskulārās slimības profilakse. Atorvastatīns kavē zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) veidošanos un samazina ZBL daļiņu skaitu, inhibējot HMG-CoA reduktāzi un tādējādi kavējot holesterīna biosintēzi aknās, kā arī palielinot ZBL receptoru skaitu uz hepatocītu virsmas, tādējādi paātrinot ZBL saistīšanos un katabolismu (ZVA, anotācija, Atorvastatīns).

Simvastatīns – primāras hiperholesterinēmijas vai jauktas dislipidēmijas terapijai kā papildinājumu diētai, ja nav pietiekamas atbildes reakcijas diētas un citu nefarmakoloģisko ārstēšanas pasākumu gadījumā (piemēram, fiziskas aktivitātes, ķermeņa masas samazināšana) (ZVA, anotācija, Simvastatīns).

Fibrāti – ATĶ kods ir C10AB, lietošana palielinājusies no 0,68 DID 2013. gadā līdz 1,01 DID 2017. gadā. Gemfibrozils, bezafibrāts (ZVA, 2017).

Atšķirībā no statīniem fibrāti neinhibē holesterīna biosintēzi. Tomēr šīs zāles stimulē taukskābju β-oksidēšanos galvenokārt peroksisomās un daļēji mitohondrijās. Fibrāti pazemina taukskābju un triacilglicerīna līmeni plazmā. Primārajā un sekundārajā kardiovaskulāro notikumu profilaksē izšķirošā loma ir apzināto riska faktoru mērķtiecīgai korekcijai. Dislipidēmija un tās korekcija ir viens no stūrakmeņiem kardiovaskulārā riska novēršanā līdzās tādiem ietekmējamiem riska faktoriem kā dzīvesveids (smēķēšana, neracionāls uzturs, nepietiekama fiziskā aktivitāte un no tā izrietošie rādītāji – palielināts ķermeņa masas indekss un vidukļa apkārtmērs), arteriālā hipertensija un glikozes tolerances traucējumi (Pahan 2006).

Renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi. ATĶ kods ir C09, lietošana samazinājusies no 80,43DID 2013. gadā līdz 74,25 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

AKE inhibitori, monopreparāti: ramiprils, enalaprils.

Lieto sirds un asinsvadu slimību, tai skaitā hipertensijas riska kontrolei. Angiotensīnu konvertējošais enzīms (AKE) ir peptidildipeptidāze, kas katalizē angiotensīna I pārvēršanos par presorisku vielu angiotensīnu II. AKE inhibīcijas dēļ samazinās angiotensīna II līmenis plazmā, kas izraisa plazmas renīna aktivitātes palielināšanos (renīna atbrīvošanās negatīvās atpakaļsaistes likvidēšanas dēļ) un samazina aldosterona sekrēciju. Zāles iedarbojas, paplašinot asinsvadus, lai sirdij būtu vieglāk caur tiem sūknēt asinis uz visām organisma daļām. Rezultātā samazinās asinsspiediens (ZVA, anotācija, Enalaprils).

Angiotensīna II antagonisti, monopreparāti: ATĶ kods ir C09C, lietošana palielinājusies no 10,82 DID 2013. gadā līdz 12,47 DID 2017. gadā: kandesartāns, irbesartāns, losartāns, telmisartāns, valsartāns, eprosartāns (ZVA, 2017).

To darbības mehānisms atšķiras no AKE inhibitoru mehānisma, kuri ietekmē arī renīna-angiotensīna sistēmu. Angiotensīna II antagonisti tika izstrādāti, lai novērstu vairākus AKE inhibitoru trūkumus: konkurējoša AKE inhibēšana izraisa reaktīvu renīna un angiotensīna I līmeņu palielināšanos, kas var pārvarēt blokādes efektu; AKE ir salīdzinoši nespecifisks enzīms, kuram bez angiotensīna I ir arī citi substrāti, kā bradikinīns un citi tahikinīni, un tādējādi AKE inhibēšana var izraisīt šo substrātu uzkrāšanos. Angiotensīns II var veidoties, gan, izmantojot primāro AKE ceļu, gan sekundārus ne-AKE ceļus, un šos alternatīvos ceļus neietekmē AKE inhibīcija. Specifiskas blakusparādības ir saistītas ar AKE inhibitoru ietekmi uz fermentu; un angiotensīna II antagonisti izraisa pilnīgāku angiotensīna II inhibīciju, mijiedarbojoties selektīvi receptoru vietā (Barreras and Gurk-Turner 2003).

Angiotensīns II, spēcīgs vazokonstriktors, ir galvenais aktīvais renīna/angiotensīna sistēmas aktīvais hormons un svarīgs hipertensijas patofizioloģijas noteicošais faktors. Angiotensīns II saistās pie angiotensīna I receptoriem, kuri atrodas daudzos audos (piemēram, asinsvadu gludajā muskulatūrā, virsnieru dziedzerī, nierēs un sirdī) un tam piemīt daudzas svarīgas bioloģiskas iedarbības, ieskaitot vazokonstrikciju un aldosterona atbrīvošanu. Zāles novērš angiotensīna II saistīšanos ar šiem receptoriem, kas sekojoši izraisa asinsvadu atslābumu, kas savukārt pazemina asinsspiedienu (ZVA, anotācija, Losartāns).

Losartāna galvenais aktīvais metabolīts EXP-3174 ir 10-20 reizes spēcīgāks nekā losartāns, tam ir arī lielāks darbības ilgums, un tas ir galvenokārt atbildīgs par terapeitisko iedarbību (Yan et al. 2010). Kandesartāns un olmesartāns ir *pro-drug*, kas aktivējas metabolizējoties uzsūkšanās laikā no kuņģa-zarnu trakta. Kandesartāna un olmesartāna sākotnējiem savienojumiem klīniskā efektivitāte ir neliela vai vispār nav (Michel et al. 2013).

Bēta blokatori. ATĶ kods ir C07, lietošana palielinājusies no 43,60 DID 2013. gadā līdz 52,05 DID 2017. gadā. Neselektīvie bēta blokatori: sotalols, selektīvie bēta blokatori: metoprolols, atenolols, bisoprolols, nebivolols (ZVA, 2017).

Pazemina asinsspiedienu, bloķējot β_1 adrenoblokatorus sirdī, tāpēc mazinās sirds kontraktilitātes spēks un biežums, pazeminās asinsspiediens. Hipotensīvā darbība saistīta arī ar ietekmi uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, mazinot tās aktivitāti, ietekmi uz centrālo nervu sistēmu, un ar asinsvadu presimpātisko β adrenoreceptoru blokādi. Indikācijas katram preparātam tā īpašību dēļ nedaudz atšķiras. Indicēti arteriālās hipertensijas, hroniskas stabilas

stenokardijas, miokarda infarkta, hroniskas sirds mazspējas un dažādu aritmiju gadījumā (Markevica, 2017).

Kalcija kanālu blokatori – ATĶ kods ir C08, lietošana samaiznājusies no 37,57 DID 2013. gadā līdz 33,12 DID 2017. gadā. Dihidropiridīna atvasinājumi (C08CA): amlodipīns (ZVA, 2017).

Kalcija kanālu blokatori (KKB) selektīvi sekmē kalcija jonu nokļūšanu gludās muskulatūras (arī miokarda) šūnās, tāpēc samazina to uzbudināmību un kontraktilitāti. Izraisa vispārēju arteriālu vazodilatāciju, mazina kopējo perifēro pretestību un pazemina arteriālo asinsspiedienu. Indikācijas un kontrindikācijas katram preparātam nedaudz atšķiras, taču pamatā medikamenti indicēti arteriālās hipertensijas, stenokardijas, aritmijas gadījumā. Bradikardizējošie KKB kontrindicēti lietošanai kopā ar bēta adrenoblokatoriem un bradikardijas gadījumā (Markevica, 2017).

Diurētiskie līdzekļi. ATĶ kods ir C03, lietošana samazinājusies no 19,18 DID 2013. gadā līdz 18,50 DID 2017. gadā. Tiazīdi, monopreparāti (C03AA): hidrohlortiazīds (0,65-0,43).

Diurētiskie līdzekļi veicina diurēzi, t.i., palielina nieru izdalītā urīna daudzumu. Tas tiek panākts, ietekmējot nātrija aizturi nierēs. Ja nieres izdala vairāk nātrija, palielinās arī ūdens izdalīšanās. Lielākā daļa diurētisko līdzekļu izraisa diurēzi, nomācot nātrija reabsorbciju dažādos nieru kanāliņu sistēmas segmentos. Dažreiz tiek izmantota divu diurētisko līdzekļu kombinācija, jo tā var būt daudz efektīvāka nekā katrs atsevišķais diurētiķis (sinerģisks efekts), jo viens nefrona segments var kompensēt nātrija reabsorbcijas izmaiņas citā nefrona segmentā; tādēļ vairāku nefronu vietu bloķēšana ievērojami uzlabo efektivitāti (Klabunde, 2017).

1.3. Farmaceitiski aktīvo vielu avoti vidē

Pēdēdējo trīsdesmit gadu laikā ir palielinājusies interese par farmaceitiski aktīvajām vielām kā vides piesārņojuma avotu (Küster and Adler 2014). FAV tiek klasificēti kā iepriekš nebijuši piesārņotāji (*emerging pollutants*) ūdenstilpēs, un to atļautie daudzumi un nonākšana vidē nav noteikti vai arī patlaban tiek noteikti, kaut gan direktīvas un tiesiskais regulējums vēl nav izveidots. Farmaceitiskie produkti pastāvīgi nonāk vidē un ir izplatīti mazās koncentrācijās, kas var ietekmēt ūdens kvalitāti un potenciāli ietekmēt dzeramā ūdens piegādi, ekosistēmu un cilvēku veselību (Rivera-Utrilla et al. 2013).

FAV tiek konstatētas ūdens vidē, augsnē, sedimentos, dūņās, kā arī dzeramajā ūdenī. FAV nonāk vidē ražošanas, lietošanas un/vai utilizācijas laikā (Kookana et al. 2014), kā arī no notekūdeņu attīrīšanas iekārtu notekūdeņiem (Comber et al. 2018), tomēr vieslielākie FAV piesārņojuma radītāji ir mājsaimniecības, tātad – cilvēki (Helcom, 2017).

1.1.1. Zāļu metabolisms

Zāļu likteni organismā pēc to uzņemšanas pēta farmakokinētika, kas ietver absorbciju, distribūciju, metabolismu un elimināciju (ADME). Zāļu metabolisms ir sarežģīts biotransformācijas process, kurā viela tiek strukturāli modificēta, veidojot metabolītu, kuru varētu vieglāk eliminēt (Zhang and Tang 2018). Ksenobiotiķu metabolisms var norisināties zarnu sienīnā, plaušās un asins plazmā, tomēr galvenokārt tas noris aknās ar aknu mikrosomu citohroma P450 (CYP450) monooksigenāžu sistēmas palīdzību. Metabolismu var dalīt divās daļās: I fāzes un II fāzes metabolisms (Almazroo et al. 2017).

I fāzes reakcijas ir oksidēšana (skābekļa atoma pievienošana), hidroksilēšana (-OH pievienošana), reducēšana, u.c. Galvenie I fāzes fermenti ir CYP450, kas katalizē oksidēšanu, oglekļa hidroksilēšanu, heteroatomu oksidēšanu, saites oksidēšanu, ogļūdeņražu desaturāciju un halogēnhlorīda dehalogenēšanu, u.c. (Zhang and Tang 2018). Ir trīs iespējamie I fāzes metabolisma rezultāti. (I) Zāles kļūst pilnīgi neaktīvas, t.i, metabolīti ir farmakoloģiski neaktīvi. (II) Viens vai vairāki metabolīti ir farmakoloģiski aktīvi, bet mazāk nekā sākotnējā viela. (III) Sākotnējā viela ir farmakoloģiski neaktīva, bet viens no tās metabolītiem ir aktīvs. Sākotnējā viela tiek saukta par priekštečzālēm (angļu val. *pro-drug*), dažas zāles, piemēram, enalaprils tiek uzņemtas neaktīvā formā kā *pro-drug*, un mērķaudos tās aktivējas. Napolāras zāļu molekulas tiek pārvērstas polāros metabolītos, kuri tiek izvadīti ar urīnu un žulti (Almazroo et al. 2017).

II fāzes metabolisms ietver galvenokārt konjugēšanas reakcijas, kur medikamentam vai I fāzes metabolītam tiek pievienota kāda grupa: sulfogrupa, glikuronskābe, glutations, aminoskābe, acetil- vai metilgrupa. II fāzes reakcijas, izņemot metilēšanu un acetilēšanu, palielina vielas hidrofilās īpašības, un II fāzes metabolīti ir pietiekami šķīstoši, lai izdalītos ar urīnu. II fāzes galvenie fermenti ir transferāzes: glutacion-S-transferāzes, metiltransferāzes, N-acetiltransferāzes, sulfotransferāzes, uridīndifosfāt-glikuronoziltransferāzes (Hodgson 2012). II fāzē veidotie metabolīti nav farmakoloģiski aktīvi. Lielākā daļa zāļu tiek pakļauta vispirms I fāzes metabolismam, kam seko II fāzes metabolisms, bet dažas zāles tiek pakļautas tikai I vai tikai II fāzes metabolismam (Jancova et al. 2010).

Zāļu vielas tiek izvadītas vai nu pēc metabolizēšanas vai tiek ekskretētas neizmainītā formā. Metabolīti parasti ir farmakoloģiski neaktīvi. Taču metabolīti ar līdzīgu vai izteiktāku farmakoloģisko aktivitāti nekā uzņemtajai FAV tiek saukti par aktīviem metabolītiem (Zhang and Tang 2018).

Galvenais zāļu eliminācijas ceļš ir caur nierēm vai aknām. Eliminācija caur nierēm ir neizmainītu zāļu vai metabolītu izvadīšana ar urīnu. Vielas, kas tiek izvadītas ar urīnu, ir polāras un ūdenī šķīstošas. Vielas, kas šķīst taukos, tiek metabolizētas aknās (Kapusta 2007).

Apmēram 30-90% perorāli uzņemtās cilvēku un veterinārās medicīnas FAV devas tiek izdalīta ar urīnu kā aktīva viela. Ievērojams devas daudzums izdalās fēcēs; līdz pat 75% dzīvnieku fēcēs (Halling-Sorensen et al. 1998).

Lienert (2007) pētījumā analizēti 212 FAV izvadīšanas veidi no cilvēka organisma, kopā tika analizētas 1409 vielas. Vidēji 64% ($\pm 27\%$) no katras FAV tiek izvadīti ar urīnu un 35% ($\pm 26\%$) – ar izkārnījumiem. Tomēr izvadīto zāļu un to metabolītu daudzveidība un daudzums ir ļoti atšķirīgi atkarībā no konkrētā FAV. Kā metabolīti ar urīnu izdalās vidēji 42% ($\pm 28\%$) no katras FAV, bet, piemēram, neizmainītā formā tiek izvadīti 80-90% antibiotikas Amoxicillin, bet tikai 3% karbamazepīna (Lienert et al. 2007a).

Pastāv pētījumi par veterinārijā lietoto medikamentu ietekmi vidē, piemēram, pretparazītu līdzekļa ivermektīna negatīvo ietekmi uz mēsļu vaboļu daudzveidību, augsnes īpašībām un ekosistēmu kopumā (Verdu et al. 2018).

Organisko atkritumu atkārtota izmantošana ir būtisks piesārņojuma avots, it īpaši lauksaimniecībā. Mīļdzīvniekiem paredzēto veterināro zāļu nonākšana vidē un ietekme uz vidi nav pētīta (Boxall et al. 2003).

Zinot zāļu devu, farmakokinētikas datus un izdalīšanās ātrumu, būtu iespējams aptuveni noteikt savienojumu daudzumu, kas nonāks vidē. Piemēram, anestēzijai un analgēzijai lietojama līdzekļa medetomidīna farmakokinētikas dati liecina, ka tas izdalās ar urīnu trīs dienu laikā (30-75% no vienreizējas devas 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (Salonen 1989). Tomēr nepieciešams zināt ārstējamo dzīvnieku daudzumu un svaru, lai varētu ekstrapolēt savienojuma daudzumu, kas izdalīsies vidē.

Noteiktās FAV vidē ir grūti attiecināt tikai uz cilvēkam paredzētajiem medikamentiem vai tikai veterinārijā lietotajiem medikamentiem. Pastāv arī medikamenti, kuru lietošanas specifika atbilst gan cilvēku, gan dzīvnieku lietošanai (KNAPPE, 2008). Var būt arī nepiemērota medikamenta lietošana, kad cilvēkam paredzētus medikamentus sniedz dzīvniekiem.

1.1.2. Zāļu ražošanas process

FAV tiek emitētas zāļu ražošanas procesā, kas dažos gadījumos ievērojami pārsniedz toksiskās robežvērtības. Tā kā ražošana ir koncentrēta konkrētās vietās, nonākšana vidē nav saistīta ar zāļu lietošanas paradumiem. FAV netiek uzņemta, metabolisma rezultātā nemazinās koncentrācija. Tāpēc ar ražošanu saistītie vides riski ietver atšķirīgu, plašāku zāļu klāstu,

salīdzinot ar riskiem, kas saistīti ar ekskrecijas risku. Lai gan zāļu ražošanas laikā radītais piesārņojums ir mazāk izplatīts, izplūdes, kas veicina zāļu rezistentu mikroorganismu attīstību, joprojām var izraisīt globālas sekas.

2007. gadā tika publicēta pirmā no vairākām publikācijām, kurā bija aprakstītas ļoti augstas zāļu ražotāju emisijas Patancheru pilsētā, netālu no Haidarabadas, Indijā. Šajā apvidū ir viens no pasaulē lielākajiem FAV ražošanas centriem, kur ļoti liels skaits nozaru ir koncentrētas ierobežotā teritorijā. NAI, kur nonāk notekūdeņi no aptuveni 90 zāļu ražošanas uzņēmumiem, dažas vielas notekūdeņos bija lielākā koncentrācijā nekā pacientu asinīs, kuri lieto konkrētās zāles. Plaša spektra antibiotikas ciprofloksacīna koncentrācija bija 31 mg/L, kas ir aptuveni miljons reižu lielāks nekā līmenis, ko regulāri konstatē attīrītos sadzīves notekūdeņos. Aprēķinātā kopējā ciprofloksacīna emisija vienā dienā bija 44 kg, kas ir līdzvērtīga Zviedrijas patēriņam piecu dienu laikā vai pietiekama deva, lai ārstētu pilsētu ar 44 000 iedzīvotājiem. Zāļu izplūdes ir izraisījušas upju sedimenta, virszemes, zemes un dzeramā ūdens piesārņojumu līdz nepieredzētam līmenim, ir ziņojumi arī par apūdeņoto augšņu piesārņošanu (Larsson 2014).

Rūpnieciskajos notekūdeņos FAV var būt ļoti lielā koncentrācijā. Tika analizēta zāļu un cilvēka ekskretēto šo zāļu metabolītu proporcija pretvīrusu medikamentam oseltamiviram pēc tā rūpnieciskās izplūdes Reinā un antidepresantam venlafaksīnam notekūdeņu attīrīšanas iekārtā Jeruzalemē (Larsson 2014).

2016. gada novembrī vācu zinātnieki konstatēja, ka visi notekūdeņu paraugi, kas ievākti tiešā tuvumā lielām FAV ražotnēm Haidarabadā un tuvumā esošajos ciematos, kas pazīstami kā Patancheru-Bollaram zona Indijā, bija piesārņoti ar antimikrobiāliem līdzekļiem. Viņi arī konstatēja, ka 95% satur satraucoši augstu baktēriju un sēnīšu koncentrāciju, kas ir rezistents pret antibiotikām. Tas ļāva pētniekiem secināt, ka nepietiekama notekūdeņu apsaimniekošana, ko veic lielapjoma zāļu ražošanas uzņēmums, noved pie nepieredzēta ūdens resursu piesārņojuma ar pretmikrobu zālēm, kas, šķiet, ir saistīta ar karbapenemāzi veidojošu patogēnu selektīvu savairošanos. Tas tika publicēts *Journal of Infection* 2017. gada augustā. Haiderabada dod 50% no Indijas zāļu eksporta – šajā reģionā darbojas aptuveni 170 uzņēmumi, un Indija ir pasaulē piektais lielākais ģenērisko zāļu ražotājs. Vācijas mediju kompānija NDR, kas piedalījās pētījumā, konstatēja, ka 19 uzņēmumi, kas darbojas šajā jomā, bija antibiotiku piegādātāji Eiropas tirgū. (Nawrat, 2018).

1.1.3. Zāļu atkritumi un to utilizācija

Nepareiza medikamentu utilizēšana tiek uzskatīta par vienu no galvenajiem piesārņojuma ceļiem. Ārstniecības iestādēm pašām jānodrošina radīto bīstamo atkritumu dalītā savākšana, iepakošana, marķēšana un uzglabāšana. Lielāko daļu ārstniecības iestādēs radīto bīstamo atkritumu apsaimnieko bīstamo atkritumu apsaimniekošanas komercsabiedrības, kuras ir specializējušās šādu atkritumu apsaimniekošanā

Medicīniskie atkritumi tiek radīti ārstniecības iestādēs, farmācijas un veterinārajās iestādēs. Lielu daļu medicīniskos atkritumus rada iedzīvotāji. Medicīniskie atkritumi ir bīstami to specifiskās bioloģiskās aktivitātes dēļ. Neizmantojie medicīniskie preparāti var veidot toksiskus savienojumus kopā ar citiem atkritumiem (atkritumi.lv).

Eiropas Savienība (ES) ir izstrādājusi direktīvas nepiesārņotas vides saglabāšanai (EPP direktīva 2013/39/ES), tomēr ne katrs iedzīvotājs zina, kur ir pieejama informācija.

2012. gadā veikts pētījums par mājsaimniecību radītajiem medicīniskajiem atkritumiem "Mājsaimniecības farmaceitiskie atkritumi: apglabāšana un patērētāju informētība Latvijā 2012. gadā" ("*Household Pharmaceutical Waste: Disposal and Consumer Awareness in Latvia in 2012*"). Aptaujas rezultāti liecina, ka 62% respondentu mājās ir medikamenti ar beigušos derīguma termiņu, kas palikuši pāri pēc terapijas kursa, vai citādi nevajadzīgi medikamenti. Tikai 5% respondentu nodod nevajadzīgās zāles aptiekās; 1% respondentu nodod zāles īpašās bīstamo atkritumu apglabāšanas vietās; lielākā daļa respondentu (41%) izmet nevajadzīgās zāles atkritumos; 12% noskalo tualetē; 33% respondentu turpina uzglabāt zāles mājās pēc derīguma termiņa beigām; 8% mājās nav zāļu (Menise, 2012).

2014. gadā pēc biedrības „Veselības projekti Latvijai” datiem, 68,7% iedzīvotājiem trūkst informācijas, kā rīkoties ar nederīgiem medikamentiem. Tikai 10,1% iedzīvotāju nodod aptiekai zāles utilizācijai (Veselības projekti.lv, 2014). 2014. gadā Latvijas Farmaceitu biedrība izveidoja izglītojošu kampaņu „Sabiedrības izglītošanas kampaņa par videi draudzīgu neizlietoto zāļu utilizāciju”, kuras ietvaros sniedz iedzīvotājiem informāciju par neizlietoto medikamentu nelabvēlīgo ietekmi uz vidi un aicinājumu pareizi atbrīvoties no medikamentiem. Tika izvietoti informatīvi plakāti sabiedriskā transporta pieturvietās un Latvijas aptiekās, kā arī informācija bija pieejama radio un sociālajos tīklos. Iedzīvotājiem ir pieejama informācija Zāļu valsts aģentūras (ZVA) mājas lapā par to, kad zāles kļūst nederīgas (beidzies termiņš, bojāts iepakojums, nav zināms pielietojums, zāles nepareizi uzglabātas) un kā tās nodot (bez kartona iepakojuma saliktas maisiņā) utilizācijai aptiekās (ZVA, Zāļu utilizācija).

Daļa aptieku pieņem nederīgos medikamentus, bet tas nav to pienākums (mutiska konsultācija ar ZVA). Aptiekas, kas pieņem nederīgos medikamentus, uz durvīm uzlīmē īpašu

atpazīšanas uzlīmi (LFB, 2014). Visās “Latvijas aptieka”, “EUROAPTIEKA” un “Apotheka” aptiekās tiek pieņemti nederīgie medikamenti. Kā arī, “BENU” un “Apotheka” aptieku tīkli savā mājaslapā šo informāciju ir pārpublicējuši plašākam sabiedrības lokam (Benu aptieka, Apotheka).

Neizmantotās veterinārās zāles iedzīvotāji var nodot aptiekās, kurās var nodot cilvēku neizlietos medikamentus vai bīstamo atkritumu savākšanas laukumos. Šīs zāles ir jāsatavo tādā pašā veidā kā cilvēku nederīgās zāles. Veterinārajās aptiekās nav iespējams nodot nederīgos medikamentus.

Lielus draudus videi var radīt tādas bieži izmantoti medikamenti kā diklofenaks. Viens 10 tablešu blisteris ar 50 mg diklofenaka devu var piesārņot līdz 5 miljoniem litru ūdens ar koncentrāciju, kas pārsniedz vides kvalitātes standartus (*Environmental quality standards, EQS*), t.i., tilpumu, kas līdzvērtīgs 20 000 iedzīvotāju ikdienas radītajam notekūdeņiem (HELCOM, 2017).

Tāpat arī neizmantotā pretapaugļošanās līdzekļa etinilestradiola nepareiza utilizēšana varētu būt nozīmīgs piesārņojuma avots, ņemot vērā, ka viens 30 mikrogramu blisteris, kas paredzēts vienam menstruālajam ciklam, var piesārņot 24 miljonus litrus ūdeni koncentrācijā, kas pārsniedz vides standartu. Tas ir līdzvērtīgs 100 000 pilsētas iedzīvotāju ikdienas radītajiem notekūdeņiem. Tiek lēsts, ka no Eiropas slimnīcām notekūdeņos nonāk aptuveni 86 tonnas antibiotiku gadā (Houeto 2002).

Ir pētījumi, kur novērtēts neizlietoto zāļu liktenis, lai noteiktu, kāda daļa nonāk kanalizācijā, tiek izmesta miskastē vai tiek pareizi utilizēta. Novērtējumā par neizmantotajām zālēm norādīts, ka vidēji Eiropā, iespējams, 50% pārdoto zāļu paliek neizmantotas (EEZ, 2010).

1.1.4. Pašvaldību notekūdeņu attīrīšanas iekārtas

Medicīnisko atkritumu plūsma ir ļoti neviendabīga daudzuma un/vai kvalitātes ziņā, kas rada ievērojamu izaicinājumu atkritumu uzglabāšanai, savākšanai un apglabāšanai (Bound et al. 2006). Atkarībā no atkritumu plūsmas veida, to var apglabāt poligonos, sadedzināt vai apstrādāt NAI. Liela daļa medicīnisko atkritumu tiek sadedzināti (EEZ, 2010).

Notekūdeņos FAV izdala jeb emitē māsasaimniecības, slimnīcas, veselības aprūpes centri, zāļu ražotnes, atkritumu apstrādes iekārtas u.c. institūcijas. Ir maz informācijas par katras konkrēto ieguldījumu, un pieejamā informācija parasti attiecas tikai uz daļu no šī procesa vai īpašām aktīvajām vielām.

Gan cilvēka, gan veterinārās zāles var nonākt vidē ražošanas stadijā, piemēram, ar noplūdēm vai ražošanas atkritumiem. Izmantotās cilvēkiem paredzētās zāles nonāk notekūdeņu sistēmā gan neizmainītā veidā, gan kā bioloģiski aktīvu un neaktīvu metabolītu maisījums. Pēc

tam FAV var nonākt virszemes ūdeņos vai nonākt sauszemes sistēmās caur notekūdeņiem un/vai dūņām, ja tie tiek izmantoti apūdeņošanai vai kā mēslošanas līdzeklis lauksaimniecības zemē (Kinney et al, 2006). Veterinārie medikamenti tiek izdalīti arī neizmainītā veidā, vai kā metabolīti vidē vai nu tieši no akvakultūras izmantošanas un ganību dzīvnieku ārstēšanas, vai netieši, izmantojot kūtsmēslus un vircas no lopkopības iekārtām (Boxall et al. 2004). Neizmantoto zāļu iznīcināšana var būt arī farmaceitisko savienojumu emisijas avoti vidē (Fick et al. 2009).

Notekūdeņu un dzeramā ūdens attīrīšanas efektivitāte no FAV ir atkarīga no to fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām. Tradicionālās notekūdeņu attīrīšanas tehnoloģijas nav izstrādātas, lai efektīvi attīrītu notekūdeņus no FAV. NAI ir paredzētas patogēnu, suspendētu vielu, kā arī organisko un neorganisko vielu atdalīšanai, nevis, lai atdalītu ķīmiskās vielas, kuru koncentrācija parasti ir $\mu\text{g/L}$ diapazonā vai mazākas (Melvin and Leusch 2016).

Notekūdeņu attīrīšanas efektivitāte variē no mazāk nekā 20% līdz vairāk nekā 90%. Attīrīšanu ietekmējošie faktori ietver dūņu vecumu, aktivēto dūņu tvertnes temperatūru un hidraulisko aiztures laiku. Salīdzinoši, attīstītāki notekūdeņu attīrīšanas procesi, piemēram, apstrāde ar aktīvo ogli, ozonācija, membrānas (piemēram, nanofiltrācija, reversā osmoze) un progresīvas oksidācijas tehnoloģijas var sasniegt augstākus efektivitātes rādītājus attīrīšanai no FAV. Tomēr neviena no pieejamajām dzeramā ūdens apstrādes tehnoloģijām nav īpaši izstrādātas attīrīšanai no FAV (Jayasiri et al. 2013).

FAV var netieši nonākt vidē no atkritumu apstrādes iekārtām (EFPIA, 2012), tostarp atkritumu sadedzināšanas iekārtām, poligoniem vai NAI, jo trūkst atkritumu apstrādes, kas paredzētas FAV. FAV tiek konstatētas vairāku valstu NAI pēc zāļu eliminācijas vai tiešas iznīcināšanas, nolaižot kanalizācijā caur izlietni un tualeti (Boxall et al. 2003) (Holm 1995) (Maurer et al. 2007) (Vieno et al. 2007).

Dažos gadījumos notekūdeņu attīrīšana var likvidēt vai novērst ievērojamu daudzumu FAV atlieku, bet joprojām var būt ievērojamas zāļu koncentrācijas attīrītos notekūdeņos, kas tālāk novadītas virszemes ūdenstilpēs. Notekūdeņu attīrīšanas procesā palikušo zāļu atlieku procentuālais daudzums ir atkarīgs no konkrētās vielas un ieviestajām tehnoloģijām (Igos et al. 2012), kā arī sākotnējās FAV koncentrācijas ietekmē. Bendz et al (2005), pētot FAV sastopamību un likteni vidē, apraksta, ka nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis ibuprofēns, kas notekūdeņos ir sastopams ievērojamā daudzumā, attīrīšanas laikā tā koncentrācija tiek samazināta par 60-96% (Bendz et al. 2005), līdzīgi arī pretsāpju un pretdrudža līdzeklis paracetamols un opiāts kodeīns. Savukārt karbamazepīns biodegradējas mazāk nekā 10-30%, un bēta blokatori ir sastopami attīrītos notekūdeņos (Joss et al. 2005). (Jelic et al. 2011)

salīdzina vairāku zāļu koncentrāciju neattīrītos un attīrītos notekūdeņos, tādējādi novērtējot attīrīšanas efektivitāti.

Dažādām FAV pie vienādas attīrīšanas tehnoloģijas var novērot atšķirīgu attīrīšanas efektivitāti. Tas norāda, ka attīrīšanas efektivitāti ietekmē konkrētā FAV ķīmiskā uzbūve. Piemēram, (Okuda et al. 2008) parādīja, ka dažādu FAV kopējā koncentrācija notekūdeņos bioloģiskās apstrādes laikā tiek samazināta par 80%, bet epilepsijas un dažas garīgās attīstības traucējumu zāļu karbamazepīna un skabicīda (kašķa ārstēšanai) un kā vispārējs pretpurītisks līdzeklis (pret-niezes) krotamions – mazāk par 30%. No otras puses, dažādas attīrīšanas tehnoloģijas ir aptuveni līdzīgas pēc attīrīšanas efektivitātes. Projekta “FP6 Neptune” rezultāti liecina, ka membrānas bioreaktors, biofiltrs un parastās NAI vienādi efektīvi attīra notekūdeņus no vairuma FAV un ar visām minētajām tehnoloģijām panāk tikai daļēju attīrīšanu no šim savienojumiem. Tas arī parāda, ka attīrīšana, kas ietver sorbciju ar dūņām, labi attīra no dažiem savienojumiem: atsevišķām antibiotikām, piemēram, ciprofloksacīns un nor-floksacīns, kā arī dažiem steroīdu estrogēniem (Loos, 2012) un ka attīrīšana, kas saistīta ar degradāciju, bieži vien ir tikai daļēja. Var novērot arī atšķirīgu attīrīšanas efektivitāti, attīrot notekūdeņus ar dažādām tehnoloģijām no vienādu FAV maisījuma. FAV kopējā koncentrācija notekūdeņos, kas attīrīti ar parastajām aktīvajām dūņām, bija 1,5 reizes lielāka nekā notekūdeņos, kas attīrīti ar slāpekļa un fosfora aizvākšanu (Okuda et al. 2008).

FAV kopējā koncentrācija notekūdeņos, kas attīrīti ar ozonēšanu pēc aktīvo dūņu procesa, tika samazināta līdz mazāk nekā 20% no sākotnējā daudzuma. Ozonēšana, kam seko apstrāde ar bioloģisko aktivēto ogli, var efektīvi samazināt visas atlikušās zāles zem to kvantitatīvās noteikšanas robežas. Dezinfekcijai ar ozonu var būt papildu priekšrocība, ja notekūdeņi jāattīra no FAV un personīgās higiēnas līdzekļiem un citiem mikropiesārņotājiem (Miege et al. 2009).

Metodes, ko parasti izmanto notekūdeņu attīrīšanai – reversā osmoze un nanofiltrācija nespēj atfiltrēt mazmolekulšras FAV. Un ne visi savienojumi padodas bioloģiskajai degradācijai. Risks, ko šie savienojumi rada cilvēku veselībai un videi, joprojām lielā mērā nav dokumentēts. Taču regulatori Eiropā vēlas tos novērst, lai novērstu jebkādas iespējamās ilgtermiņa nelabvēlīgās sekas (Reemtsma et al. 2006).

1.2.Ar medikamentiem saistītā zāļu utilizēšanas likumdošana

Saskaņā ar ministru kabineta (MK) 19.04.2011. noteikumiem Nr. 302 «Noteikumi par atkritumu klasifikatoru un īpašībām, kuras padara atkritumus bīstamus» kā bīstamie atkritumi tiek klasificēti šādi citotoksiski un citostatiski medikamenti:

atkritumi, kuri rodas cilvēku dzemdību, slimību diagnostikas, ārstēšanas vai profilakses procesā: citotoksiski un citostatiski medikamenti (klase 180108);

atkritumi, kuri rodas dzīvnieku dzemdību, slimību diagnostikas, ārstēšanas vai profilakses procesā, kā arī eksperimentos, kuros tiek izmantoti dzīvnieki: citotoksiski un citostatiski medikamenti (klase 180207);

atsevišķi savāktie atkritumu veidi (izņemot grupu «Iepakojums»): citotoksiski un citostatiski medikamenti (klase 200131).

Citi medikamenti netiek klasificēti kā bīstamie atkritumi:

- klase 180109 – cilvēku ārstniecības medikamenti, kuri neatbilst klasei 180108;
- klase 180208 – veterinārās ārstniecības medikamenti, kuri neatbilst klasei 180207;
- klase 200132 – atsevišķi savāktie medikamenti, kuri neatbilst 200131 klasei.

Atkritumu apsaimniekošanas likuma 16. pants nosaka, ka sadzīves atkritumu sākotnējais radītājs vai valdītājs sedz visas izmaksas, kas saistītas ar tā radīto sadzīves atkritumu, tai skaitā sadzīvē radušos bīstamo atkritumu, apsaimniekošanu. 8. pants nosaka, ka pašvaldība savā administratīvajā teritorijā atbilstoši pašvaldības saistošajiem noteikumiem par sadzīves atkritumu apsaimniekošanu, ievērojot atkritumu apsaimniekošanas valsts plānu un reģionālos plānus, organizē sadzīves atkritumu, tai skaitā, sadzīvē radušos bīstamo atkritumu apsaimniekošanu.

Attiecībā uz cilvēku medicīniskajiem produktiem regulējums Latvijā klasificē nekvalitatīvās zāles kā bīstamus atkritumus ārstniecības iestādēs, kā arī attiecībā uz cilvēku medicīnisko produktu izplatītājiem:

- MK 27.03.2007. noteikumi Nr. 220 «Zāļu iegādes, uzglabāšanas, izlietošanas, uzskaites un iznīcināšanas kārtība ārstniecības iestādēs un sociālās aprūpes institūcijās»;
 - - Saskaņā ar 6. nodaļu, 61. punktu «Nekvalitatīvās zāles, kas netiek nodotas atpakaļ piegādātājam, kā arī no pacientiem atpakaļ saņemtās neizlietotās narkotiskās vielas un zāles un zāles iznīcina ar ārstniecības iestādes vai sociālās aprūpes institūcijas vadītāja rīkojumu izveidotas komisijas klātbūtnē saskaņā ar normatīvo aktu prasībām par atkritumu apsaimniekošanu vai slēdz līgumu par atkritumu apsaimniekošanu ar personu, kura apsaimnieko bīstamos atkritumus un ir saņēmusi atbilstošu atļauju.»
- MK 26.06.2007. noteikumi Nr. 416 «Zāļu izplatīšanas un kvalitātes kontroles kārtība»
 - - Saskaņā ar bīstamo atkritumu apriti reglamentējošajiem normatīvajiem aktiem tiek savākti un iznīcināti neizlietotie zāļu dāvinājumi, medikamenti no aptiekām,

kas nav piemēroti izplatīšanai (piesārņotas zāles, zāles ar bojātu iepakojuma aizvākojumu (zīmogu) vai bojātu iepakojumu).

- MK 22.05.2012. noteikumi Nr. 353 «Ārstniecības iestādēs radušos atkritumu apsaimniekošanas prasības»
 - - Nosaka, ka bīstamie atkritumi ir nekvalitatīvas vai nederīgas zāles, kuras netiek atdotas atpakaļ piegādātājiem, kā arī citotoksisku un citostatisku medikamentu atkritumi.

Attiecībā uz veterinārajiem medikamentiem, likumdošanā nav specifisku prasību attiecībā uz mazajām dzīvnieku novietnēm un mājdzīvnieku īpašniekiem attiecībā uz nederīgajiem medikamentiem. Zāles no veterinārmedicīniskās prakses iestādēm likumdošanā tiek reglamentētas kā bīstamie atkritumi, bet no lielajām produktīvo dzīvnieku novietnēm – kā vispārīgie atkritumi:

- MK 10.09.2013. noteikumi Nr. 768 «Prasības veterinārmedicīniskās prakses iestādēm un veterinārmedicīniskā pakalpojuma sniedzējiem, to reģistrācijas un reģistrācijas anulēšanas kārtība» - 9.2. punkts nosaka, ka Veterinārmedicīniskās prakses iestāde veterinārmedicīniskos atkritumus savāc un iznīcina saskaņā ar normatīvajiem aktiem par bīstamo atkritumu apsaimniekošanu;
- MK 31.05.2016. noteikumi Nr. 326 «Veterināro zāļu izplatīšanas un kontroles noteikumi» - nosaka, ka lielās produktīvās dzīvnieku novietņu īpašnieki nodrošina nekvalitatīvo veterināro zāļu un izlietotā veterināro zāļu primārā iepakojuma iznīcināšanu atbilstoši normatīvajiem aktiem par atkritumu apsaimniekošanu.
- MK 15.12.2009. noteikumi Nr. 1456 «Kārtība, kādā persona, kas nodarbojas ar veterinārmedicīnisko praksi, veic darbības ar narkotiskajām un psihotropajām zālēm» - 32. punkts nosaka, ka «nekvalitatīvas narkotiskās un psihotropās zāles un izlietoto zāļu primāro iepakojumu persona iznīcina vai nodod iznīcināšanai atbilstoši normatīvajiem aktiem par atkritumu apsaimniekošanu».
- MK 05.04.2011. noteikumi Nr. 258 «Kārtība, kādā veterinārmedicīniskās aprūpes iestāde un praktizējošs veterinārārsts iegādājas, uzglabā, uzskaita un izlieto zāles» - 10. punkts nosaka, ka «nekvalitatīvās vai nederīgās zāles un izlietoto zāļu primāro iepakojumu veterinārmedicīniskās aprūpes iestāde un praktizējošs veterinārārsts nodod iznīcināšanai atbilstoši atkritumu apsaimniekošanu reglamentējošo normatīvo aktu prasībām».

1.3. Medikamentu ekotoksikoloģiskas īpašības un vides riski

Latvijas Republikas oficiālajā Zāļu reģistrā ir vairāk nekā 6500 zāļu. Zāļu valsts aģentūra pirms katru jaunu zāļu reģistrācijas veic dažādas pārbaudes un ekspertīzes, tostarp, atbilstoši Ministru kabineta noteikumiem „Zāļu reģistrēšanas kārtība” pārliecinās, vai ir sniegts novērtējums par zāļu iespējamu risku videi. Saskaņā ar Eiropas Komisijas vadlīnijām zāļu aprakstā ir jāiekļauj vides riska novērtējums un attiecīgi šī informācija ir jānorāda arī zāļu marķējumā un zāļu lietošanas instrukcijā. Zāļu aprakstos un lietošanas instrukcijās norādītā informācija, tās aktualitāte un atbilstība ES un nacionālajiem normatīvajiem aktiem, ir zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieku atbildība. Zāļu lietošanas instrukcijas 5. punktā iekļauj standartfrāzi: „Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi” (ZVA, 2014).

Labas kvalitātes ūdens Eiropā (ES ūdens direktīva) ir izveidojusi sarakstu vielām, kas rada ievērojamu risku videi, tajā ietilpst nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis diklofenaks, hormoni etinilestradiols, estradiols un estrons un makrolīdu grupas antibiotikas (eritromicīns, klaritromicīns, azitromicīns). 2015. gada septembrī Zviedrijas valsts veselības institūcijas papildina sarakstu ar 17 FAV, no kurām divas ir kardiovaskulārie medikamenti – losartāns (pamatojums: bieža lietošana) metoprolols (pamatojums: bieža lietošana un ir konstatēts dzeramajā ūdenī, virszemes ūdenī un dūņās) (HELCOM, 2017).

Ekotoksikoloģija ir zinātnes nozare, kas pēta piesārņojuma iedarbību uz vidi – izmaiņas populācijas, sabiedrības vai ekosistēmas līmenī (Segner et al. 2011). Ņemot vērā ķīmisko savienojumu izkliedi vidē, kā arī vielas ķīmiskās īpašības iespējams izvērtēt potenciālo vides risku jaunām un esošām ķīmiskām vielām vidē.

Ekotoksikoloģiskos riskus aprakstīšanai izmanto dažādus biotestus un parametrus, atšķirīgiem iedarbības ceļiem un koncentrācijām, zāļu īpašības (darbības mehānisms un liktenis vidē), publiski pieejamo datu trūkums par aktīvo vielu, pat ja zāles ir bijušas tirgū vairākus gadus (Carlsson et al. 2006) (Crane 2000) (Stuer-Lauridsen et al. 2000), jo laižot zāles apgozībā nav bijis nepieciešams vides riska novērtējums. Šie pretrunīgie secinājumi atspoguļo jautājuma sarežģītību.

Viens no ievērojamākajiem FAV ekotoksikoloģiskās ietekmes gadījumiem ir grifu populācijas samazināšanās Indijā. Barojoties ar liellopu liemeņiem, kas tikuši ārstēti ar nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli diklofenaku, grifi mira nieru mazspējas dēļ (Oaks et al. 2004). Tomēr jāatzīmē, ka šis ir specifisks gadījums, kas nav raksturīgs Eiropā. Realistiskāki piemēri par zāļu ekotoksikoloģisko ietekmi ir: kontracepcijas līdzeklis etinilestradiols, kas samazina tā

ietekmēto zivju sugu vairošanos (Nash et al. 2004) (Jobling and Tyler 2003) (Bjerregaard et al. 2008); antimikotiskais līdzeklis klotrimazols ietekmē aļģes pikomolārās koncentrācijās: 50 pmol/L izraisa no koncentrācijas atkarīgu pie C14alfa-metilētu sterīnu prekursoru uzkrāšanos un aļģēm-specifisko C14-desmetilsterolu koncentrācijas samazināšanos. Desmetil- nozīmē, ka metilgrupa ir atšķelta. Demetilēšana ir svarīgs solis steroīdu sintēzē, kas nodrošina pareizu šūnas membrānas caurlaidību. Tas norāda, ka klotrimazols pat niecīgā koncentrācijā inhibē aļģu 14 alfa-demetilāzi. Klotrimazols koncentrācijā 500 pmol/L samazina kopējo sterīnu saturu līdz 64% no kontroles līmeņa (Porsbring et al. 2009); dažādu antibiotiku – streptomīna, hloramfenikola, fuzidīnskābes, rifampicīna un hlortetraciklīnu – kaitīgā ietekme uz saldūdens baktērijām (Brosche and Backhaus 2010); anksiolītiķa oksazepāma ietekme uz Eiropas asariem koncentrācijā 1,8 mikrogrami/L izraisa palielinātu aktivitāti, samazinātu sabiedriskumu un intensīvāku barošanos (Brodin et al. 2013).

Lienert (2007) izvērtēja 42 farmaceitiskos preparātus no 22 terapeitiskām grupām, ieskaitot metabobolītus (Lienert et al. 2007a). Vidēji 50% no zālēm tika metabolizēti, un 70% izdalījās ar urīnu (variē starp zālēm). Metabolisma rezultātā vairumam vielu tika mazināts potenciālais toksiskums, ar retiem izņēmumiem, kā digoksīns, citaloprams, metotreksāts, sotalols, kuriem toksiskums pat palielinās. Modelētais riska koeficients bija zem 1. Tomēr ibuprofēna un tā metabolītu savienojumam ir iespējams ekotoksikoloģiskais risks, kā arī acetilsalicilskābei, bezafibrātam, karbamazepīnam, diklofenakam, fenofibrātam un paracetamolam. Zāļu lipofilitāte un pārdošanas apjomi nebija pietiekami, lai novērtētu zāļu ekotoksikoloģisko risku. Novērtētie riska koeficienti urīnā un izkārnījumos bija vienādi, un variē starp savienojumiem. Modeļa zinātnisko ierobežojumu un ierobežotās literatūras datu dēļ rezultāti ir nedaudz neskaidri bet tas ļauj atlasīt zāles ar ekotoksikoloģisko risku (Lienert et al. 2007b).

Vairākos ekotoksikoloģiskos pētījumos, piemēram, pētījumā, ko veica Veselības un patērētāju izpildaģentūta (*Executive Agency for Health and Consumers*, Luksemburgā), tika secināts, ka pētāmo vielu ekotoksiska iedarbība ir sagaidāma pie koncentrācijām, kas ir augstākas nekā vidē. Tādējādi pašreizējais risks videi ir neliels vai nenozīmīgs (Mudgal et al, 2013).

Zviedrijas Vides pētījumu institūta pētījumā ir salīdzinātas FAV koncentrācijas, kas noteiktas Zviedrijas virszemes ūdeņos, ar koncentrācijām, kas paredzams, ka izraisīs farmakoloģisku efektu zivīs. Piecos paraugos konstatētā FAV koncentrācija izraisīs farmakoloģisku efektu zivīs (Fick et al, 2011).

Lai gan FAV klātbūtne ne vienmēr ir saistīta ar kaitējumu videi vai cilvēka veselībai, lielas bažas izraisa antimikrobiālā rezistence un hroniska ietekme uz bioloģisko daudzveidību, tostarp endokrīnās sistēmas darbību traucējoša ietekme zivīs (Lavado et al. 2004); (Liney et al. 2005) (Soffker and Tyler 2012); (Comber et al. 2018). β -bloķatori regulē adrenerģisko sistēmu, kura zivīm piedalās arī melanoforu regulācijā (Owen et al. 2007).

Farmācijas industrija pēta, cik daudz un kādos ceļos FAV no patērētāja nonāk virszemes ūdeņos. Viens no pētnieku identificētajiem ceļiem ir neizmantoto FAV iznīcināšana, kuras patērētāji izmet mājstāvēšanas atkritumos un pēc tam apglabā sadzīves atkritumu poligonos. Šajā pētījumā ir salīdzināts, cik daudz FAV nonāk virszemes ūdeņos, ja tos apglabā atkritumu poligonā, vai, ja pacienti izlieto vai neizmantotas noskalo kanalizācijā. Tika aprēķinātas 24 FAV noplūdes virszemes ūdeņos no poligona izskalojumiem trīs gadījumos: ja tiek izmestas poligonā 5%, 10% un 15% no kopējā pārdotā FAV daudzuma gadā. Aprēķinātās FAV noplūdes no poligona uz virszemes ūdeņiem pēc izskalojuma attīrīšanas tika salīdzinātas ar katras FAV daudzumu, ko izdala virszemes ūdeņos NAI, kur FAV nonāk pēc to izlietošanas un ekskrēcijas. Šajā pētījumā norādīts, ka neizmantoto medikamentu iznīcināšana sadzīves atkritumu poligonos efektīvi novērš neizmantoto FAV ievadīšanu virszemes ūdeņos – vairāk nekā 99,9% FAV, kas apglabāti poligonā, tur ilgstoši glabājas (Tischler et al. 2013).

Vides riska novērtējums ir vērsts uz ekosistēmu aizsardzību. Prognozējošā riska novērtējuma mērķis ir novērtēt nākotnes riskus, ko radīs ķīmisko vielu noplūde vidē. Vides riska novērtējumam ir trīs galvenās funkcijas: (I) tas ļauj identificēt apdraudētos vides elementus un organismus konkrētu vielu ietekmē; (II) tas ir pamats riska pārvaldīšanas lēmumu pieņemšanai, kas novērš vides resursu samazināšanu; un (III) uzliek ierobežojumus vai aizliegumus noteiktām vielām, tostarp gan jaunām, gan esošām ķīmiskām vielām (Amiard and Amiard-Triquet 2015).

Bergmann et al. (2011) aprēķināja FAV riska koeficientu ūdens vidē (Santos et al.) – attiecību: mērītā vides koncentrācija/paredzamā koncentrācija bez iedarbības (*measured environmental concentration/predicted no effect concentration*, MEC_{max}/PNEC). Riska koeficients svārstās no gandrīz 10 000 etinilestradiolam līdz mazāk nekā 0,00001 pretvēža zālēm – ciklofosfamīdam, t.i., tā vērtības svārstības pārsniedz 10^9 (Mudgal et al, 2013).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. Materiāli

Vielas. Darba ietvaros vides riska izvērtējums tika veikts tām kardiovaskulārajām FAV, kas Baltijas jūras reģionā tiek patērētas relatīvi lielos apjomos. FAV patēriņš tika balstīts uz pārdošanas apjomu. Vielu patēriņa (pārdošanas) apjoma izvērtēšana tika veikta projekta CWPharma (“Clear waters from pharmaceuticals” RO55) (CWPharma, 2018) ietvaros. Kardiovaskulārās FAV, kas Baltijas jūras reģionā tiek patērētas visvairāk apkopotas 2.1. tabulā.

2.1. tabula

Pētījumā iekļautās kardiovaskulārās FAV

Viela	CAS numurs
Amlodipīns	88150-42-9
Atenolols	29122-68-7
Atorvastatīns	110862-48-1
Bezafibrāts	41859-67-0
Bisoprolols	66722-44-9
Kandesartāns	139481-59-7
Enalaprils	75847-73-3
Eprosartāns	133040-01-4
Gemfibrozils	25812-30-0
Hidrohlortiazīds	58-93-5
Irbesartāns	138402-11-6
Losartāns	114798-26-4
Metoprolols	51384-51-1
Nebivolols	118457-14-0
Ramiprils	87333-19-5
Simvastatīns	79902-63-9
Sotalols	3930-20-9
Telmisartāns	144701-48-4
Valsartāns	137862-53-4

Paraugu ievākšana. Lai novērtētu kardiovaskulāro FAV vides riskus, tika ievākti ūdens virskārtas un notekūdens paraugi, kuros noteiktas kardiovaskulāro FAV koncentrācijas.

Virszemes ūdens paraugi tika ņemti četros punktos pirms NAI un pēc NAI – Pupla pirms/pēc NAI rudenī (R) vai pavasarī (P), Driksa pirms/pēc NAI R vai P, Mūsa pierobežā (R vai P), Mēmele pierobežā R vai P (kopā iegūti 12 paraugi).

Notekūdeņu paraugus ievāca trijos punktos – NAI 1 R un P, NAI 2 R un P, NAI 3 R un P (kopā iegūti 6 paraugi).

Paraugus 2017.gada rudenī un 2018. gada pavasarī ievāca Latvijas Vides, ģeoloģijas un meteoroloģijas centrs (LVGMC).

Kardiovaskulāro FAV analīzes veiktas Somu Vides institūtā (Finnish Environment Institute, SYKE), izmantojot augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju.

2.2. Metode

FAV riska koeficienta (RQ) ūdens vidē aprēķināšana.

FAV riska koeficienta (RQ) ūdens vidē aprēķināšanai ir nepieciešams noteikt vairākus FAV toksiskuma rādītājus – kāda FAV koncentrācija ir nekaitīga, pie kādas koncentrācijas parādās kaitīgums, pie kādas – mirst puse populācijas un pie kādas – mirst visa populācija.

PEC (*predicted environmental concentration*) ir paredzamā FAV koncentrācija vidē, ko nosaka teorētiski pēc iedzīvotāju skaita, patēriņa, ņemot vērā sākotnējo FAV koncentrāciju, izplatību, noārdīšanos un attīrīšanos (dabisku vai piespiedu) (Amiard and Amiard-Triquet 2015). PEC izmanto, ja nav veikti reāli mērījumi. Ja FAV koncentrācija vidē tiek mērīta, iegūst MEC.

MEC (*measured environmental concentration*) ir izmērītā FAV koncentrācija vidē. Maģistra darbā PEC vietā tika izmantota MEC_{max} – maksimālā izmērītā FAV koncentrācija vidē (ng/L), jo, kā minēts iepriekš, FAV koncentrācijas bija mērītas 12 virszemes ūdeņu un 6 notekūdeņu paraugos.

PNEC (*predicted no effect concentration*) ir paredzamā FAV koncentrācija vidē, pie kuras nav novērojama kaitīga ietekme (Amiard and Amiard-Triquet 2015).

Vides riska novērtējumā PNEC tiek salīdzināta ar PEC (vai MEC), lai noteiktu, vai vielas risks ir pieņemams, vai nē. Ja attiecība $PEC/PNEC < 1$, risks ir pieņemams – FAV neradīs risku videi (Chemsafetypro, a).

PNEC aprēķina, dalot toksikoloģisko devas aprakstošo lielumu ar novērtēšanas faktoru (*assessment factor*, AF). PNEC noteikšanai visbiežāk izmantotie devas aprakstošie lielumi ir mirstība (LC50), augšana (ECx vai NOEC) un vairošanās (ECx vai NOEC) (Chemsafetypro, a).

LC50 (vidējā letālā koncentrācija) un EC50 (vidējā efektīvā koncentrācija) ir koncentrācijas, pie kurām novēro 50% mirstību vai funkcijas inhibēšanu, piemēram, augšanas

vai augšanas ātruma. Tās parasti iegūst no īstermiņa jeb akūtiem ekotoksikoloģijas pētījumiem Attiecības LD50/LC50 zemāka vērtība norāda uz lielāku akūto toksicitāti (Chemsafetypro, a). LD50 ir koncentrācija, kurā puse testa organismu mirst.

NOEC (*no observed effect concentration*) ir FAV koncentrācija bez novērojamas ietekmes, tā ir augstākā FAV koncentrācija, pie kuras nav novērota ietekme, precīzāk, nav statistiski nozīmīga atšķirība eksperimenta grupā, salīdzinot ar kontroles grupu. To parasti iegūst no ilgtermiņa jeb hroniskiem ekotoksikoloģijas pētījumiem. Dažos pētījumos var iegūt tikai LOEC – zemākā novērotā efekta koncentrācija (*lowest observed effect concentration*), tādā gadījumā NOEC var aprēķināt kā LOEC/2 (Chemsafetypro, b).

ECx (*effective concentration x*) ir efektīvā koncentrācija, tā var būt EC10 vai EC50 – atkarībā no tā, uz cik % organismu (10% vai 50%) FAV iedarbība tiek novērota vai statistiski konstatēta, salīdzinot ar kontroles grupu. To parasti iegūst no ilgtermiņa ekotoksicitātes pētījumiem. ECx darbā netika izmantota (Chemsafetypro, b).

Devas aprakstošo lielumu mērvienības ir mg/L vai mg/kg (Amiard and Amiard-Triquet 2015).

Devas aprakstošie lielumi LC50, EC50 un NOEC tiek meklēti literatūras avotos. Izmanto viszemākās atrastās LC50, EC50 un NOEC vērtības. Visjutīgāko testa organismu rezultāti tiek pārveidoti no mg/L uz ng/L, jo darbā izmantotās mērītās maksimālās FAV koncentrācijas vidē – MEC_{max} ir iztektas ng/L.

AF (*assessment factor*) ir novērtēšanas faktors. Tas ir būtisks FAV bīstamības novērtēšanā, to izmanto, lai novērtētu toksikoloģisko informāciju un mazinātu eksperimentu rezultātu atšķirības starp laboratorijām, testa organismu sugām, un starp testa organismiem un cilvēku vidi (Amiard and Amiard-Triquet 2015).

AF noteikšana. Tiek izvēlēti saldūdens organismu devas raksturojošie lielumi (EC50 un LD50) un, ja ir minēts, testa ilgums. Ņemot vērā iegūto informāciju, nosaka AF (2.2. tabula). Jo devas raksturojošie lielumi ir neprecīzāki (īstermiņa pētījumā iegūti, mazs testa organisma sugu skaits), jo AF ir lielāks, piemēram, 1000, un otrādi – ja izmantoti ilgtermiņa pētījumi ar lielu testa organismu sugu skaitu, AF ir mazāks, piemēram, 1.

2.2. tabula

AF noteikšana saldūdens organismiem (Amiard and Amiard-Triquet 2015)

Pieejamie dati	AF
Vismaz viena īstermiņa LC50/EC50 noteikšana katram no trim trofiskajiem līmeņiem (zivis, dafnijas un aļģes).	1000
Viena ilgtermiņa NOEC noteikšana (zivis vai dafnijas).	500

Divas ilgtermiņa NOEC noteikšanas sugām, kas pārstāv divus trofiskos līmeņus (zivis un/vai dafnijas un/vai aļģes).	50
Vairāk kā divas ilgtermiņa NOEC noteikšanas vismaz trim sugām, kas pārstāv trīs trofiskos līmeņus (zivis, dafnijas un aļģes).	10
Sugu jutīguma noteikšanas izplatīšanās metode.	1–5
Lauka dati vai ekosistēmu modeļi.	Katrā gadījumā nosaka atsevišķi

PNEC aprēķina, izmantojot AF, to nosaka gan Eiropas Medikamentu izvērtēšanas aģentūras vadlīnijas, gan Eiropas tehniskās vadlīnijas. Tikai Eiropas Medikamentu izvērtēšanas aģentūras vadlīnijas, atšķirībā no Eiropas tehniskās vadlīnijas, prasa ilgtermiņa toksicitātes datu izmantošanu un ilgtermiņa NOEC noteikšanu katram no trim trofiskajiem līmeņiem (zivis, dafnijas un aļģes), piemērojot AF no 10 līdz zemākajai vērtībai (Besse et al. 2008).

PNEC aprēķins – zemāko LC50 vai NOEC lielumu dala ar AF: **$PNEC = LC50/AF$** vai **$PNEC = NOEC/AF$** (Amiard and Amiard-Triquet 2015).

RQ – FAV riska koeficients (*environmental risk quotient*) rāda, vai FAV ietekme uz vidi ir pieņemama vai kaitīga. RQ ūdens vidē aprēķina pēc formulas: **$RQ = PEC/PNEC$** (paredzamā FAV koncentrāciju vidē/paredzamā FAV koncentrācija vidē, pie kuras nav novērojama kaitīga ietekme).

Maģistra darbā PEC vietā izmanto MEC_{MAX} – maksimālo izmērīto FAV koncentrāciju vidē (ng/L), tātad **$RQ = MEC/PNEC$** .

Ja $RQ < 1$ – ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms! Precīzāk: zems risks ($RQ < 0,1$); vidējs risks ($0,1 \leq RQ < 1,0$); augsts risks ($RQ \geq 1,0$) (Amiard and Amiard-Triquet 2015).

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Ūdens paraugos tika mērīta 19 kardiovaskulāro FAV koncentrācija. Vismaz vienā paraugā noteikšanas robežu pārsniedza 13 FAV: atorvastatīns, bisoprolols, kandesartāns, gemfibrozils, hidrohlortiazīds, irbesartāns, losartāns, metoprolols, nebivolols, ramiprils, sotalols, telmisartāns, valsartāns.

3.1. FAV koncentrācija virszemes ūdeņos un notekūdeņos

Virszemes ūdeņos mērītas 18 kardiovaskulāro medikamentu koncentrācijas. Pieci medikamenti, kuru FAV koncentrācijas bija zem noteikšanas robežas, ir amlodipīns, atenolols, bezafibrāts, enalaprils un eprosartāns (3.1. tabula).

3.1. tabula

FAV zem noteikšanas robežas virszemes ūdeņos

Medikaments	Amlodipīns	Atenolols	Bezafibrāts	Enalaprils	Eprosartāns
Koncentrācija (ng/l)	< 7,74	< 12,13	< 0,83	< 2,80	< 0,22

Notekūdeņos mērītas 18 kardiovaskulāro medikamentu koncentrācijas. Vienpadsmit medikamenti, kuru FAV koncentrācijas bija zem noteikšanas robežas, ir amlodipīns, atenolols, bezafibrāts, kandesartāns, enalaprils, eprosartāns, gemfibrozils, irbesartāns, losartāns, nebivolols un simvastatīns (3.2. tabula).

3.2. tabula

FAV zem noteikšanas robežas notekūdeņos

Medikaments	Amlodipīns	Atenolols	Bezafibrāts	Kandesartāns
Koncentrācija (ng/L)	< 113	< 106	< 13	< 11
Medikaments	Enalaprils	Eprosartāns	Gemfibrozils	Irbesartāns
Koncentrācija (ng/L)	< 83	< 5,2	< 100	< 70
Medikaments	Losartāns	Nebivolols	Simvastatīns	
Koncentrācija (ng/L)	< 254	< 16	< 1,5	

Tām FAV, kas pārsniedz noteikšanas robežu, tiks aprēķināts MEC un noteikti devu aprakstošie lielumi.

FAV devu aprakstošie lielumi literatūras avotos

Nr. p.k.	FAV	Taksons	Devu aprakstošais lielums	Beigu punkts; iedarbības līmeņa rādītājs Endpoint value	mērvienība	Testa ilgums	AF	Literatūras avots
1.	Atorvastatīns	vēžveidīgie	NOEC	>2,7	mg/kg	10 d	500,00	(Gilroy et al. 2012)
		vēžveidīgie	LC50	1500000	ng/L	10 d		(Dussault et al. 2008)
		vēžveidīgie	EC50	2,40	mg/L	10 d		(Dussault et al. 2008)
2.	Bisoprolols	zivis	LC50	>100	mg/L	96h	1000,00	(British Pharmacopoeia 2017)
		vēžveidīgie	LC50	>100	mg/L	48h		(Minguez et al. 2014)
		aļģes	EC50	>100	mg/L	72h		(Guo, 2015)
		aļģes	EC50	11500000	ng/L	72h		(Guo, 2015)
3.	Kandesartāns	zivis	LC50	1,454	mg/L	-	1000,00	(Busch et al. 2016)
		zivis	LC50	0,657	mg/L	-		(Busch et al. 2016)
		vēžveidīgie	EC50	0,801	mg/L	-		(Busch et al. 2016)
		vēžveidīgie	EC50	1,308	mg/L	-		(Busch et al. 2016)
		aļģes	EC50	421000	ng/L	-		(Busch et al. 2016)
		aļģes	EC50	1,737	mg/L	-		(Busch et al. 2016)
4.	Gemfibrozils	vēžveidīgie	EC50	0,53	mg/L	7 d	10,00	(Furberg, 2014)
		vēžveidīgie	NOEC	0,078	mg/L	7 d		(Furberg, 2014)
		vēžveidīgie	EC50	100	mg/L	48 h		(Furberg, 2014)
		vēžveidīgie	EC50	74,3	mg/L	24 h		(Furberg, 2014)
		vēžveidīgie	LC50	10,4	mg/L	48 h		(Furberg, 2014)
		aļģes	EC50	15,19	mg/L	72 h		(Furberg, 2014)
		aļģes	NOEC	3,125	mg/L	72 h		(Furberg, 2014)
		vēžveidīgie	LC50	161,05	mg/L	24 h		(Furberg, 2014)
		zivis	NOEC	380	ng/L	-		(Furberg, 2014)

FAV devu aprakstošie lielumi literatūras avotos

Nr. p.k.	FAV	Taksons	Devu aprakstošais lielums	Beigu punkts; iedarbības līmeņa rādītājs Endpoint value	mērvienība	Testa ilgums	AF	Literatūras avots
5.	Hidrohlortia zīds	aļģes	NOEC	100,00	mg/L	72 h	10,00	(AstraZeneca, 2017)
		aļģes	EC50	>100	mg/L	72 h		(AstraZeneca, 2017)
		vēžveidīgie	NOEC	100,00	mg/L	21 d		(AstraZeneca, 2017)
		zivis	NOEC	10000000,00	mg/L	30 d		(AstraZeneca, 2017)
6.	Irbesartāns	vēžveidīgie	EC 50	>100	mg/l	48h	1000,00	(Minguez et al. 2016)
		aļģes	EC 50	>100	mg/l	72h		(Minguez et al. 2016)
		vēžveidīgie	EC 50	>100	mg/l	48h		(Minguez et al. 2016)
7.	Losartāns	aļģes	NOEC	143	mg/l	10 dienas	10,00	(Losartan Actavis Teva (Fass))
		aļģes	NOEC	556,00	mg/l	10 dienas		(Losartan Actavis Teva (Fass))
		vēžveidīgie	LC50	331	mg/L	48 h		(Losartan Actavis Teva (Fass))
		vēžveidīgie	NOEC	100,00	mg/L	21 diena		(Losartan Actavis Teva (Fass))
		zivis	LC50	> 1000	mg/L	48 h		(Losartan Actavis Teva (Fass))
		zivis	NOEC	1,00E+07	ng/L	32 d		(Losartan Actavis Teva (Fass))
8.	Metoprolols	vēžveidīgie	LC50	8,80	mg/L	48 h	50,00	(Huggett et al. 2002)
		zivis	LC50	> 101	mg/L	72 h		(van den Brandhof and Montforts 2010)
		zivis	EC50	31,00	mg/L	72 h		(van den Brandhof and Montforts 2010)
		zivis	NOEC	12,60	mg/L	72 h		(van den Brandhof and Montforts 2010)
		vēžveidīgie	EC50	2,59	mg/L	48 h		(Czech et al. 2014)
		vēžveidīgie	EC50	2590000	ng/L	24 h		(Czech et al. 2014)
		vēžveidīgie	EC50	438,00	mg/L	48 h		(Cleuvers 2005)
		vēžveidīgie	LC50	76,20	mg/L	48 h		(Villegas-Navarro et al. 2003)
		vēžveidīgie	EC50	> 100	mg/L	48 h		(Cleuvers 2003)
vēžveidīgie	EC50	200,00	mg/L	48 h	(Hernando et al. 2004)			

FAV devu aprakstošie lielumi, u.c. literatūras avotos

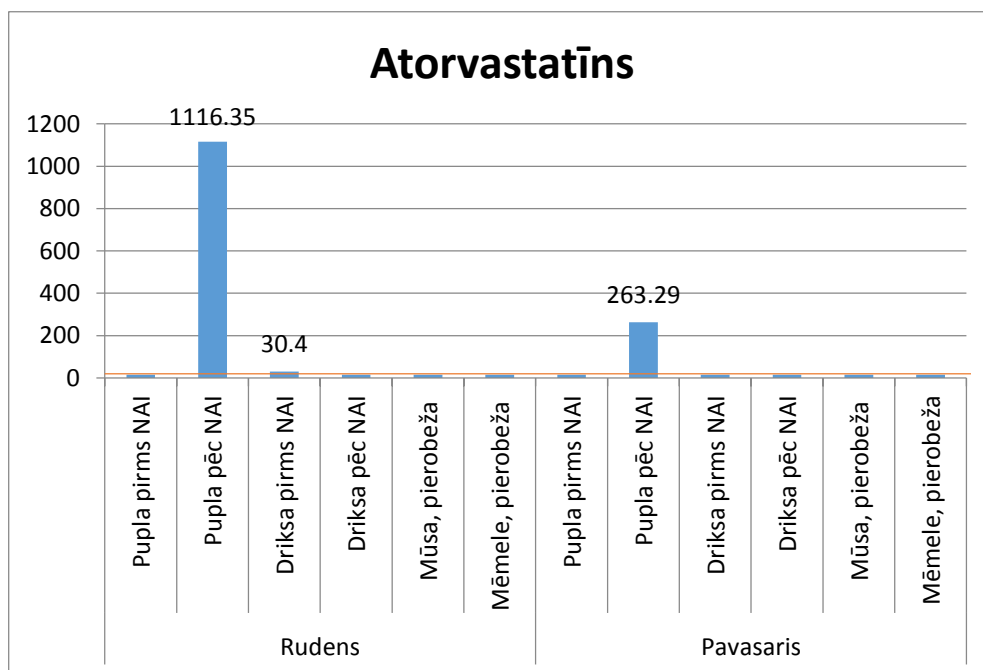
Nr. p.k.	FAV	Taksons	Devu aprakstošais lielums	Beigu punkts; iedarbības līmeņa rādītājs Endpoint value	mērvienība	Testa ilgums	AF	Literatūras avots
8.	Metoprolols	vēžveidīgie	NOEC	6,15	mg/L	9 dienas	50,00	(Dzialowski et al. 2006)
		vēžveidīgie	LC50	63,90	mg/L	48 h		(Huggett et al. 2002)
		aļģes	EC50	7,30	mg/L	3 dienas		(Cleuvers 2003)
		aļģes	EC50	7,90	mg/L	48 h		(Cleuvers 2005)
		aļģes	EC50	40,00	mg/L	24 h		(Escher et al. 2006)
		vēžveidīgie	LC50	> 100	mg/L	48 h		(Huggett et al. 2002)
		zivis	LC50	> 100	mg/L	48 h		(Huggett et al. 2002)
		aļģes	EC50	75,00	mg/L	24 h		(Maszkowska et al. 2014)
		vēžveidīgie	EC50	136,00	mg/L	1 h		(Nalecz-Jawecki and Persoone 2006)
		vēžveidīgie	LC50	77,50	mg/L	24 h	(Nalecz-Jawecki and Persoone 2006)	
9.	Nebivolols	-	-	-	-	-		
10.	Ramiprils	aļģes	EC50	>100	mg/L	72 h	10	(Krka – Fass)
		aļģes	NOEC	100,00	mg/L	72 h		(Krka – Fass)
		vēžveidīgie	lc50	>100	mg/L	21 diena		(Krka – Fass)
		vēžveidīgie	NOEC	100,00	mg/L	21 diena		(Krka – Fass)
		zivis	NOEC	10000000	ng/L	30 dienas		(Krka – Fass)
11.	Sotalols	vēžveidīgie	EC50	> 300	mg/L	48 h	1000,00	(Hernando et al. 2004)
		aļģes	EC50	> 3000	mg/L	24 h		(Escher et al. 2006)
12.	Telmisartāns	aļģes	EC50	9,88	mg/L	72 h	1000,00	(Guo, 2015)
13.	Valsartāns	vēžveidīgie	EC 50	>100	mg/l	48h	1000,00	(Minguez et al. 2016)
		aļģes	EC 50	>100	mg/l	72h		(Minguez et al. 2016)
		vēžveidīgie	EC 50	>100	mg/l	48h		(Minguez et al. 2016)

3.2. Seruma lipīdus modificējošie līdzekļi

Atorvastatīns

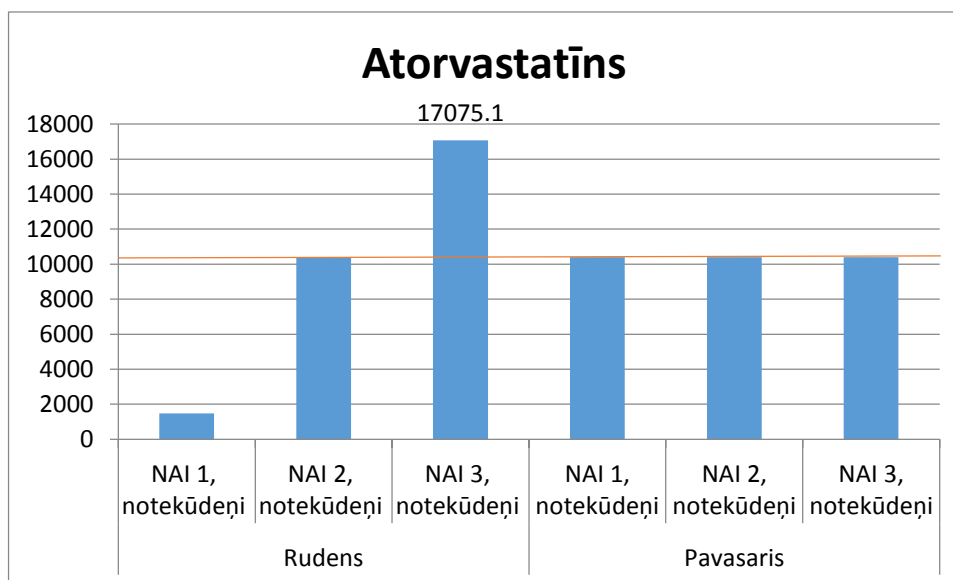
Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem atorvastatīna patēriņš ir palielinājies no 35,43 DID 2013. gadā līdz 47,46 DID 2017. gadā (ZVA, 2017). FAV tiek detektēta gan virszemes ūdeņos, gan notekūdeņos.

Virszemes ūdeņi. Virszemes ūdeņu paraugos atorvastatīna noteikšanas robeža ir 15,29 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu trijos mērījumos – Puplā pēc NAI rudenī un pavasarī, Diksā pirms NAI rudenī. Minimālā koncentrācija 30,4 ng/L. Maksimālā koncentrācija ir 1116,35 ng/L rudenī pēc NAI (3.1. att.).



3.1. att. Atorvastatīna koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Notekūdeņi. Notekūdeņos atorvastatīna minimālā noteikšanas robeža ir 10405 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu vienā paraugā – NAI 3 rudenī. Maksimālā koncentrācija ir 17075,1 ng/L rudenī. Viena koncentrācija, kura bija zem noteikšanas robežas – NAI 1 rudenī 1474,9 ng/L (3.2. att.).



3.2. att. Atorvastatīna koncentrācija NAI notekūdeņos atkarībā no sezonas (ng/L)

Salīdzinot atorvastatīna virszemes ūdeņu un notekūdeņu koncentrācijas, attīrītos notekūdeņu paraugos FAV koncentrācija ir lielāka (Pupla pēc NAI rudenī ir 1116,35 ng/L, salīdzinot ar NAI 3 17075,1 ng/L rudenī). Virszemes ūdeņu un notekūdeņu paraugos augstākas koncentrācijas, kas pārsniedz noteikšanas robežas, ir vairāk paraugos rudenī nekā pavasarī (3.1. un 3.2. att.).

Simvastatīns

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem simvastatīna patēriņš ir samazinājies no 0,62 DID 2013. gadā līdz 0,36 DID 2017. gadā (ZVA, 2017). Simvastatīns netiek noteikts virszemes ūdeņos un tas nepārsniedz noteikšanas robežu notekūdeņos (<15 ng/L).

Lee *et al.* (2009) pētījumā tika noteikta atorvastatīna, rosuvastatīna un tā metabolīta rosuvastatīna laktona koncentrācija notekūdeņu un virszemes ūdeņu paraugos Ontario, Kanādā no 11 NAI. Tika izmantota cietās fāzes ekstrakcija un šķidrums hromatogrāfija-masas spektrometrija. FAV tika noteiktas visos paraugos ar vidējo koncentrāciju atorvastatīnam 166 ng/L (pirms NAI) un 77 ng/L (pēc NAI), rosuvastatīnam 448 ng/L (pirms NAI) un 324 ng/L (pēc NAI), rosuvastatīna metabolītam 158 ng/L (pirms NAI) un 41 ng/L (pēc NAI). Vidējais notekūdeņu attīrīšanās efektivitāte atorvastatīnam 66%, rosuvastatīnam kopā ar tā metabolītu 22%. Pētītie statīni notekūdeņos ir diezgan noturīgi. Pēc 21 un 62 dienu ilgas uzglabāšanas atorvastatīna koncentrācija nedaudz samazinājās, bet kopējā rosuvastatīna koncentrācija nemainījās. Šie trīs savienojumi tika konstatēti arī vairākos virsmas ūdens paraugos ar zemām ng/L koncentrācijām (Lee et al. 2009).

Salīdzinot Lielupes baseinā iegūtos rezultātus ar Lee *et al.* (2009) iegūtajiem rezultātiem, var redzēt, ka Kanādas NAI spēj samazināt FAV koncentrāciju, piemēram, atorvastatīna gadījumā koncentrācija tiek samazināta no 166 ng/L līdz 77 ng/L. No Lielupes paraugiem atorvastatīnam

nespēja noteikt koncentrācijas pirms NAI, tomēr pēc NAI ir krietni lielāka FAV koncentrācija nekā publikācijā (Pupla pēc NAI rudenī 1116,35 ng/L un Pupla pēc NAI pavasarī. 263,29 ng/L) (3.1. att).

Ottmar *et al.* (2012) pētīja atorvastatīna un simvastatīna attīrīšanas efektivitāti parastajā NAI. Biodegradācijas eksperimenti liecina, ka abi statīni labi degradējas sekundārās attīrīšanas fāzes laikā. Iegūtie bioloģiskās noārdīšanās parametri kopā sorbcijas parametriem no literatūras, tika izmantoti, lai modelētu statīna koncentrācijas izmaiņas attīrīšanas procesā parastajā NAI. Modelētie rezultāti labi sakrīta ar mērītajām koncentrācijām vidēja lieluma NAI Amerikas Savienotajās Valstīs. Atorvastatīna un simvastatīna koncentrācija pirms NAI bija 1,56 µg/L (1560 ng/L) un 1,23 µg/L (1230 ng/L). Rezultāti arī liecina, ka 85-90% no katras zāles tiek attīrīti parastajā NAI, un sorbcija veido mazāk nekā 10% no kopējā izvadīšanas. Paredzamās abu minēto statīnu koncentrācijas attīrītos notekūdeņos ir mazākas par iepriekš ziņotajām ekotoksicitātes robežvērtībām abiem statīniem. Kopumā rezultāti liecina, ka statīna aktīvās sastāvdaļas nerada būtisku vides apdraudējumu. Izmērītā un prognozētā atorvastatīna attīrīšanas efektivitāte ir attiecīgi 86% un 84%, bet simvastatīnam abas minētās vērtības sakrīt un ir 93%. Tātad NAI, kas saņem notekūdeņus ar visaugstāko paredzamo statīnu koncentrāciju, attīrīs tos līdz ūdensaugiem (*Lemna gibba*) un vēžveidīgajiem (*Nitocra spinipes*) nekaitīgai koncentrācijai (Ottmar *et al.* 2012).

Amerikas Savienotajās valstīs nomērītā atorvastatīna koncentrācija pirms NAI bija 1560 ng/L (Ottmar *et al.* 2012), kas ir krietni lielāka nekā nomērītā koncentrācija Driksnā pirms NAI rudenī (30,4 ng/L) (3.1. att), bet. NAI 3 notekūdeņu koncentrācija ir 17075,1 ng/L (3.1. att) .

RQ aprēķins

Atorvastatīna AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (vēžveidīgie, LC50 1500000 ng/L (10d)) (3.3. tabula), AF ir 500. Aprēķinātais PNEC ir 3000, nomērītā virszemes ūdeņu koncentrācija (MEC(vū)) ir 1116,35 ng/L, RQ virszemes ūdeņos (RQ(vū)) ir 0,3721, kas nozīmē, ka vielai ir vidējs risks vidē ($0,1 \leq RQ < 1$). Notekūdeņu nomērītā koncentrācija (MEC(nū)) ir 17075,10 ng/L, aprēķinātais RQ notekūdeņiem (RQ(nū)) ir 5,6917 ng/L, kas ir augsts risks ($RQ \geq 1,0$) (3.4. tabula).

3.4. tabula

Seruma lipīdu modificējošo līdzekļu RQ virszemes ūdeņu un notekūdeņu paraugos

	Viela	AF	PNEC, ng/L	MEC(vū), ng/L	RQ(vū)	MEC(nū), ng/L	RQ(nū)
Seruma lipīdu modificējošie līdzekļi	Atorvastatīns	500	3000	1116,35	0,3721	17075,10	5,6917

vū = virszemes ūdeņi; nū = notekūdeņi

Atovastatīna PNEC 9000 ng/L, RQ 0,08 ng/L (Deo and Halden 2013). Pēc Deo datiem, atorvastatīnam ir zems risks vidē (RQ < 0,1), maģistra darbā aprēķinātais risks ir vidēji augsts virszemes ūdeņos un augsts notekūdeņos (3.4. tabula), kas saskan ar citās publikācijās pieejamo informāciju par atorvastatīna RQ (RQ > 1 - ≤10 un RQ >10) (Al-Khazrajy and Boxall 2016).

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

Guo *et al.* (2016) veica riska analīzi, kurā hroniskā eksperimentā ūdens vidē noteica, ka atorvastatīna RQ > 1. Tātad atorvastatīnam ir jāvērs lielāka uzmanība, iespējams vides risks pie koncentrācijām, kas augstākas par PNEC (Guo et al. 2016).

Simvastatīns netika noteikts virszemes ūdeņu vai notekūdeņu paraugos, nevar aprēķināt RQ. Zviedru medicīnas portālā *fass.se* ir pieejama informācija par simvastatīna PEC/PNEC attiecību. Tā PEC ir 0,1 μg/L. Visjutīgākais tests (vēžveidīgie, NOEC 0,002 mg/L (21 d)) izmantots PNEC iegūšanai. AF ir 10.

$PNEC = 0,2 \mu\text{g/L}$ ($2 \mu\text{g/L} / 10$ balstoties uz jutīgāko NOEC vēžveidīgajiem un AF 10).

$PEC/PNEC = 0,1/0,2 = 0.5$. Ja $0,1 < PEC/PNEC \leq 1$ var lietot frāzi "Simvastatīna lietošana rada zemu vides risku" (*fass.se* Simvastatin Krka). To pašu apliecina citā literatūras avotā esošai simvastatīna aļģu EC50 22,8 mg/L (96 h). PEC ir 0,00096 mg/L, PEC/PNEC ir 0.0042 (Guo et al. 2015). $PEC/PNEC < 0,1$, vielai zems risks vidē.

Statīni ir HMG-Co-A reduktāzes inhibitori, šis ferments ir ātrumu ierobežojošais ferments holesterīna biosintēzē. Augos šis enzīms regulē izoprenoīdu biosintēzes mevalonskābes ceļu, un tāpat kā cilvēkiem, statīni inhibē šo enzīmu un visu ceļu. Mevalonskābes ceļš ir arī sarkanāļģēs *Cyanidium caldarum* un zelta aļģēs *Ochromonas danica*, un tas nozīmē, ka statīni potenciāli ir kaitīgi aļģēm (Guo et al. 2015). Simvastatīna ilgtermiņa iedarbība traucē vēžveidīgo vairošanos un attīstību videi nozīmīgā koncentrācijā (Santos et al. 2016). Nesenais riska analīzes pētījums Apvienotajā Karalistē ir parādījis, ka antibiotikām (amoksicilīns, azitromicīns, ciprofloksacīns, klaritromicīns), kā arī atorvastatīnam RQ > 1 (Guo et al. 2016). Atorvastatīns ietekmē *Lemna gibba*, samazinot pigmenta saturu pie EC50 = 0,17 mg/L. Tas arī kavē *Hyalella azteca* augšanu ar LC50 vērtībām 1,30-3,56 mg/L un *Chironomus tentans* – ar LC50 vērtībām 3,94-16,42 mg/L (Al-Khazrajy and Boxall 2016).

Simvastatīns koncentrācijās 5 mg/L un 500 mg/L ir letālas zivs *Danio rerio* embrijiem visās to attīstības stadijās: 32-80 dienas pēc apaugļošanās. Simvastatīns koncentrācijās 2 mg/L un 5 mg/L iztraisa attīstības aizkavēšanos un anomālījas jūras ežu embrijiem (Ribeiro et al. 2015).

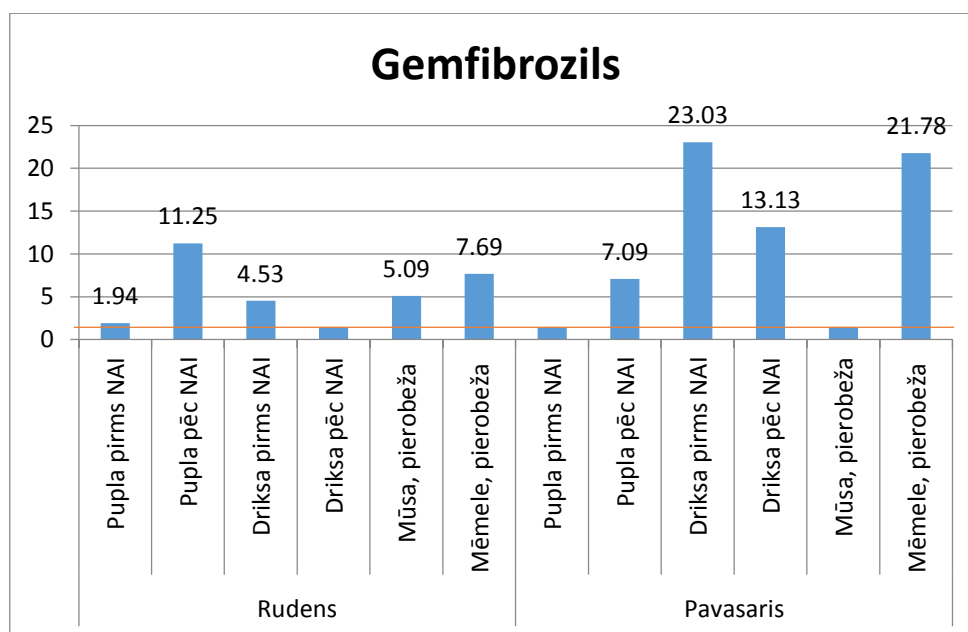
3.3. Fibrāti

Gemfibrozils

ZVA zāļu patēriņa statistikā nav pieejamu datu par gemfibrozilu (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņi. Gemfibrozila minimālā noteikšanas koncentrācija ir 1,48 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu deviņos paraugos – Pupla pirms NAI un pēc NAI rudenī, Driksa pirms NAI rudenī, Mūsa pierobežā rudenī, Mēmele pierobežā rudenī, Pupla pēc NAI pavasarī, Driksa pirms NAI un pēc NAI pavasarī, Mēmele pierobežā pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 23,03 ng/L Puplā pēc NAI pavasarī. Minimālā koncentrācija 1,94 ng/L Puplā pirms NAI rudenī.

Pirms NAI ir zemāka FAV koncentrācija nekā pēc NAI, kas visticamāk liecina, ka NAI nespēj pilnīgi attīrīt ūdeņus no gemfibrozila. Pavasarī ir augstākas gemfibrozila koncentrācijas nekā rudenī (3.3. attēls). **Notekūdeņos** gemfibrozils nepārsniedza noteikšanas robežu (<100 ng/L).



3.3. att. Gemfibrozila koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Bezafibrāts

ZVA zāļu patēriņa statistikā nav pieejamu datu par bezafibrātu (ZVA, 2017).

Nepārsniedz noteikšanas robežu virszemes ūdeņu paraugos (<0,83 ng/L) un notekūdeņu paraugos (<13 ng/L).

Bezafibrāts tiek noteikts ūdens vidē 3,1 μg/L (3100 ng/L) koncentrācijā (Weston et al. 2009). Fang *et al.* (2012) pētīja gemfibrozila sastopamību, izplatību un noturību ūdenī un augsnē. Rezultāti parādīja, ka gemfibrozila koncentrācija pirms NAI ir no 3,47 līdz 63,8 μg/L, pēc NAI robežās no 0,08 līdz 19,4 μg/L, gruntsūdeņos nav konstatējama līdz 6,86 μg/L (Fang et al. 2012).

Lielupes baseinā iegūtās FAV koncentrācijas ir Fang *et al.* (2012) iegūto koncentrāciju diapozonā (3.3. attēls).

Brazīlijā vislielākās farmaceitisko vielu koncentrācijas notekūdeņos un virszemes ūdeņos tika konstatētas fibrātiem, īpaši bezafibrātam – 1,2 µg/L (1200 ng/L). Turklāt fibrāti tika konstatēti NAI attīrītos notekūdeņos: gemfibrozils koncentrācijā līdz 4,76 µg/L (4760 ng/L) Itālijā, bezafibrāts 1,07 µg/L (1070 ng/L) Francijā un fenofibrāts 0,16 µg/L Grieķijā (Isidori *et al.* 2007).

Ido *et al.* (2017) noteica visbiežāk lietoto fibrātu un to metabolītu koncentrācijas dzeramā ūdens paraugos pirms to un pēc attīrīšanas no desmit dzeramā ūdens attīrīšanas iekārtām Šanhajā un Zhejiang, Ķīnā, izmantojot cietfāzes ekstrakciju un šķidrums hromatogrāfiju–masas spektrometriju. Visi savienojumi tika konstatēti vismaz dažos dzeramā ūdens paraugos pirms attīrīšanas koncentrācijās no 0,04 ng/L (fenofibrāts) līdz 1,53 ng/L (gemfibrozils). Visi FAV, izņemot fenofibrātu, tika konstatēti vismaz dažos attīrītos dzeramā ūdens paraugos, 35,5% līdz 91,7% no to daudzuma pirms attīrīšanas, kas liecina, ka šie FAV slikti attīrās ar parastajām dzeramā ūdens attīrīšanas metodēm (Ido *et al.* 2017).

RQ aprēķins

3.5. tabula

Fibrātu RQ virszemes ūdeņu un notekūdeņu paraugos

Viela		AF	PNEC, ng/L	MEC(vū), ng/L	RQ(vū)	MEC(nū), ng/L	RQ(nū)
Fibrāti	Gemfibrozils	10	38	23,03	0,6061	-	-

vū= virszemes ūdeņi; nū = notekūdeņi

Gemfibrozils: Noteikšanas faktors 10. Visjutīgākais testa rezultāts (zivis NOEC 380 ng/L) tika izmantots PNEC noteikšanai (PNEC = 38 ng/L). RQ virszemesūdeņos ir 0,6061; $0.1 \leq RQ < 1$ vidējs risks. RQ notekūdeņiem nav aprēķināts, jo nav noteikta vides koncentrācija (3.5. tabula).

Gemfibrozils – PNEC = 890000 ng/L (pēc (Deo and Halden 2013); RQ 0,09 ng/L).

Gemfibrozila aprēķinātais RQ ir augstāks nekā literatūras avotā norādītais (3.5. tabula).

Quinn *et al.* (2008) aprakstīja FAV ietekmi uz dzelējzarndobumaiņu tipa pārstāvja *Hydra attenuata* reģenerāciju. Publikācijā izmantotā gemfibrozila MEC ir 0,06 µg/L (60 ng/L), PNEC 0,9 µg/L (900 ng/L), MEC/PNEC attiecība ir 0,07 (Quinn *et al.* 2008). Iegūtā MEC/PNEC attiecība RQ sakrīt ar maģistra darbā aprēķināto RQ (3.5. tabula).

Gemfibrozils jāklasificē kā kaitīgs ūdens organismiem. Tomēr, salīdzinot koncentrācijas ūdenī un laboratoriski noteikto toksiskumu uz testa organismiem, gemfibrozils nerada akūtu risku ūdens biotai (Zurita *et al.* 2007).

Pret gemfibrozilu jutīga ir jūras baktērija *V. fischeri*, kas ir pamatorganisms organisko vielu pūšanā, veicinot ekosistēmu auglību un veselību. Visjutīgākā modeļa sistēma pret gemfibrozilu ir vēžveidīgie *Daphnia magna*, kur, EC50 vērtības svārstījās no 120 M pēc 72 stundām līdz 230 M pēc 24 stundām. Bet saldūdens aļģei *C. vulgaris* bija maza jutība pret gemfibrozilu (Zurita et al. 2007).

Bezafibrāts

Bezafibrāta (PNEC = 0,46µg/l) (Isidori et al. 2007).

Bezafibrāts koncentrācijās 0,1; 1,27; 10,18; 101,56 un 106,7 (mg/L) neietekmēja vai vāji ietekmēja grunduļa *Pimephales promelas* peroksisoma proliferatora aktivētā receptora α (PPAR α) ekspresiju un taukskābju acil-CoA oksidāzes aktivitāti (Weston et al. 2009).

Fibrātiem konstatēja ierobežotu akūtu toksicitāti uz pārbaudītajiem organismiem. Bezafibrāts, fenofibrāts un gemfibrozils būtiski neietekmēja eksponētos organismus pie L (E) C50, kas svārstījās no 39,69 mg/L (bezafibrātam pret *T. platyurus*) līdz 161,05 (gemfibrozilam pret *T. platyurus*). Dažiem organismiem netika novērota ietekme pie ļoti augstām koncentrācijām, kas ir tālu no šo FAV koncentrācijām vidē. Rezultāti liecina, ka vidē konstatētās fibrātu koncentrācijas nav toksiskas. Taču nevar izslēgt dažu fibrātu genotoksiskumu, FAV maisījuma toksicitāti, sinerģisku un aditīvu iedarbību, kā arī to bioakumulāciju (Isidori et al. 2007). Gemfibrozilam un bezabibrātam (60 un 70 ng/L, attiecīgi) konstatēja teratogēnas īpašības (Quinn et al. 2008).

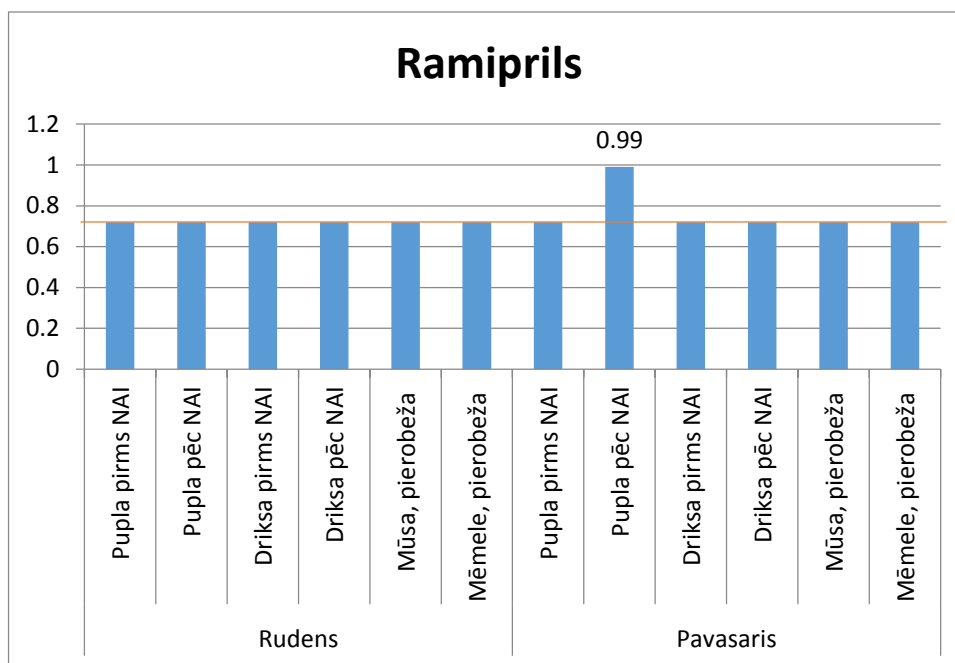
3.4. Renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi

AKE inhibitori

Ramiprils

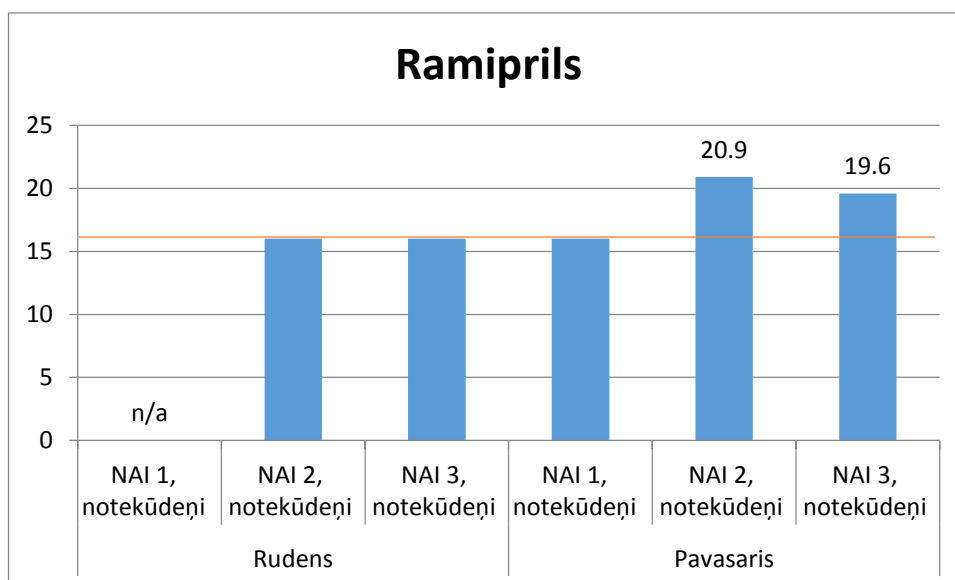
Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem ramiprila patēriņš ir palielinājies no 21,88 DID 2013. gadā līdz 25,39 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos. Ramiprila minimālā noteikšanas koncentrācija ir 0,99 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu vienā paraugā – Pupla pēc NAI pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 0,99 ng/L pavasarī (3.4. attēls).



3.4. att. Ramiprila koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Noteikūdeņos. Ramiprila noteikšanas robeža ir 16 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu divos paraugos – NAI 2 un NAI 3 pavasarī. Koncentrācija NAI 1 rudenī netika noteikta (n/a). Maksimālā koncentrācija ir 20,9 ng/L pavasarī NAI 2. Minimālā koncentrācija ir 19,6 ng/L pavasarī NAI 3 (3.5. attēls).



3.5. att. Ramiprila koncentrācija NAI notekūdeņos atkarībā no sezonas (ng/L)

Salīdzinot virszemes ūdeņu un notekūdeņu koncentrācijas, attīrītos notekūdeņu paraugos FAV koncentrācija ir lielāka (Pupla pēc NAI 0,99 ng/L pavasaris un NAI 2 20,9 ng/L pavasaris). Virszemes ūdeņu un notekūdeņu paraugos augstākas koncentrācijas, kas pārsniedz noteikšanas robežas, ir vairāk paraugos pavasarī nekā rudenī (3.4. un 3.5. attēli).

Enalapriļs

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem enalapriļa patēriņš ir samazinājies no 21,42 DID 2013. gadā līdz 13,51 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Netiek noteikts virszemes ūdeņu paraugos un nepārsniedz noteikšanas robežu notekūdeņos (<83 ng/L).

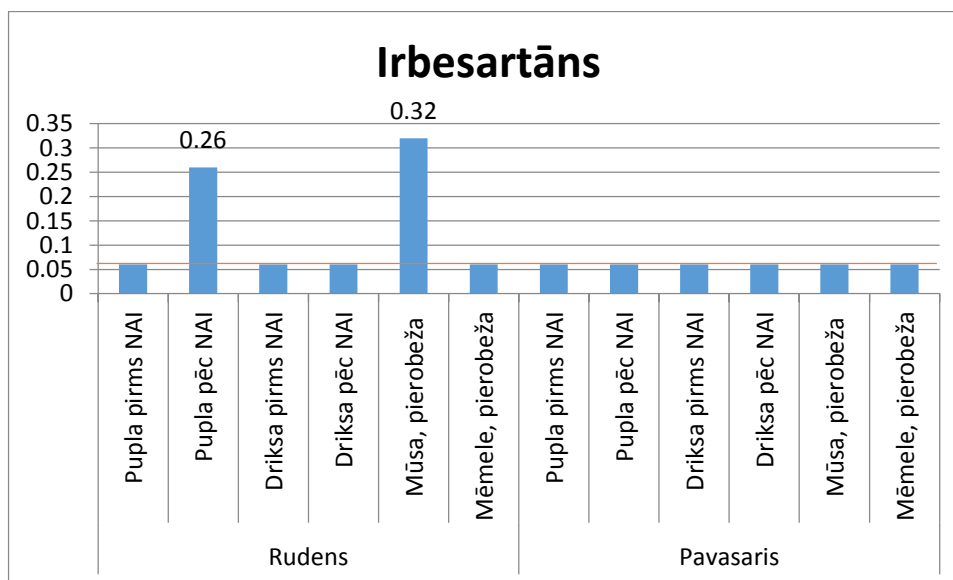
HELCOM ziņojumā enalapriļa maksimālā koncentrācija pirms pašvaldību NAI ir ap 1 µg/L (HELCOM, 2017).

Angiotensīna II blokatori

Irbesartāns

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem irbesartāna patēriņš ir samazinājies no 0,27 DID 2013. gadā līdz 0,14 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņi. Irbesartāna minimālā noteikšanas koncentrācija ir 0,06 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu divos paraugos – Pupla pēc NAI rudenī un Mūsa pierobežā rudenī. Maksimālā koncentrācija ir 0,32 ng/L Mūsā, pierobeža rudenī. Minimālā koncentrācija ir 0,26 ng/L rudenī. Pavasarī netiek pārsniegta noteikšana robeža nevienā paraugā (3.6. attēls). Notekūdeņos irbesartāns nepārsniedz noteikšanas robežu (<70 ng/L).



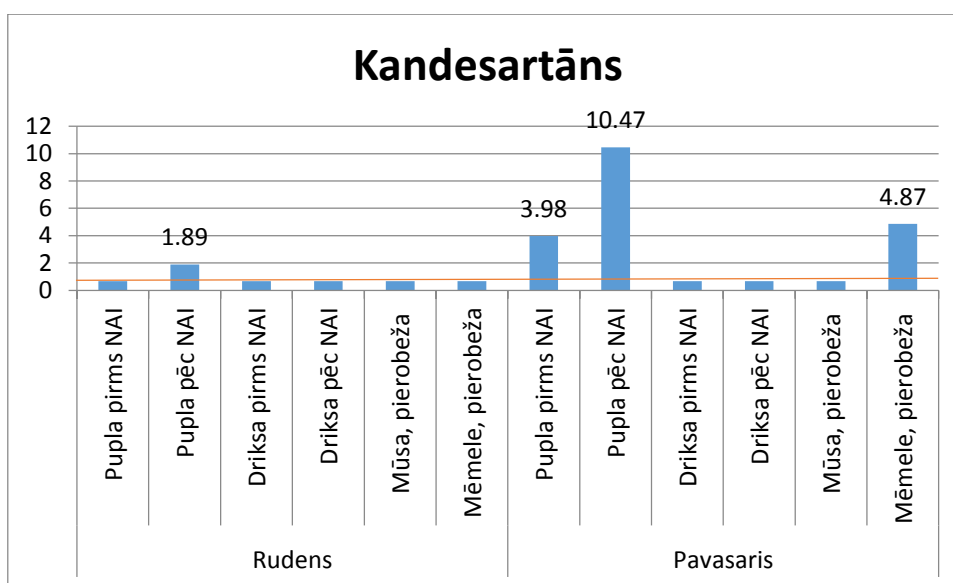
3.6. att. Irbesartāna koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

HELCOM ziņojumā irbesartāna maksimālā koncentrācija pašvaldību NAI notekūdeņos ir >1 µg/L (HELCOM 2017). Pētījumā par sātānu uzvedību NAI, tika iegūts irbesartāna vidējais MEC attīrītiem notekūdeņiem (1,25 µg/L) un maksimālais MEC attīrītiem notekūdeņiem (2,60 µg/L) (Bayer et al. 2014).

Kandesartāns

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem kandesartāna patēriņš ir samazinājies no 1,84 DID 2013. gadā līdz 0,83 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņi. Kandesartāna minimālā noteikšanas koncentrācija ir 0,68 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu četros paraugos – Pupla pēc NAI rudenī, Pupla pirms NAI un pēc NAI pavasarī, Mēmele pierobežā pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 10,47 ng/L Pupla pēc NAI pavasarī. Minimālā koncentrācija ir 1,89 ng/L rudenī. Kandesartāna virszemes ūdeņu paraugos augstākas koncentrācijas, kas pārsniedz noteikšanas robežas, ir vairāk paraugos pavasarī nekā rudenī. Pupla pēc NAI ir augstāka FAV koncentrācija nekā pirms NAI, kas visticamāk liecina par NAI nespēju pilnīgi attīrīt ūdeņus no kandesartāna (3.7. attēls).



3.7. att. Kandesartāna koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

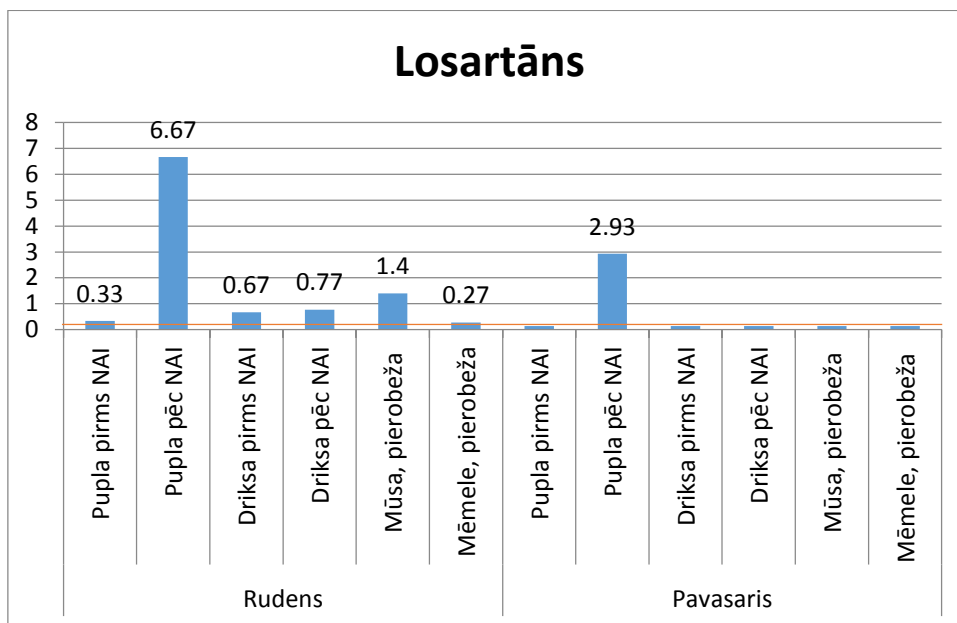
Notekūdeņos kandesartāns nepārsniedz noteikšanas robežu (<11 ng/L). Pētījumā par sartaņu uzvedību NAI, tika iegūts kandesartāna vidējais MEC attīrītiem notekūdeņiem 1,25 µg/L un maksimālais MEC attīrītiem notekūdeņiem 2,60 µg/L (Bayer et al. 2014).

Losartāns

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem, losartāna patēriņš ir mazliet palielinājies no 2,13 DID 2013. gadā līdz 2,14 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos. Losartāna minimālā noteikšanas koncentrācija ir 0,14 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu septiņos paraugos – Pupla pirms NAI un pēc NAI rudenī, Driksa pirms NAI un pēc NAI rudenī, Mūsa pierobežā rudenī, Mēmele pierobežā rudenī, Pupla pēc NAI pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 6,67 ng/L Pupla pēc NAI rudenī. Minimālā koncentrācija ir 0,27 ng/L

rudenī. Losartānam ir augstākas koncentrācijas pēc NAI, kas visticamāk liecina par NAI nespēju attīrīt pilnībā ūdeņus no FAV. Rudenī tiek noteiktas koncentrācijas visos paraugos (3.8. attēls).



3.8. att. Losartāna koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

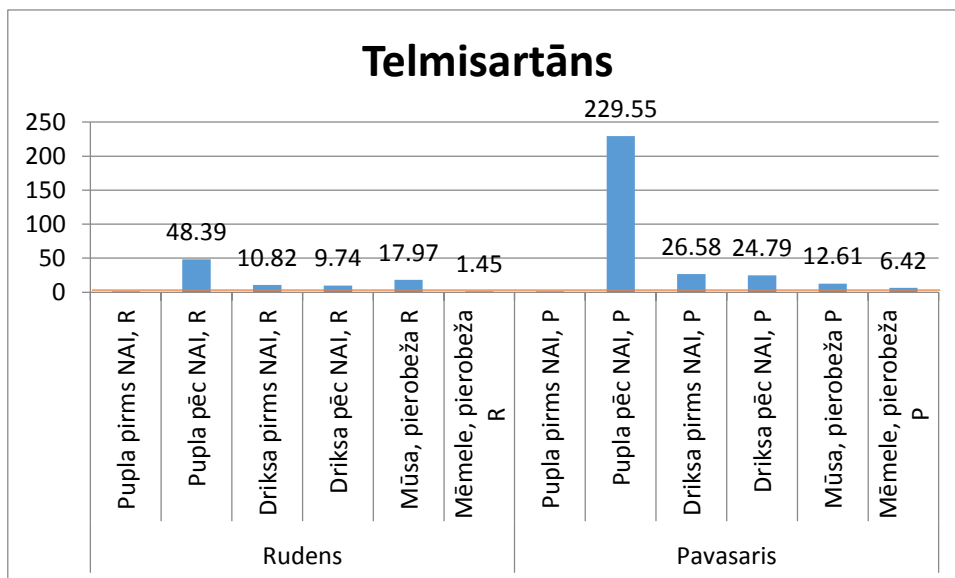
Notekūdeņos losartāns nepārsniedz noteikšanas robežu (<254 ng/L).

Notekūdeņos noteikts >0,1 mg/L koncentrācijā (HELCOM 2017). Pētījumā par sartaņu uzvedību NAI, tika iegūts losartāna vidējais MEC attīrītiem notekūdeņiem 0,21 µg/L (210 ng/L) un maksimālais MEC attīrītiem notekūdeņiem 0,45 µg/L (450 ng/L) (Bayer et al. 2014). Salīdzinot ar pētījumā iegūtajiem MEC lielumiem, Lielupes baseina iegūtās koncentrācijas ir mazākas.

Telmisartāns

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem telmisartāna patēriņš ir palielinājies no 4,68 DID 2013. gadā līdz 5,63 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos. Telmisartāna minimālā noteikšanas koncentrācija ir 1,35 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu desmit paraugos – Pupla pēc NAI rudenī, Driksa pirms NAI un pēc NAI rudenī, Mūsa pierobežā rudenī, Mēmele pierobežā rudenī, Pupla pēc NAI pavasarī, Driksa pirms NAI un pēc NAI pavasarī, Mūsa pierobežā pavasarī, Mēmele pierobežā pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 229,55 ng/L pavasarī Pupla pēc NAI. Mazākā koncentrācija ir 1,45 ng/L Mēmele pierobežā rudenī. Driksā pirms NAI ir augstāka koncentrācija nekā pēc NAI, kas liecina par iespējamu FAV koncentrācijas samazināšanos NAI darbības rezultātā (3.9. attēls).



3.9. att. Telmisartāna koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Notekūdeņos telmisartāns nav noteikts.

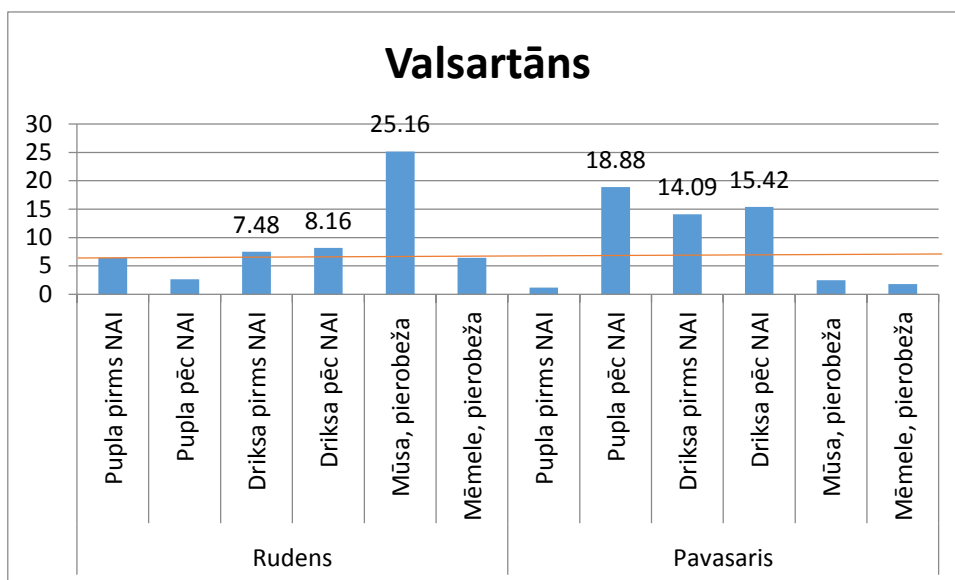
Telmisartāns noteikts notekūdeņos koncentrācijā >1 mg/L (HELCOM 2017).

Pētījumā par sartānu uzvedību NAI, tika iegūts telmisartāna vidējais MEC attīrītiem notekūdeņiem $0,68$ $\mu\text{g/L}$ (680 ng/L) un maksimālais MEC attīrītiem notekūdeņiem $1,40$ $\mu\text{g/L}$ (1400 ng/L). Salīdzinot Lielupes baseinā nomērītās FAV koncentrācijas ir zemākas nekā pētījumā iegūtajās MEC .

Valsartāns

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem valsartāna patēriņš ir palielinājies no $0,22$ DID 2013. gadā līdz $0,39$ DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos. Valsartāna minimālā noteikšanas koncentrācija ir $6,4$ ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu sešos paraugos – Driksa pirms NAI un pēc NAI rudenī, Mūsa pierobežā rudenī, Pupla pēc NAI pavasarī, Driksai pirms NAI un pēc NAI pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir $25,16$ ng/L rudenī Mūsā. Minimālā koncentrācija, kas bija virs noteikšanas robežas, $7,48$ ng/L rudenī. Četras koncentrācijas tika noteiktas vērtībā zem noteikšanas robežas (Pupla pēc NAI rudens, Pupla pirms NAI pavasaris, Mūsa pierobeža un Mēmele pierobeža). Šīs vērtības netiek ņemtas vērā. Rudenī un pavasarī ievāktajos paraugos Driksā pirms NAI un pēc NAI FAV koncentrācija ir nedaudz paaugstinājusies, kas visticamāk liecina par NAI nespēju pilnīgi attīrīt ūdeņus no FAV (3.10. attēls).



3.10. att. Valsartāna koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Notekūdeņos valsartāns netiek noteikts.

Pētījumā par sartānu uzvedību NAI, tika iegūts valsartāna vidējais MEC attīrītiem notekūdeņiem 1,10 µg/L (1100 ng/L) un maksimālais MEC attīrītiem notekūdeņiem 6,00 µg/L (6000 ng/L) (Bayer et al. 2014). Pētījuma rezultāti ir ievērojami lielāki nekā nomērītās FAV koncentrācijas Lielupes baseinā (3.10. attēls).

Eprosartāns

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem, eprosartāna patēriņš ir nemainījies no 0,01 DID 2013. gadā līdz 0,01 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Eprosartāns **virszemes ūdeņos** nepārsniedz robežu (<0,22 ng/L) un **notekūdeņos** nepārsniedz robežu (<5,2 ng/L).

Pētījumā par sartānu uzvedību NAI, tika iegūts irbesartāna vidējais MEC attīrītiem notekūdeņiem 0,73 µg/L (730 ng/L) un maksimālais MEC attīrītiem notekūdeņiem 6,50 µg/L (6500 ng/L). Sartānu koncentrācijas var noteikt arī dzeramajā ūdenī. Eprosartānu un irbesartānu varēja konstatēt dzeramā ūdens paraugos Stokholmā koncentrācijas no 5,1 ng/L un 2,8 ng/L, attiecīgi. Berlīnē dzeramā ūdens paraugos valsartāna skābe, kas ir valsartāna metabolīts, tika konstatēts koncentrācijās no 57 ng/L līdz 72 ng/L. Apvienotajā Karalistē upēs var noteikt valsartāna koncentrācijas līdz pat 140 ng/L. Šveicē, Reinas upes monitoringa laikā, noteica valsartāna un kandesartāna koncentrācijas līdz 46 ng/L katram (Bayer et al. 2014). Visas noteiktās FAV koncentrācijas ir lielākas nekā Lielupes baseinā noteiktās koncentrācijas.

Renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošo līdzekļu RQ virszemes ūdeņu un notekūdeņu paraugos

	Vielā	AF	PNEC, ng/L	MEC(vū), ng/L	RQ(vū)	MEC(nū), ng/L	RQ(nū)
Renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošie līdzekļi	Kandesartāns	1000	421	10,47	0,0249	-	-
	Irbesartāns	1000	100000	0,32	3,20E-06	-	-
	Losartāns	10	1000000	6,67	6,7E-06		
	Ramiprils	10	1000000	0,99	9,90E-07	20,88	2,09E-05
	Telmisartāns	1000	9880	229,55	0,0232	2399,35	0,2428
	Valsartāns	1000	100000	25,16	2,52E-04	381,36	0,0038

vū= virszemes ūdeņi; nū = notekūdeņi

Kandesartāna AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (aļģes EC50 421000 ng/L) (3.3. tabula), AF ir 1000. Aprēķinātais PNEC ir 421 ng/L, MEC(vū) 10,47 ng/L. RQ(vū) ir 0,0249, kas nozīmē, ka vielai ir zems risks vidē. Kandesartāna koncentrāciju notekūdeņos nevarēja noteikt (MEC(nū) zem noteikšanas robežas) (3.6 tabula).

Kandesartāns - PEC 0,19 µg/L, PNEC 100 µg/L, PEC/PNEC 0.0019 (AstraZeneca, 2017), Zems risks (RQ < 0,1), kas sakrīt ar maģistra darbā iegūto rezultātu.

Kandesartāna EC50 >56000000 ng/L, PEC 42.4 ng/L, PEC/PNEC attiecība ir 0.0000758 (Guo 2015), Zems risks (RQ < 0,1), kas sakrīt ar maģistra darbā iegūto rezultātu.

Irbesartāna AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (aļģes EC50 100000000 ng/L (72 h)) (3.3. tabula), AF ir 1000. Aprēķinātais PNEC ir 100000 ng/L. MEC(vū) 0,32 ng/L, RQ(vū) ir 0.0000032; RQ < 0,1 ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms. Irbesartāna koncentrāciju notekūdeņos nevarēja noteikt (MEC(nū) zem noteikšanas robežas) (3.6. tabula).

Minguez *et al.* 2014 nosaka irbesartāna RQ = 0.006042 (Minguez et al.2014), zems risks (RQ < 0,1), kas sakrīt ar maģistra darbā iegūto rezultātu.

Losartāna AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (zivis NOEC 10000000 ng/L (32 d)) (3.3. tabula), AF ir 10. Aprēķinātais PNEC ir 1000000 ng/L. MEC(vū) ir 6,67 ng/L, RQ(vū) ir 0.0000067, RQ < 0,1 ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms. Losartāna koncentrāciju notekūdeņos nevarēja noteikt (MEC(nū) zem noteikšanas robežas) (3.6. tabula).

Losartāna PEC ir 1,2 µg/L, AF ir 10 (zivs NOEC 10 mg/L (32 d)) PNEC ir 1000 µg/L; PEC/PNEC attiecība 0,001; PEC/PNEC ≤ 1, nebūtisks vides piesārņojuma risks (Fass, Losartan Actavis Teva). Salīdzinot *fass.se* pieejamo losartāna ekotoksikoloģisko izvērtējumu ar maģistra darbā

aprēķināto, jāsecina, ka noteiktie AF ir vienādi (10) un abos gadījumos losartāna radītais risks videi būs nebūstisks.

Ramiprila AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (zivis NOEC 10000000 ng/L (30 d)) (3.3. tabula), AF ir 10. Aprēķinātais PNEC ir 1000000 ng/L. MEC(vū) ir 0,99 ng/L; RQ(vū) ir 0.00000099; RQ < 0,1 zems risks, ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms. MEC(nū) ir 20,88 ng/L, RQ(nū) ir 0,0000209; RQ < 0,1 zems risks, ekotoksikoloģiskais piesārņojums nav gaidāms (3.6. tabula).

Ramiprila PEC = 0,24 µg/L, PNEC = 100 µg/L, PEC/PNEC = 0,0024 - viela uzskatāma par videi nekaitīgu (RQ < 0,1) (AstraZeneca, 2017). Maģistra darba rezultāti sakrīt ar AstraZeneca norādīto ramiprila informāciju, ramiprils radīs nebūtisku risku vidē.

Telmisartāna AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (aļģes EC50 9880000 ng/L (72 h)) (3.3. tabula), AF ir 1000. Aprēķinātais PNEC ir 9880 ng/L. MEC(vū) ir 229,55 ng/L, RQ(vū) 0.0232 - zems risks (RQ < 0.1). MEC(nū) ir 2399,35 ng/L, RQ(nū) 0,2428 ng/L - vidējs risks (0,1 ≤ RQ < 1) (3.6. tabula).

Telmisartāna PEC 0,013 mg/L, PEC/PNEC 0.00027 (Guo, 2015), kas nozīmē, ka vielai būs nebūtisku risks vidē. Sakrīt ar maģistra darbā iegūto virszemes ūdeņu RQ, ka nav gaidāms vides risks, bet nesakrīt notekūdeņos noteikto risku.

Britu Farmakopejā telmisartāns raksturots kā kaitīgs zivīm un planktona organismiem (British Pharmacopoeia 2017).

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

Valsartāna AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (vēžveidīgie EC50 100000000 ng/L (48 h)) (3.3. tabula), AF ir 1000. MEC(vū) ir 25,16 ng/L, RQ(vū) ir 0,000252 - zems risks (RQ < 0.1). MEC(nū) ir 381,36 ng/L, RQ(nū) ir 0,0038 - zems risks (RQ < 0.1) (3.6. tabula). Var teikt, ka valsartānam būs nebūstisks risks vidē.

Valsartāna MEC/PNEC saldūdenī ir 0,009; RQ < 0,1 zems risks (Bayer et al. 2014). Rezultāti sakrīt ar maģistra darbā iegūtajiem rezultātiem.

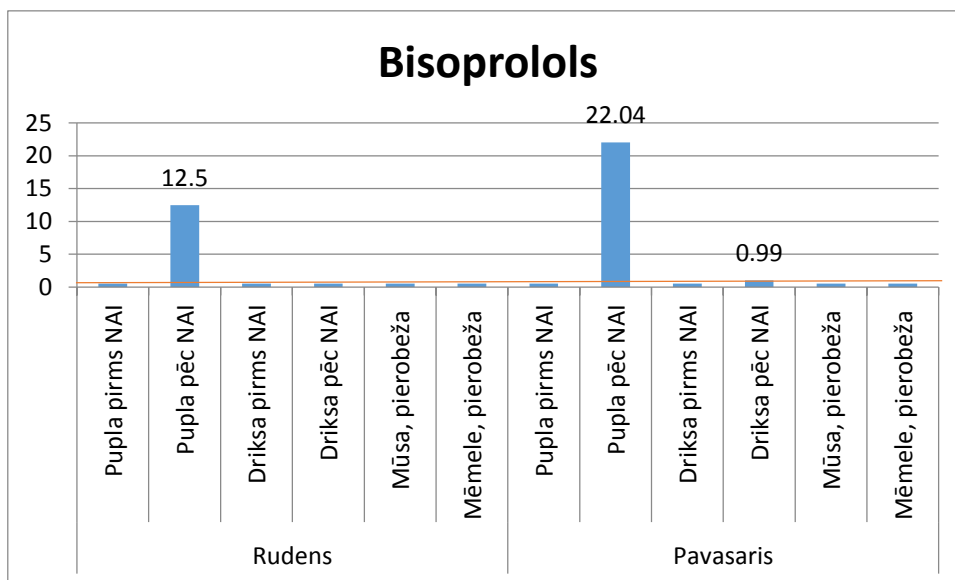
3.5. Bēta blokatori

Bisoprolols

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem bisoprolola patēriņš ir palielinājies no 17,68 DID 2013. gadā līdz 19,59 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

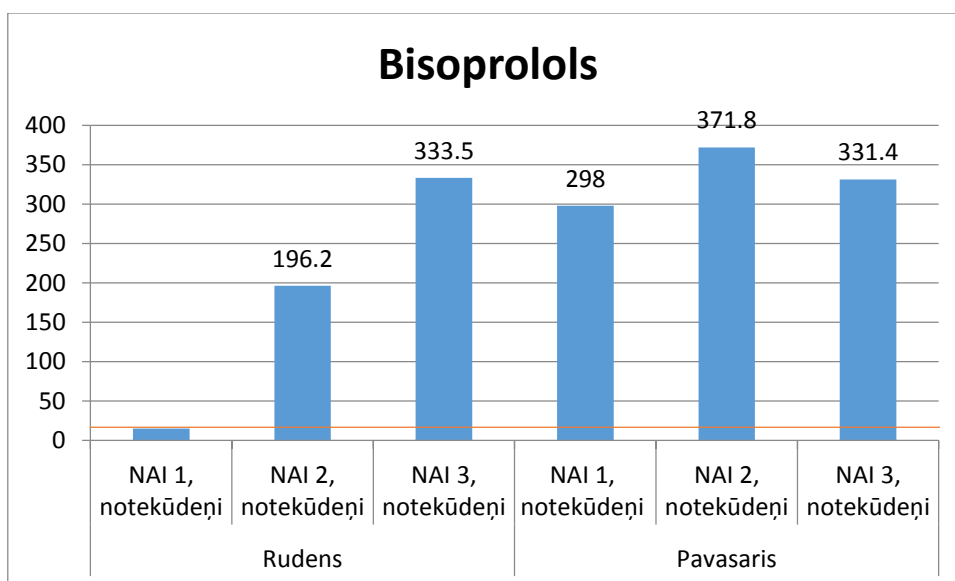
Virszemes ūdeņos. Bisoprolola minimālā noteikšanas koncentrācija ir 0,52 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu trīs paraugos – Pupla pēc NAI rudenī, Pupla pēc NAI pavasarī, Driksa pēc NAI

pavasārī. Maksimālā koncentrācija ir 22,04 ng/L Pupla pēc NAI pavasarī. Minimālā koncentrācija ir 0,99 ng/L pavasarī. Tiek noteiktas FAV koncentrācijas pēc NAI, kas visticamāk liecina par NAI nespēju attīrīt ūdeņus. Virszemes ūdeņu paraugos augstākas koncentrācijas, kas pārsniedz noteikšanas robežas, ir vairāk paraugos pavasarī nekā rudenī (3.11. attēls).



3.11. att. Bisoprolola koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Notekūdeņos. Bisoprolola noteikšanas robeža ir 15 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu piecos paraugos – NAI 2 un NAI 3 rudenī, NAI 1, NAI 2 un NAI 3 pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 371,8 ng/L NAI 2 pavasarī. Minimālā koncentrācija ir 196,2 ng/L. Pavasarī noteiktās FAV koncentrācijas ir lielākas nekā rudenī noteiktās koncentrācijas (3.12. attēls).



3.12. att. Bisoprolola koncentrācija NAI notekūdeņos atkarībā no sezonas (ng/L)

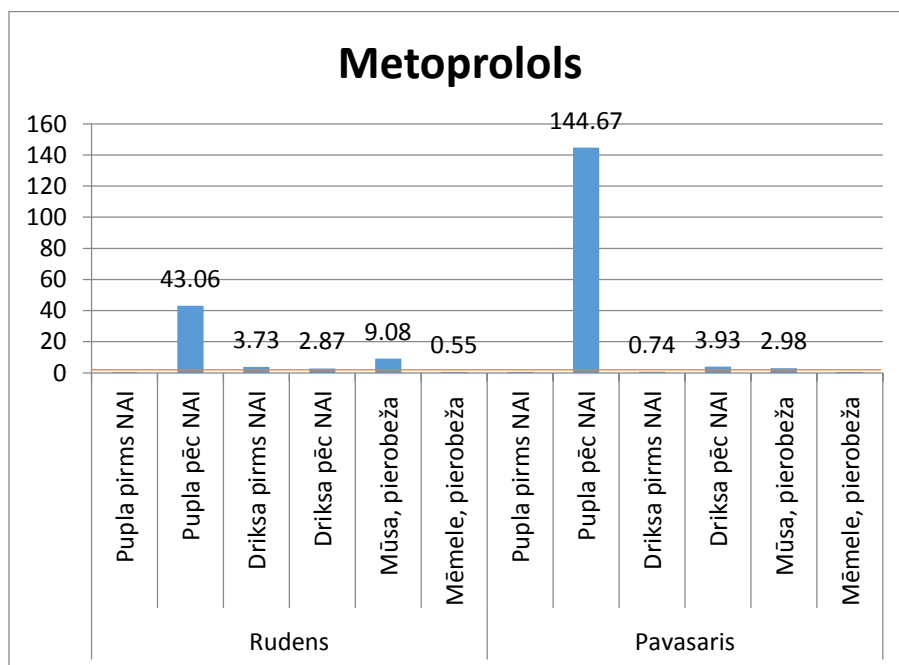
Nevar izdarīt secinājumus par sakarību starp bisoprolola koncentrāciju pirms vai pēc NAI, ir noteiktas koncentrācijas tikai paraugos pēc NAI. Iegūtās notekūdeņu koncentrācijas ($MEC_{max} = 371,8 \text{ ng/L}$) ir lielākas nekā virszemes ūdeņu koncentrācijas ($22,04 \text{ ng/L}$) (3.11. un 3.12. attēls).

Miège *et al.* (2006) noteica NAI attīrīto notekūdeņu bisoprolola vidējo koncentrāciju Francijā. Vidējā koncentrācija ir 791 ng/L , maksimālā nomērītā koncentrācija ir 2838 ng/L (Miège *et al.* 2006). Lielupes baseinā noteiktas mazākas bisoprolola koncentrācijas.

Metoprolols

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem metoprolola patēriņš ir samazinājies no $13,77 \text{ DID}$ 2013. gadā līdz $12,35 \text{ DID}$ 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos. Metoprolola minimālā noteikšanas koncentrācija ir $0,54 \text{ ng/L}$. Pārsniedz noteikšanas robežu deviņos paraugos – Pupla pēc NAI rudenī, Driksa pirms un pēc NAI rudenī, Mūsai pierobežā rudenī, Mēmelei pierobežā rudenī, Pupla pēc NAI pavasarī, Driksa pirms un pēc NAI pavasarī, Mūsai pierobežā pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir $144,67 \text{ ng/L}$ pavasarī. Minimālā koncentrācija ir $0,55 \text{ ng/L}$ rudenī. Novērojama FAV koncentrācijas samazināšanās no Driksa pirms NAI uz Driksa pēc NAI, tomēr pavasarī nomērītajās koncentrācijās Driksā pirms NAI ir zemāka koncentrācija nekā Driksā pēc NAI. Rudenī ir aptuveni trīs reizes augstāka koncentrācija Mūsā pierobežā nekā Mūsā pierobežā pavasarī (3.13. attēls).



3.13. att. Metoprolola koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Noteikūdeņos metoprolols nav noteikts. Miège *et al.* (2006) NAI attīrītos notekūdeņos nosaka metoprolola vidējo koncentrāciju (509 ng/L), maksimālā koncentrācija ir 1774 ng/L (Miege et al. 2006). Publikācijā nomītas augstākas FAV koncentrācijas nekā Lielupes baseinā iegūtās koncentrācijas.

Atenolols

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem atenolola patēriņš ir samazinājies no 0,64 DID 2013. gadā līdz 0,41 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos zem noteikšanas robežas (<12,13 ng/L).

Noteikūdeņos zem noteikšanas robežas (<106 ng/L).

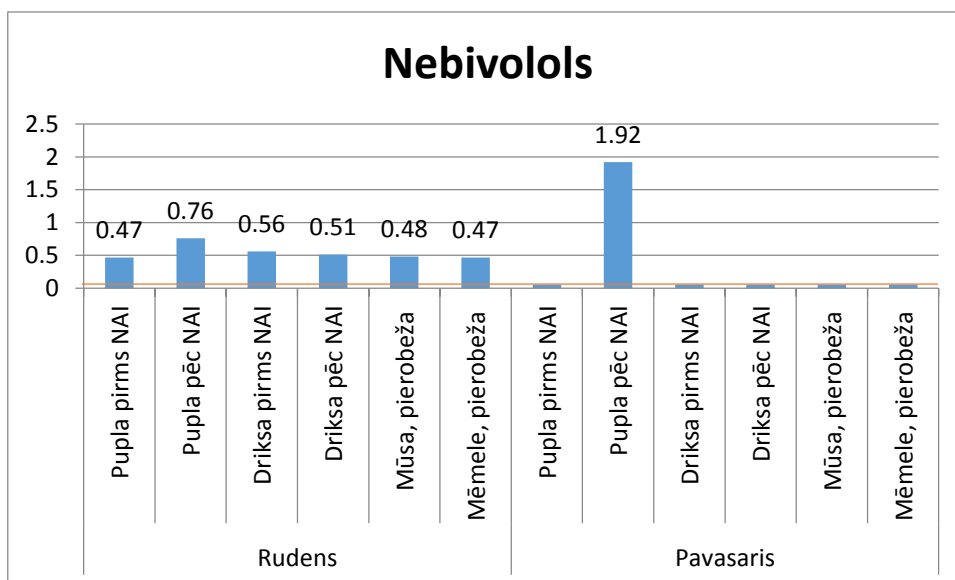
Atenolols tiek izvadīts ar urīnu lielākoties neizmanītā veidā. Aptuveni 50% uzņemtās devas tiek izvadīti ar urīnu, kur 90% vielas ir farmakoloģiski aktīvs savienojums. Atenolols lielā patēriņa dēļ un tā nonākšanas notekūdeņos, tas tiek detektēts NAI un virszemes ūdeņos daudzviet Eiropā effluents (Küster and Adler 2014). Latvijā atenolola patēriņš salīdzinoši nav liels, ar katru gadu atenolols tiek patērēts mazāk. Lielupes baseinā atenolola koncentrācijas ir zem noteikšanas robežas virszemes ūdeņos un notekūdeņos.

Ontario, Kanādā atenolola koncentrācija attīrītos notekūdeņos svārstījās no 350 ng/L līdz 1100 ng/L, kas ir augstākā koncentrācija bēta blokatoru grupā; salīdzinot ar sotalolu, propranololu, metoprololu, nadololu). Atenolola koncentrācija virszemes ūdeņos svārstās no 45 ng/L līdz 120 ng/L attīrītos notekūdeņos Šveicē (Küster and Adler 2014).

Nebivolols

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem nebivolola patēriņš palielinājies no 8,05 DID 2013. gadā līdz 14,29 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos. Nebivolola minimālā noteikšanas koncentrācija ir 0,052 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu septiņos paraugos – Pupla pirms NAI rudenī, Pupla pēc NAI rudenī un pavasarī, Driksa pirms un pēc NAI rudenī, Mūsa pierobežā rudenī, Mēmele pierobežā rudenī. Maksimālā koncentrācija ir 1,92 ng/L Pupla pēc NAI pavasarī. Minimālā koncentrācija ir 0,47 ng/L rudenī. Nebivolols tiek noteikts visos punktos rudenī (3.14. attēls). Notekūdeņos nebivolola koncentrācija ir zem noteikšanas robežas (<16 ng/L).

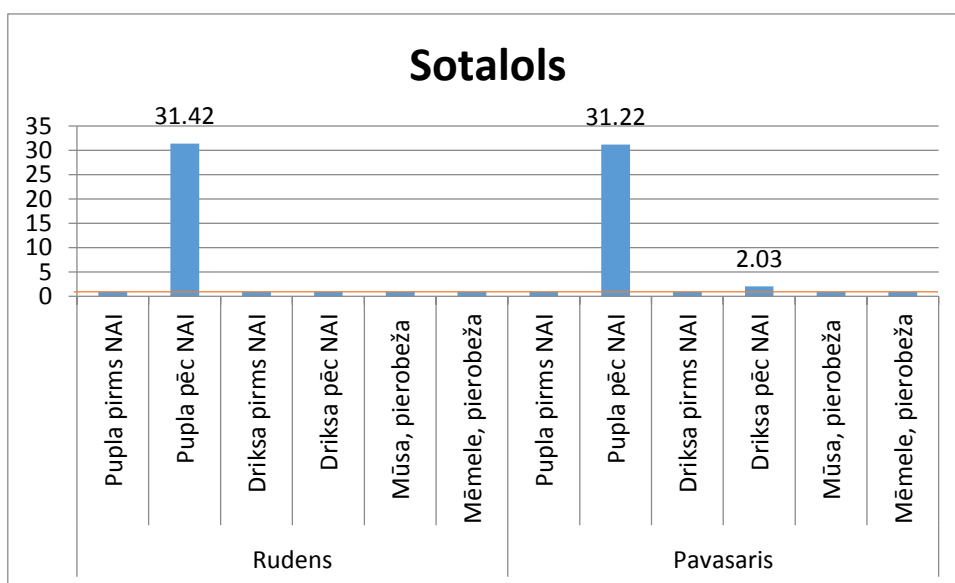


3.14. att. Nebivolola koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Sotalols

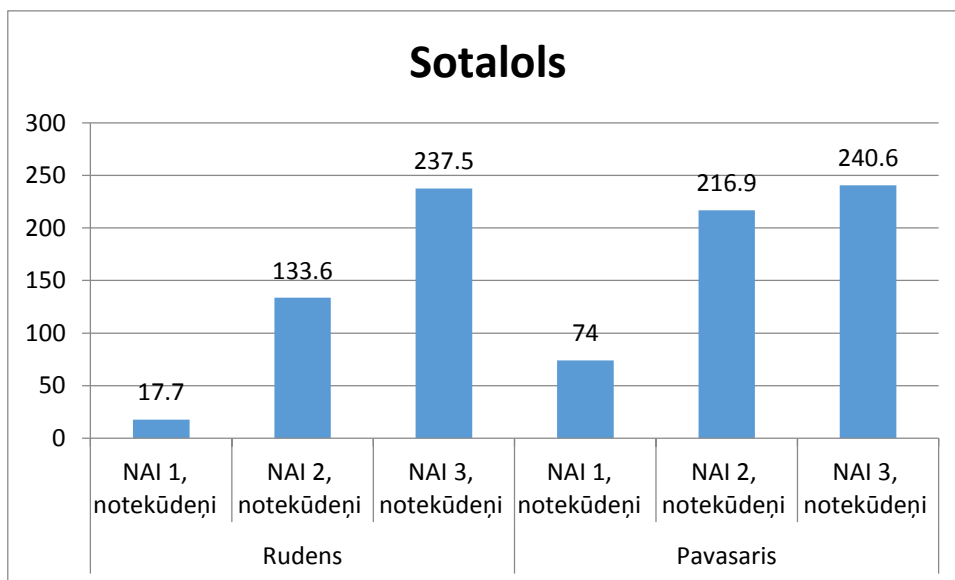
Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem sotalola patēriņš ir palielinājies no 0,23 DID 2013. gadā līdz 0.63 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos. Sotalola minimālā noteikšanas koncentrācija ir 0,89 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu trijos paraugos – Pupla pēc NAI rudenī, Pupla pēc NAI pavasarī, Driksa pēc NAI pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 31,42 ng/L Pupla pēc NAI pavasarī. Minimālā koncentrācija ir 2,03 ng/L pavasarī (3.15. attēls).



3.15. att. Sotalola koncentrācija virszemes ūdeņos pirms un pēc NAI atkarībā no sezonas (ng/L)

Notekūdeņos. Sotalola mazākā koncentrācija ir 17,7 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu visos paraugos –NAI, NAI 2 un NAI 3 rudenī un NAI 1, NAI 2 un NAI 3 pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 240,6 ng/L NAI 3 pavasarī. Pavasarī noteiktās sotalola koncentrācijas ir lielākas nekā rudenī noteiktās koncentrācijas (3.16. attēls).



3.16. att. Sotalola koncentrācija NAI notekūdeņos atkarībā no sezonas (ng/L)

3.7. tabula

Bēta blokatoru RQ virszemes ūdeņu un notekūdeņu paraugos

	Viela	AF	PNEC, ng/L	MEC(vū), ng/L	RQ(vū)	MEC(nū), ng/L	RQ(nū)
Bēta blokatori	Bisoprolols	1000	11500	22,04	0,0019	371,85	0,0323
	Metoprolols	50	51800	144,67	0,0028	-	-
	Nebivolols	-	-	1,92	-	-	-
	Sotalols	1000	300000	31,42	1,05E-04	240,59	8,02E-04

vū= virszemes ūdeņi; nū = notekūdeņi

Bisoprolola AF ir 1000, ko ieguva no visjutīgākā testa organisma (aļģes EC50 11500000 ng/L (72 h)) (3.3. tabula). PNEC ir 11500 ng/L. MEC(vū) ir 22,04 ng/L, RQ(vū) ir 0,0019 - zems risks (RQ < 0,1). MEC(nū) ir 371,85 ng/L, RQ(nū) ir 0,0323 - zems risks (RQ < 0,1) (3.7. tabula).

Literatūras avotos norādīta bisoprolola PEC/PNEC 0,00023 (Guo, 2015), kas sakrīt ar maģistra darbā secināto ($RQ < 0,1$ - vielai ir zems risks ūdens ekosistēmai).

Metoprolola AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (vēžveidīgie EC50 2590000 ng/L (24 h)) (3.3. tabula), AF ir 50. Aprēķinātais PNEC ir 51800 ng/L. MEC(vū) ir 114,67 ng/L, RQ(vū) ir 0,0028 - zems risks ($RQ < 0,1$). Metoprolola RQ(nū) nevar aprēķināt, jo FAV netika noteikta notekūdeņos (3.7. tabula).

Literatūras avotā metoprolola PEC/PNEC ir 0,28 (Cleuvers, 2005) (vidējs risks ($0,1 \leq RQ < 1$)), kas nesakrīt ar maģistra darbā noteikto metoprolola risku.

Nebivololam ir maz informācijas par nebivolola ekotoksikoloģiskajiem rādītājiem; Izvērtējot jaunus piesārņotājus attīrītā ūdenī, nebivolola monitoringa sliekšņa līmenis ir 900 ng/L (Drewes, 2018). MEC(vū) noteiktā FAV koncentrācija ir zemāka.

Sotalola AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (vēžveidīgie EC50 0,00000003 ng/L (48 h)) (3.3. tabula), AF ir 1000. Aprēķinātais PNEC ir 300000 ng/L. MEC(vū) 31,42 ng/L, RQ(vū) ir 0,000105 - zems risks ($RQ < 0,1$). MEC(nū) ir 240,59 ng/L, RQ(nū) ir 0,000802 - zems risks ($RQ < 0,1$) (3.7. tabula).

Sotalola AF ir 1000, PNEC 0,02639 mg/L (26390 ng/L), augstas koncentrācijas ūdenstilpēs (Mendoza et al. 2016). Nevar spriest par sotalola RQ no publikācijas.

Pētījumi par sotalola hlorināciju ūdens attīrīšanas iekārtās, liecina, ka sotalola oksidācijas blakusprodukti ir toksiskāki par sotalolu (Khalit et al. 2017).

Atenololam visjutīgākais ekotoksikoloģisko testu organisms (zivs NOEC 3,2 mg/L), izmantots, lai noteiktu AF (10). PNEC 0,32 mg/L, PEC 500 mg/L. PEC/PNEC attiecība ir mazāka par vienu, kas liecina par zemu risku vidē. RQ ir pieņemams gruntsūdeņos, visticamāk nebūs toksisks ūdens mikroorganismiem (Kuster et al. 2014).

3.6. Kalcija kanālu blokatori

Amlodipīns

Amlodipīna patēriņš ir samazinājies (19,45 DID 2013. gadā līdz 15,61 DID 2017. gadā) (ZVA, 2017).

Virszemes nepārsniedz robežu ($< 7,74$ ng/L) un notekūdeņos netiek noteikts.

Pētījumā par kalcija kanālu blokatoru sastopamību vidē, amlodipīns tiek konstatēts attīrītos notekūdeņos (448 ng/L), virszemes ūdeņos (6,10 ng/L) (Saari et al. 2017).

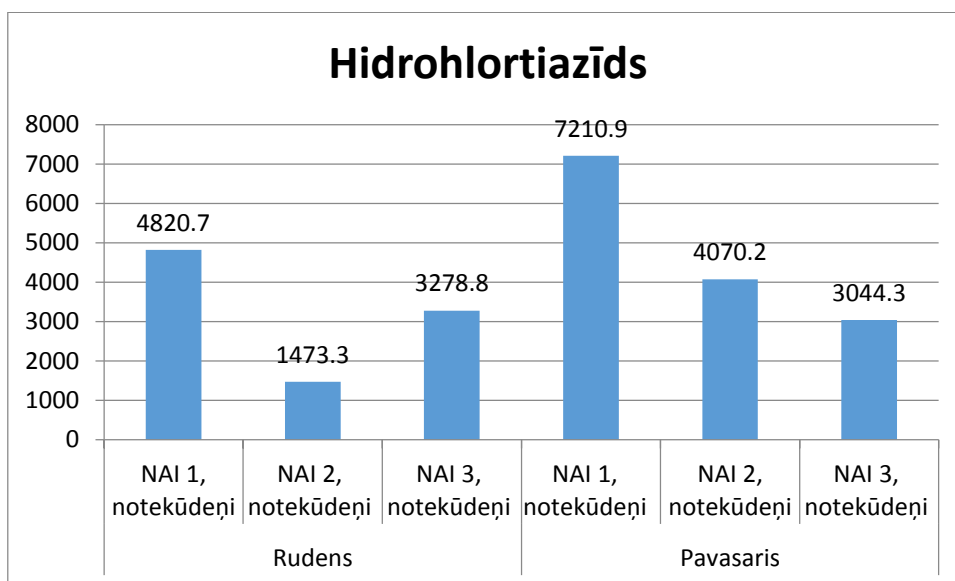
3.7. Diurētiskie līdzekļi

Hidrohlortiazīds

Pēc ZVA zāļu patēriņa datiem hidrohlortiazīda patēriņš ir samazinājies no 0.65 DID 2013. gadā līdz 0.43 DID 2017. gadā (ZVA, 2017).

Virszemes ūdeņos hidrohlortiazīds netika noteikts.

Notekūdeņos hidrohlortiazīda mazākā koncentrācija ir 1473,3 ng/L. Pārsniedz noteikšanas robežu visos paraugos –NAI, NAI 2 un NAI 3 rudenī un NAI 1, NAI 2 un NAI 3 pavasarī. Maksimālā koncentrācija ir 7210,9 ng/L pavasarī. Pavasarī ir augstākas FAV koncentrācijas nekā rudenī (3.17. attēls).



3.17. att. Hidrohlortiazīda koncentrācija NAI notekūdeņos atkarībā no sezonas (ng/L)

3.8. tabula

Diurētisko līdzekļu RQ virszemes ūdeņu un notekūdeņu paraugos

	Vielā	AF	PNEC, ng/L	MEC(vū), ng/L	RQ(vū)	MEC(nū), ng/L	RQ(nū)
Diurētiskie līdzekļi	Hidrohlortiazīds	10	1000000	-	-	4820,73	0,0048

vū= virszemes ūdeņi; nū = notekūdeņi

Hidrohlortiazīda AF ir iegūts no visjutīgākās ekotoksikoloģiskā testa sugas (zivis NOEC 10000000 ng/L (32 d)) (3.3. tabula), AF ir 10. Aprēķinātais PNEC ir 1000000 ng/L. MEC(nū) ir 4820,73 ng/L, RQ(nū) ir 0,0048 (3.8. tabula). RQ < 1, liecina, ka vides risks nav gaidāms

Hidrohlortiazīds ir noteikts ūdens resursos (ūdens, kuru izmanto lauksaimniecības, rūpniecības, mājsaimniecības un atpūtas vajadzībām) Francijā 0,048 μg/L koncentrācijā, tā PEC 0,25 μg/L. AF 1000, PNEC 100 μg/L. PEC/PNEC = 0,0025; RQ < 1, liecina, ka vides risks nav gaidāms (Bouissou-Schurtz et al. 2014). Sakrīt ar maģistra darbā iegūto rezultātu – zems vides risks.

Visos virszemes ūdeņu paraugos visaugstākās FAV koncentrācijas tika noteiktas Pūplā pēc NAI, izņemot irbesartānu un valsartānu (augstākā koncentrācija Mūsa pierobeža).

Salīdzinot virszemes ūdeņu paraugus ar notekūdeņu paraugiem, visi notekūdeņu paraugi uzrādīja augstākas FAV koncentrācijas.

No 13 FAV, kurām kaut vienā paraugā koncentrācija pārsniedza noteikšanas robežu, piecām vielas (atorvastatīns, irbesartāns, losartāns, valsartāns, sotalols) rudenī ir augstākas un vairāk koncentrācijas, kas pārsniedz noteikšanas robežu. Astoņām vielām (gemfibrozils, ramiprils, kandesartāns, telmisartāns, bisoprolols, metoprolols, nebivolols, hidrohlortiazīds) pavasarī ir augstākas un vairāk koncentrācijas, kas pārsniedz noteikšanas robežu.

Lai gan FAV nonākšana vidē ir guvusi popularitāti sabiedrības un zinātnieku lokā (Nawrat 2018), tomēr 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. Piemēram, nav pieejami dati par bēta blokatora nebivolola ekotoksikoloģiskajiem testiem.

FAV, kuras nepārsniedza noteikšanas robežu paraugā, nebija koncentrācijas, ar kurām salīdzināt Latvijas ietvaros. Tām tika atrasta informācija par citu valstu noteiktajiem lielumiem vidē. Pugajeva *et al.* (2017) veic Latvijā pirmo tāda veida pētījumu par FAV noteikšanu vidē, izmantojot augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju ar augstas izšķirtspējas masspektrometriju. No Daugavgrīvas NAI ievāca 21 paraugu, kurā noteica 20 terapeitiskās grupas, no kurām trīs ir kardiovaskulāru slimību ārstēšanai (seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, hipertensijas medikamenti, bēta blokatori). Kopā astoņas kardiovaskulārās FAV tiek apskatītas (atenolols, atorvastatīns, gemfibrozils, losartāns, pravastatīns, propranolols, simvastatīns, valsartāns). Pravastatīns tiek noteikts 14 paraugos. Netiek noteikts fluoksetīns, propranolols, gemfibrozils un simvastatīns. FAV koncentrācijas variēja starp 10 līdz 200 ng/L diapozonu (Pugajeva *et al.* 2017).

PNEC ūdens vidē aprēķina, izmantojot novērtēšanas faktoros (AF) vai statistiskās ekstrapolācijas metodes. AF izmantošana dod iespēju ņemt vērā toksikoloģijas datu nenoteiktības 1) atšķirības laboratorijas robežās un starp laboratorijām, 2) atšķirības sugas robežās un starp sugām (bioloģiskā dispersija), 3) ļauj ekstrapolēt īstermiņa toksiskuma datus līdz ilgtermiņa datiem un 4) ekstrapolēt laboratorijas datus lauka apstākļos. Nenoteiktība samazinās pie lielākām un atbilstošākām datu kopām, tādējādi ļaujot izmantot mazākus AF. AF jūras ūdenim vienmēr ir lielāks nekā saldūdens AF, jo ir pieejami mazāk jūras datu. Konstatēts, ka nav sistemātiskas atšķirības jutīgumā pret pesticīdiem starp saldūdens un sālsūdens sugām (Amiard and Amiard-Triquet 2015).

RQ aprēķināšanā PNEC ir daudz labāks lielums nekā PEC, jo PNEC mainīgums starp visām FAV ir vairāk nekā septiņas kārtas, bet PEC vērtības aptver tikai trīs līdz četrus lielumus no 100 visbiežāk lietotajām FAV. Ja FAV izvēlētos tikai pēc to lietošanas veida un sastopamības, varētu palaist garām vielas, kas var radīt risku videi. Pēc patēriņa datiem var FAV identificēt, bet ne noteikšanai prioritātes. Līdz ar to bīstamības noteikšanai būtu jānotiek pirms riska novērtēšanas, lai noteiktu prioritāti atbilstoši raksturīgajām bīstamības īpašībām, piemēram, noturības, bioakumulācijas un toksicitātes potenciāla (PBT). Rūpniecisko ķīmikāliju regula Eiropā, REACH, ir tieši veikusi šo soli, izmantojot PBT novērtējumu, lai identificētu ķīmikālijas, kas ir prioritāras turpmākai testēšanai un riska novērtēšanai. Saskaņā ar šo ieteikumu Eiropas Zāļu aģentūras vadlīnijās arī ieteikts iekļaut PBT novērtējumu zāļu farmaceitisko preparātu riska novērtēšanas fāzē, kas pārsniedz 4,5 logKow, (Escher et al. 2011).

Vēl viens iespējams virszemes ūdeņu un gruntsūdeņu piesārņojuma ceļš ir noplūdes no kanalizācijas tīkliem vai NAI, kā arī sezonālas kanalizācijas sistēmu pārplūdes, kas rodas stipru lietusegāžu vai sniega kušanas apstākļos. Pārplūdušī kanalizācija var saturēt FAV, kuras tiešā veidā nonāk virszemes ūdeņos, no kurienes tālāk var iefiltrēties gruntsūdeņos. Pētījumā neattīrītos notekūdeņos tika noteiktas 73 FAV, bet attīrītos – 92 FAV, turklāt tikai 62 FAV no tām bija abos – neattīrītajos un attīrītajos notekūdeņos. To varētu izskaidrot ar: 1) metabolītu dekonjugācija un pamatvielu atbrīvošanās ūdens attīrīšanas laikā, 2) analītiskas grūtības, ko rada augstāka FAV noteikšanas robeža neattīrītos notekūdeņos, salīdzinot ar attīrītiem, 3) sliktāka neattīrīto notekūdeņu uzraudzība salīdzinājumā ar attīrītajiem; un 4) parasto praksi analītiskajā laboratorijā, kad neattīrītos notekūdeņus filtrē pirms analīzes, bet attīrītos – nē. Tā kā neattīrītie notekūdeņi mājāsaimniecību, pašvaldību un rūpnieciskajiem notekūdeņu maisījums, tad tiem nonākot NAI, pirms maisīšanas un ieplūšanas konkrētos attīrīšanas procesos var būt lielāka FAV koncentrācija nekā ziņots, farmācijas rūpniecības notekūdeņi varētu būt īpaši spēcīgs piesārņojuma avots (Deo and Halden 2013).

Gadalaika ietekme uz attīrīšanas efektivitāti no FAV un personīgās higiēnas vielām – vasarā palielinās attīrīšanas efektivitāte no dažiem personīgās higiēnas līdzekļiem (Kumar et al. 2019). Zāļu vides koncentrācija ir mainīga gan ģeogrāfiski, gan sezonāli, pateicoties vietējai praksei un vides faktoriem, tādiem kā atšķaidījuma pakāpe, molekulas afinitāte dažādiem nodalījumiem (gaiss, ūdens, sediments, biota), izgulsnēšanās pakāpe. Piemēram, Nīderlandē diklofenaka un ibuprofēna vides slodze ziemā ir 10 reizes lielāka nekā vasarā (Mudgal et al, 2013).

Lauksaimniecības dzīvniekiem jāpaliek kūtī dažas dienas pēc ārstēšanas, līdz FAV koncentrācija ekskrementos ir pietiekami zema, lai izvairītos no nelabvēlīgas to ietekmes uz mēslu faunu un tālāko barības ķēdi (Küster and Adler 2014).

Eiropā fluoksetīna koncentrācija tika mērīta Spānijas upē $21,4 \pm 31,2$ ng/L, novēroja lielu atšķirību starp gadalaikiem, ko izraisīja lietusgāzes un NAI pārplūšana (Fernandez et al. 2010).

Jāievēro arī citas iespējas samazināt zāļu daudzumu ūdens vidē. Jaunizveidotajām zālēm jābūt veidotām tā, lai tās varētu sadalīties parastās notekūdeņu attīrīšanas laikā. Jau plaši izmantojamām zālēm ir nepieciešami notekūdeņu attīrīšanas iekārtu tehniskie uzlabojumi. Ar uzlabotas notekūdeņu attīrīšanas metodēm, piemēram, aktīvo ogli vai ozonēšanu FAV koncentrāciju var samazināt par vairāk nekā 85% (Grandclement et al. 2017).

Papildus faktiskajai nepieciešamībai pēc medikamentiem pieprasījums pēc zālēm var tikt stimulēts, izmantojot dažādas mārketinga stratēģijas. Tā kā jaunu zāļu ieviešana ir ļoti dārga, un aizvien pieaug tirgus konkurence starp patentbrīvajiem medikamentiem, farmācijas nozare arvien vairāk iegulda mārketingā. Ārsti un pacienti katru dienu saskaras ar zālēm, kas pielāgotas noteiktām populācijas grupām, sezonas slimībām un diskomfortam. Farmācijas uzņēmumu mārketinga stratēģija izmanto reklāmas skrejlapīņas aptiekās, reklāmu televīzijā, laikrakstos, kā arī veikalos, šādi tiek reklamēti uztura bagātinātāji. Eiropas Savienībā recepšu medikamentu reklāma tieši pacientiem un patērētājiem ir aizliegta ar likumu. Tomēr reklāma var notikt profesionāļiem, izmantojot taktisko sponsorēšanu, tiešo pastu, konferenču, izglītojošo pasākumu organizēšanu. Paaugstinot ārstu un pacientu informētību par zālēm, tiek stimulēts to patēriņš. Mārketinga pret apdrošināšanas sabiedrībām arī veicina jaunu medikamentu reklamēšanu, iekļaujot kompensācijas shēmās (Wouters et al. 2017).

SECINĀJUMI

1. Seruma lipīdus modificējošiem līdzekļiem virszemes ūdeņos ir vidējs vides piesārņojuma risks, notekūdeņos ir augsts vides piesārņojuma risks.
2. Fibrātiem ir vidējs vides piesārņojuma risks.
3. Renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējošiem līdzekļiem ir zems vides piesārņojuma risks.
4. Bēta blokatoriem ir zems vides piesārņojuma risks.
5. Kalcija kanālu blokatoriem koncentrācijas vidē ir zem noteikšanas robežas, nevar noteikt vides piesārņojuma risku.
6. Diurētiskiem līdzekļiem ir zems vides piesārņojuma risks.

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību darba vadītājam prof. Dr. biol. Una Riekstiņai par atbalstu maģistra darba tapšanā.

Izsaku pateicību zinātniskajai konsultantei Msc. biol. Ievai Putnai-Nīmanei.

Darbs izstrādāts Interreg Baltijas jūras reģiona programmas projekta “No farmaceitiskām vielām tīri ūdeņi” (*Clear waters from pharmaceuticals - CWPharma*) ietvaros

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Al-Khazrajy OSA, Boxall ABA. Risk-based prioritization of pharmaceuticals in the natural environment in Iraq. *Environmental Science and Pollution Research (international)*. 2016; 23 (15):15712-15726.
2. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinical Liver Disease*. 2017; 21 (1):1-20.
3. Amiard J-C, Amiard-Triquet C. Conventional Risk Assessment of Environmental Contaminants. In *Aquatic Ecotoxicology*. 2015; 25-49.
4. Aubakirova B, Beisenova R., Boxall AB. Prioritization of pharmaceuticals based on risks to aquatic environments in Kazakhstan. *Integrated Environmental Assessment and Management*. 2017; 13 (5):832-839.
5. Bayer A, Asner R, Schussler W, Kopf W, Weiss K, Sengl M, et al. Behavior of sartans (antihypertensive drugs) in wastewater treatment plants, their occurrence and risk for the aquatic environment. *Environmental Science and Pollution Research (international)*. 2014; 21 (18):10830-10839.
6. Barreras A, Gurk-Turner C. Angiotensin II receptor blockers. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2003; 16 (1):123-126.
7. Bendz D, Paxeus NA, Ginn TR, Loge FJ. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. *The Journal of Hazardous Materials*. 2005; 122 (3):195-204.
8. Besse J-P, Kausch-Barreto C, Garric J. Exposure Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in the Aquatic Environment: Application to the French Situation and Preliminary Prioritization. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 2008; 14 (4):665-695.
9. Bjerregaard P, Hansen PR, Larsen KJ, Erratico C, Korsgaard B, Holbech H. Vitellogenin as a biomarker for estrogenic effects in brown trout, *Salmo trutta*: laboratory and field investigations. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2008; 27 (11):2387-2396.
10. Bouissou-Schurtz C, Houeto P, Guerbet M, Bachelot M, Casellas C, Mauclaire AC, et al. Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2014; 69 (3):296-303.

11. Bound, J. P., K. Kitsou, and N. Voulvoulis. Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2006; 21 (3):301-307.
12. Boxall AB, Fogg LA, Blackwell PA, Kay P, Pemberton EJ, Croxford A. Veterinary medicines in the environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 2004; 180:1-91.
13. Boxall AB, Fogg LA, Kay P., Blackwel P. A, Pemberton EJ, Croxford A. Prioritisation of veterinary medicines in the UK environment. *Toxicology Letters*. 2003; 142 (3):207-218.
14. Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*. 2013; 339 (6121):814-815.
15. Brosche S, Backhaus T. Toxicity of five protein synthesis inhibiting antibiotics and their mixture to limnic bacterial communities. *Aquatic Toxicology*. 2010; 99 (4):457-465.
16. Busch W, Schmidt S, Kuhne R., Schulze T, Krauss M, Altenburger R. Micropollutants in European rivers: A mode of action survey to support the development of effect-based tools for water monitoring. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2016; 35 (8):1887-1899.
17. Carlsson C, Johansson AK, Alvan G, Bergman K, Kuhler T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Science of The Total Environment*. 2006; 364 (1-3):67-87.
18. Cleuvers M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters*. 2003; 142 (3):185-194.
19. Cleuvers M. Initial risk assessment for three beta-blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere* 2005; 59 (2):199-205.
20. Comber S, Gardner M, Sörme P, Leverett D, Ellor B. Active pharmaceutical ingredients entering the aquatic environment from wastewater treatment works: A cause for concern? *Science of The Total Environment*. 2018; 613-614:538-547.
21. Corcoran J, Winter MJ, Tyler CR. Pharmaceuticals in the aquatic environment: a critical review of the evidence for health effects in fish. *Critical Reviews in Toxicology*. 2010; 40 (4):287-304.
22. Crane, B. D. 2000. Filth, garbage, and rubbish: refuse disposal, sanitary reform, and nineteenth-century yard deposits in Washington, D.C. *Hist Archaeol*. 34 (1):20-38.

23. Czech B, Joško I, Oleszczuk P. Ecotoxicological evaluation of selected pharmaceuticals to *Vibrio fischeri* and *Daphnia magna* before and after photooxidation process. *Ecotoxicology and environmental safety* 2014; 104:247-253.
24. Deo PR, Halden UR. Pharmaceuticals in the Built and Natural Water Environment of the United States. *Water*. 2013; 5 (3).
25. Dussault EB, Balakrishnan VK, Sverko E, Solomon KR, Sibley PK. Toxicity of human pharmaceuticals and personal care products to benthic invertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2008; 27 (2):425-432.
26. Dzialowski EM, Turner PK, Brooks BW. Physiological and reproductive effects of beta adrenergic receptor antagonists in *Daphnia magna*. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2006; 50 (4):503-510.
27. Eriksen J, Gustafsson LL, Ateva K, Bastholm-Rahmner P, Ovesjö M-L, Jirlow M, et.al. High adherence to the 'Wise List' treatment recommendations in Stockholm: a 15-year retrospective review of a multifaceted approach promoting rational use of medicines. *BMJ Open*. 2017; 7 (4):e014345.
28. Escher BI, Bramaz N, Richter M, Lienert J. Comparative ecotoxicological hazard assessment of beta-blockers and their human metabolites using a mode-of-action-based test battery and a QSAR approach. *Environmental Science & Technology*. 2006; 40 (23):7402-7408.
29. Fang Y, Karnjanapiboonwong A, Chase DA, Wang J, Morse AN, Anderson TA. Occurrence, fate, and persistence of gemfibrozil in water and soil. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2012; 31 (3):550-555.
30. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C, Tysklind M, Larsson DGJ. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2009; 28 (12):2522-2527.
31. Gilroy EA, Balakrishnan VK, Solomon KR, Sverko E, Sibley PK. Behaviour of pharmaceuticals in spiked lake sediments - effects and interactions with benthic invertebrates. *Chemosphere*. 2012; 86 (6):578-584.
32. Guo J, Boxall A, Selby K. Do Pharmaceuticals Pose a Threat to Primary Producers? *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2015; 45 (23):2565-2610.

33. Guo J, Sinclair CJ, Selby K, Boxall AB. Toxicological and ecotoxicological risk-based prioritization of pharmaceuticals in the natural environment. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2016; 35 (6):1550-1559.
34. Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lutzhoft HC, Jorgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment--a review. *Chemosphere*. 1998; 36 (2):357-393.
35. Hernando MD, Petrovic M, Fernandez-Alba AR, Barcelo D. Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for beta-blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples. *Journal of Chromatography A*. 2004; 1046 (1-2):133-140.
36. Hodgson E. 2012. *Pesticide Biotransformation and Disposition*. 1st. ed: Academic Press.
37. Holm P. The Dynamics of Institutionalization: Transformation Processes in Norwegian Fisheries. *Administrative Science Quarterly*. 1995; 40 (3):398-422.
38. Houeto P. 2002. *Envirovigilance: Réglementation Européenne et Evaluation du risque Environnemental des médicaments*, AFSSAPS, Direction de l'Évaluation des Médicaments et Produits Biologiques.
39. Huggett DB, Brooks BW, Peterson B, Foran CM, Schlenk D. Toxicity of select beta adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (B-blockers) on aquatic organisms. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2002; 43 (2):229-235.
40. Ido A, Hiromori Y, Meng L, Usuda H, Nagase H, Yang M, et al. Occurrence of fibrates and their metabolites in source and drinking water in Shanghai and Zhejiang, China. *Scientific Reports*. 2017; 7:45931.
41. Igos E, Benetto E, Venditti S, Kohler C, Cornelissen A, Moeller R, et al. Is it better to remove pharmaceuticals in decentralized or conventional wastewater treatment plants? A life cycle assessment comparison. *Science of The Total Environment*. 2012; 438:533-540.
42. Isidori M, Nardelli A, Pascarella L, Rubino M, Parrella A. Toxic and genotoxic impact of fibrates and their photoproducts on non-target organisms. *Environment International*. 2007; 33 (5):635-641.

43. Yan YD, Kim HK, Seo KH, Lee WS, Lee GS, Woo JS, et al. The physicochemical properties, in vitro metabolism and pharmacokinetics of a novel ester prodrug of EXP3174. *Molecular Pharmaceutics*. 2010; 7 (6):2132-2140.
44. Jayasiri HB, Purushothaman CS, Vennila A. Pharmaceutically Active Compounds (PhACs): A Threat for Aquatic Environment? *Journal of Marine Science: Research & Development*. 2013; 4 (1):e122.
45. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*. 2010; 154 (2):103-116.
46. Jelic A, Gros M, Ginebreda A, Cespedes-Sanchez R, Ventura F, Petrovic M, et al. Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*. 2011; 45 (3):1165-1176.
47. Jobling S, Tyler CR. Endocrine disruption, parasites and pollutants in wild freshwater fish. *Parasitology*. 2003, 126 Suppl:S103-108.
48. Joss A, Keller E., Alder A. C., Gobel A., McArdell C. S., Ternes T., et al. Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment. *Water Research*. 2005; 39 (14):3139-3152.
49. Kaczala F, Blum SE. The Occurrence of Veterinary Pharmaceuticals in the Environment: A Review. *Current analytical chemistry*. 2016; 12 (3):169-182.
50. Kapusta D. Drug Excretion. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology*. 2007. 1-2.
51. Khalit W, Tay KS. The fate of sotalol in aqueous chlorination: Kinetics, mechanisms and ecotoxicity assessment. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2017; 145:214-220.
52. Kookana, R. S., M. Williams, A. B. A. Boxall, D. G. J. Larsson, S. Gaw, K. Choi, et al. Potential ecological footprints of active pharmaceutical ingredients: an examination of risk factors in low-, middle- and high-income countries. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2014; 69 (1656):20130586.
53. Küster A, Adler N. Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2014; 369 (1656):20130587.

54. Kuster A, Alder A. C., Escher B. I., Duis K., Fenner K., Garric J., et al. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the European Union: A case study with the beta-blocker atenolol. *Integrated Environmental Assessment and Management*. 2010; 6 Supply:514-523.
55. Lang J, Kohidai L. Effects of the aquatic contaminant human pharmaceuticals and their mixtures on the proliferation and migratory responses of the bioindicator freshwater ciliate *Tetrahymena*. *Chemosphere*. 2012; 89 (5):592-601.
56. Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2014; 369 (1656):20130571.
57. Lavado R, Thibaut R, Raldua D, Martin R, Porte C. First evidence of endocrine disruption in feral carp from the Ebro River. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004; 196 (2):247-257.
58. Lee HB, Peart TE, Svoboda ML, Backus S. Occurrence and fate of rosuvastatin, rosuvastatin lactone, and atorvastatin in Canadian sewage and surface water samples. *Chemosphere*. 2009; 77 (10):1285-1291.
59. Lienert J, Burki T, Escher BI. Reducing micropollutants with source control: substance flow analysis of 212 pharmaceuticals in faeces and urine. *Water Science and Technology*. 2007a; 56 (5):87-96.
60. Lienert, J., K. Gudel, and B. I. Escher. 2007b. Screening method for ecotoxicological hazard assessment of 42 pharmaceuticals considering human metabolism and excretory routes. *Environmental Science & Technology*. 41 (12):4471-4478.
61. Liney, K. E., S. Jobling, J. A. Shears, P. Simpson, and C. R. Tyler. 2005. Assessing the sensitivity of different life stages for sexual disruption in roach (*Rutilus rutilus*) exposed to effluents from wastewater treatment works. *Environmental Health Perspectives*. 113 (10):1299-1307.
62. Maszkowska, J., S. Stolte, J. Kumirska, P. Lukaszewicz, K. Mioduszewska, A. Puckowski, M. Caban, M. Wagil, P. Stepnowski, and A. Bialk-Bielinska. 2014. Beta-blockers in the environment: part II. Ecotoxicity study. *Science of the Total Environment*. 493:1122-1126.
63. Maurer, M., B. I. Escher, P. Richle, C. Schaffner, and A. C. Alder. 2007. Elimination of beta-blockers in sewage treatment plants. *Water Research*. 41 (7):1614-1622.

64. Melvin, S. D., and F. D. Leusch. 2016. Removal of trace organic contaminants from domestic wastewater: A meta-analysis comparison of sewage treatment technologies. *Environment International*. 92-93:183-188.
65. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacological Reviews*. 2013; 65 (2):809-848.
66. Miege C, Choubert JM, Ribeiro L, Eusebe M, Coquery M. Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants--conception of a database and first results. *Environmental Pollution*. 2009; 157 (5):1721-1726.
67. Miege C, Favier M, Brosse C, Canler JP, Coquery M. Occurrence of betablockers in effluents of wastewater treatment plants from the Lyon area (France) and risk assessment for the downstream rivers. *Talanta*, 2006; 70 (4):739-744.
68. Minguez,L, Di Poi C, Farcy E, Ballandonne C, Benchouala A, Bojic C, et al. Comparison of the sensitivity of seven marine and freshwater bioassays as regards antidepressant toxicity assessment. *Ecotoxicology* . 2014; 23 (9):1744-1754.
69. Minguez L, Pedelucq J, Farcy E, Ballandonne C, Budzinski H, Halm-Lemeille MP. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environmental Science and Pollution Research (international)*. 2016; 23 (6):4992-5001.
70. Nalecz-Jawecki G, Persoone G. Toxicity of selected pharmaceuticals to the anostracan crustacean *Thamnocephalus platyurus*: comparison of sublethal and lethal effect levels with the 1h Rapidtoxkit and the 24h Thamnotoxkit microbiotests. *Environmental Science and Pollution Research (international)*. 2006; 13 (1):22-27.
71. Nash JP, Kime DE, Van der Ven LT, Wester, W, Brion F, Maack G, et al. Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethynylestradiol causes reproductive failure in fish. *Environmental Health Perspectives*. 2004; 112 (17):1725-1733.
72. Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*. 2004; 427 (6975):630-633.
73. Okuda T, Kobayashi Y, Nagao R, Yamashita N, Tanaka H, Tanaka S, et al. Removal efficiency of 66 pharmaceuticals during wastewater treatment process in Japan. *Water Science and Technology*. 2008; 7 (1):65-71.

74. Ottmar KJ, Colosi LM, Smith JA. Fate and transport of atorvastatin and simvastatin drugs during conventional wastewater treatment. *Chemosphere*. 2012; 88 (10):1184-1189.
75. Owen SF, Giltrow E, Huggett DB, Hutchinson TH, Saye J, Winter MJ, et al. Comparative physiology, pharmacology and toxicology of beta-blockers: mammals versus fish. *Aquatic Toxicology*. 2007; 82 (3):145-162.
76. Pahan K. Lipid-lowering drugs. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* 2006; 63 (10):1165-1178.
77. Porsbring T, Blanck H, Tjellstrom H, Backhaus T. Toxicity of the pharmaceutical clotrimazole to marine microalgal communities. *Aquatic Toxicology*. 2009; 91 (3):203-211.
78. Pugajeva I, Rusko J, Perkons I, Lundanes E, Bartkevics V. Determination of pharmaceutical residues in wastewater using high performance liquid chromatography coupled to quadrupole-Orbitrap mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017; 133:64-74.
79. Quinn B, Gagne F, Blaise C. The effects of pharmaceuticals on the regeneration of the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of The Total Environment*. 2008; 402 (1):62-69.
80. Reemtsma T, Weiss S, Mueller J, Petrovic M, Gonzalez S, Barcelo D, et al. Polar pollutants entry into the water cycle by municipal wastewater: a European perspective. *Environmental Science & Technology*. 2006; 40 (17):5451-5458.
81. Ribeiro S, Torres T, Martins R, Santos MM. Toxicity screening of diclofenac, propranolol, sertraline and simvastatin using *Danio rerio* and *Paracentrotus lividus* embryo bioassays. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2015; 114:67-74.
82. Rivera-Utrilla J, Sanchez-Polo M, Ferro-Garcia MA, Prados-Joya G, Ocampo-Perez R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*. 2013; 93 (7):1268-1287.
83. Saari GN, Scott WC, Brooks BW. Global scanning assessment of calcium channel blockers in the environment: Review and analysis of occurrence, ecotoxicology and hazards in aquatic systems. *Chemosphere*. 2017; 189:466-478.
84. Salonen JS. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta veterinaria Scandinavica. Supplementum*. 1989; 85:49-54.

85. Santos MM, Ruivo R., Lopes-Marques M., Torres T., de los Santos C. B., Castro L. F., et al. Statins: An undesirable class of aquatic contaminants? *Aquatic Toxicology*. 2016; 174:1-9.
86. Segner H, Wenger M, Moller AM, Kollner B, Casanova-Nakayama A. Immunotoxic effects of environmental toxicants in fish - how to assess them? *Environmental Science and Pollution Research (international)*. 2011; 19 (7):2465-2476.
87. Soffker M, Tyler CR. Endocrine disrupting chemicals and sexual behaviors in fish--a critical review on effects and possible consequences. *Critical Reviews in Toxicology*. 2012; 42 (8):653-668.
88. Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen LP, Lutzhoft HC, Halling-Sorensen B. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere*. 2000; 40 (7):783-793.
89. Tischler L, Buzby M, Finan DS, Cunningham VL. Landfill disposal of unused medicines reduces surface water releases. *Integrated Environmental Assessment and Management*. 2013; 9 (1):142-154.
90. Toma A, Crişan O. Green pharmacy - a narrative review. *Clujul medical (1957)*. 2018; 91 (4):391-398.
91. van den Brandhof E-J, Montforts M. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2010; 73 (8):1862-1866.
92. Verdu JR, Lobo JM, Sanchez-Pinero F, Gallego B, Numa C, Lumaret JP, et al. Ivermectin residues disrupt dung beetle diversity, soil properties and ecosystem functioning: An interdisciplinary field study. *Science of The Total Environment*. 2018; 618:219-228.
93. Vieno NM, Harkki H, Tuhkanen T, Kronberg L. Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant. *Environmental Science & Technology*. 2007; 41 (14):5077-5084.
94. Villegas-Navarro A, Rosas L. E., Reyes JL. The heart of *Daphnia magna*: effects of four cardioactive drugs. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2003; 136 (2):127-134.
95. Weston A, Caminada D, Galicia H, Fent K. Effects of lipid-lowering pharmaceuticals bezafibrate and clofibrac acid on lipid metabolism in fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2009; 28 (12):2648-2655.

96. Zhang Z, Tang W. Drug metabolism in drug discovery and development. *Acta pharmaceutica Sinica*. B 2018; 8 (5):721-732.
97. Zurita JL, Repetto G, Jos A, Salguero M, Lopez-Artiguez M, Camean AM. Toxicological effects of the lipid regulator gemfibrozil in four aquatic systems. *Aquatic Toxicology*. 2007; 81 (1):106-115.
98. Apotheka, Nederīgo medikamentu nodošana, Bīstamie atkritumi – zāles, pieejams <https://www.apotheka.lv/aptieku-pakalpojumi/nederigo-medikamentu-nodosana/>, skatīts 14.04.2019.
99. Atkritumi.lv, Sadzīvē radušies medicīnas atkritumi, pieejams <https://www.atkritumi.lv/lv/skirosana/sadzive-radusies-medicinas-atkritumi/>, skatīts 12. 05, 20019.
100. Benu aptieka, Nederīgo medikamentu nodošana, pieejams <http://www.benu.lv/pakalpojumi/nederigo-medikamentu-nodosana/>, skatīts 14.04.2019.
101. EPP (Eiropas Parlamenta un Padomes) direktīva 2013/39/ES (2013. gada 12. augusts), ar ko groza direktīvu 2000/60/EK un direktīvu 2008/105/EK attiecībā uz prioritārajām vielām ūdens resursu politikas jomā, Eiropas Savienības Oficiālais Vēstnesis, 24.8.2013., pieejams <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0039&from=IT>, skatīts 17. 04. 2019.
102. Farmācijas likums, I nodaļa, Vispārīgie noteikumi, pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=43127>, skatīts 07.04.2019.
103. LFB (Latvijas Farmaceitu biedrība), sociālā kampaņa „Nodod zāles” 2014, pieejams <https://www.farmaceutubiedriba.lv/lv/nodod-zales>, skatīts 09.04.2019.
104. Markevica A. Sirds-asinsvadu sistēmas notikumu risku mazinošie medikamenti. *Doctus*, decembris, 2017, pieejams <https://www.doctus.lv/2017/11/sirds-asinsvadu-sistemas-notikumu-risku-mazinosie-medikamenti>, skatīts 19.04.2019.
105. MK 19.04.2011. noteikumi Nr. 302 „Noteikumi par atkritumu klasifikatoru un īpašībām, kuras padara atkritumus bīstamus”, pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=229148>, skatīts 12.04.2019.
106. MK 27.03.2007. noteikumi Nr. 220 „Zāļu iegādes, uzglabāšanas, izlietošanas, uzskaites un iznīcināšanas kārtība ārstniecības iestādēs un sociālās aprūpes institūcijās”; pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=155314>, skatīts 12.04.2019.

107. MK 26.06.2007. noteikumi Nr. 416 „Zāļu izplatīšanas un kvalitātes kontroles kārtība”; pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=159645>, skatīts 12.04.2019.
108. MK 22.05.2012 noteikumi Nr. 353 „Ārstniecības iestādēs radušos atkritumu apsaimniekošanas prasības”; pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=248085>, skatīts 12.04.2019.
109. MK 10.09.2013. noteikumi Nr. 768 „Prasības veterinārmedicīniskās prakses iestādēm un veterinārmedicīniskā pakalpojuma sniedzējiem, to reģistrācijas un reģistrācijas anulēšanas kārtība”; pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=259748>, skatīts 12.04.2019.
110. MK 31.05.2016. noteikumi Nr. 326 „Veterināro zāļu izplatīšanas un kontroles noteikumi”; pieejams <https://likumi.lv/ta/id/282518-veterinaro-zalu-izplatisanas-un-kontroles-noteikumi>, skatīts 12.04.2019.
111. MK 15.12.2009. noteikumi Nr. 1456 „Kārtība, kādā persona, kas nodarbojas ar veterinārmedicīnisko praksi, veic darbības ar narkotiskajām un psihotropajām zālēm”; pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=202415>, skatīts 12.04.2019.
112. MK 05.04.2011. noteikumi Nr. 258 „Kārtība, kādā veterinārmedicīniskās aprūpes iestāde un praktizējošs veterinārārsts iegādājas, uzglabā, uzskaita un izlieto zāles”: pieejams <https://likumi.lv/doc.php?id=228389>, skatīts 12.04.2019.
113. Pārtikas un veterinārais dienests (PVD), Veterinārā uzraudzība, pieejams <http://www.pvd.gov.lv/partikas-un-veterinara-is-dienests/statiskas-lapas/veterinara-uzraudziba?nid=2112#jump>, skatīts 07.04.2019.
114. SPKC (Slimību profilakses un kontroles centrs), statistika 2008.g., sirds un asinsvadu slimības, pieejams https://www.spkc.gov.lv/upload/Veselibas%20aprupes%20statistika/Statistikas%20dati/2008/sirds_un_asinsvadu_slimibas_2008.pdf, skatīts 09.04.2019.
115. SPKC (Slimību profilakses un kontroles centrs), Latvijas iedzīvotāju mūžu visvairāk saīsina sirds un asinsvadu slimības, SPKC statistika, 2017. g., pieejams <http://www.infotop.lv/article/lv/latvijas-iedzivotaju-muzu-visvairak-saisina-sirds-un-asinsvadu-slimibas>, skatīts 12.04.2019.
116. Veselības projekti Latvijai, biedrība, Pētījuma ziņojums, Zāļu utilizācija, pieejams http://www.veselibasprojekti.lv/upload/raksti/EEZ/Petijuma_zinojums_zalu_utilizacija_final.pdf, skatīts 10.04.2019.

117. ZVA, anotācija, Atorvastatīns, pieejams <https://apteka.lv/show-instrukcija-cena-pirkt-buy-price-annotation.php?&Lang=LV&id=5776&medicament=ATORVASTATIN&Linkid=370&ttyp=showlvannot>, skatīts 09.04.2019.
118. ZVA, anotācija, Enalaprilis, pieejams <https://apteka.lv/show-instrukcija-cena-pirkt-buy-price-annotation.php?id=13196&Linkid=2367&Lang=LV&medicament=ENALAPRIL&ttyp=showlvannot>, skatīts 19.04.2019.
119. ZVA, anotācija, Losartāns, pieejams <https://apteka.lv/show-instrukcija-cena-pirkt-buy-price-annotation.php?id=13215&Linkid=730&Lang=LV&medicament=LOSARTAN&ttyp=showlvannot>
120. ZVA, anotācija, Simvastatīns, pieejams <https://apteka.lv/show-instrukcija-cena-pirkt-buy-price-annotation.php?id=15118&Linkid=7595&Lang=LV&medicament=SIMVASTATIN&ttyp=showlvannot>, skatīts 09.04.2019.
121. ZVA, Novērtējums par zāļu iespējamu risku videi jāsniedz jau reģistrējot zāles, 22.10. 2014., pieejams <https://www.zva.gov.lv/lv/jaunumi-un-publikacijas/jaunumi/novertejums-par-zalu-iespejamu-risku-videi-jasniedz-jau-registrejojot-zales-0>, skatīts 18.04.2019.
122. ZVA, zāļu ATKĶ kodi, pieejams <https://www.zva.gov.lv/lv/veselibas-aprupes-specialistiem-un-iestadem/zales/atk-klasifikacija>, skatīts 09.04.2019.
123. ZVA, Zāļu patēriņa statistika, 2017, pieejams <https://www.zva.gov.lv/sites/default/files/2018-05/zva-zstat-2017.pdf>, skatīts 04.04.2019.
124. ZVA, Zāļu utilizācija, pieejams <https://www.zva.gov.lv/lv/pacientiem-un-sabiedribai/zales/zalu-lietosana-un-uzglabasana/zalu-utilizacija>, skatīts 09.04.2019.
125. AstraZeneca. Environmental risk assessment data, Hydrochlorothiazide, 2017, available at <https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/2017/hydrochlorothiazide.pdf>
126. Bergmann A, Fohrmann R, Weber FA. (2011) Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Umweltbundesamt. Available at : <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/4188.pdf>
127. British Pharmacopoeia, Telmisartan, Safety data sheet, 2017, available at https://www.pharmacopoeia.com/Catalogue/Preview?uri=%2Fcontent%2Ffile%2Fproducts%2Fhealthandsafety%2FCat_1202_GB.pdf

128. CAS Registry – The gold standard for chemical substance information, American, Chemical Society, available at <https://www.cas.org/support/documentation/chemical-substances>
129. Chemsafetypro, Chemical Risk Assessment, How to Calculate Predicted No-Effect Concentration (PNEC), 2019, available at [https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How to Calculate Predicted No-Effect Concentration \(PNEC\).html](https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How to Calculate Predicted No-Effect Concentration (PNEC).html)
130. Chemsafetypro, Chemical Risk Assessment, Definition of Toxicological Dose Descriptors (LD50, LC50, EC50, NOAEL, LOAEL, etc), 2019, available at <https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Toxicology Dose Descriptors.html>
131. CWPharma, Clear waters from pharmaceuticals, 2018, available at <http://www.cwpharma.fi/en-US>
132. EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), Annual Review of 2011 and Outlook for 2012, 2012, available at <https://www.efpia.eu/media/25261/annual-review-of-2011-and-outlook-for-2012.pdf>
133. Fick J, Lindberg RH, Kaj L, Brorström Lundén E. Results from the Swedish National Screening Programme, 2010. Swedish Environmental Research Institute, available at <https://www.ivl.se/download/18.343dc99d14e8bb0f58b542e/1443183072893/B2014.pdf>
134. Furberg A. Environmental Risk Assessment of Pharmaceutical Exposure to Fish in the Swedish Göta Älv River .REPORT NO. 2014:9 Department of Energy and Environment Division of Environmental System Analysis, Chalmers University of Technology, Göteborg, Sweden 2014, available at <http://publications.lib.chalmers.se/records/fulltext/202348/202348.pdf>
135. EMA (European Medicines Agency), pieejams https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/seventh-esvac-report-sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2015_en.pdf , skatīts 07.04.2019.
136. Guo J. Impact of pharmaceuticals on algal species. PhD University of York Environment, 2015, 242 pp., available at <https://core.ac.uk/download/pdf/42605695.pdf>
137. HELCOM, Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. HELCOM, Baltic Sea Environment Proceedings No. 149, 2017, available at <http://www.helcom.fi/Lists/Publications/BSEP149.pdf>

138. Kinney P, Rosenthal J, Knowlton K. Assessing Potential Public Health and Air Quality Impacts of Changing Climate and Land Use in Metropolitan New York, A Study by the New York Climate & Health Project, The Earth Institute at Columbia University, 2006, available at <http://static1.1.sqspcdn.com/static/f/551504/6467292/1270769577510/Rosenthal+et+al+eds.pdf?token=uT4575J8D8ssOpXp4Hm1I0iOeNI%3D>
139. Klabunde, R.E. Diuretics, in Cardiovascular Pharmacology Concepts, 2017, available at <https://www.cvpharmacology.com/diuretic/diuretics>
140. KNAPPE, Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters (KNAPPE), Final report, 2008, available at https://cordis.europa.eu/docs/publications/1245/124584761-6_en.pdf
141. Losartan Actavis Teva – Fass, available at <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20060710000343>
142. Loos R, Carvalho R, Comero S, Antonio DC, Ghiani M, Lettieri T, et al. 2012. EU Wide Monitoring Survey on Wastewater Treatment Plant Effluents. JRC Scientific and Policy Reports. Available at : <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/11111111/26927/1/lb-na-25563-en.pdf.pdf>
143. Nawrat A. Pharma and the environment: pollution continues despite public pressure. Pharmaceutical Technology, 2018, available at <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/pharma-and-the-environment-pollution-trend/>
144. Mendozaa A, Aceñac J, Pérezc S, Negreirac N, Barcelóc D, Valcárcela Y, et al. Occurrence of pharmaceuticals in hospital wastewaters and assessment of their associated environmental risk and hazard: a Spanish case study. ICRAPE Paris, 8-9/9/2016. Available at https://www.acadpharm.org/dos_public/13_MLopez_de_Alda_pres.pdf
145. Menise J. Household Pharmaceutical Waste: Disposal and Consumer Awareness in Latvia in 2012. Project, part of the Learn Apply Communicate (LAC) course of the Master's Programme in Environmental Management and Policy (EMP) at the International Institute of Industrial Environmental Economics (IIIEE), Lund University, Sweden, available at http://iiiee-students.se/lac2012/Household_pharmaceutical_waste_Latvia.pdf

146. Monitoring Strategies for Constituents of Emerging Concern (CECs) in Recycled Water, Recommendations of a Science Advisory Panel, 2018, available at https://www.waterboards.ca.gov/water_issues/programs/water_recycling_policy/docs/2018/final_report_monitoring_strategies_for_cecs_in_recycled_water_april2018.pdf
147. Mudgal S, De Toni A, Lockwood S, Salès K, Backhaus T, Sorensen BH. Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report. 2013, Executive Agency for Health and Consumers (BIO Intelligence Service), available https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf
148. Ramipril/Hydrochlorothiazide Krka – Fass, available at <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20150602000084>
149. World Health Organization (WHO), Cardiovascular diseases, available at https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/, skatīts 12.04.2019.