

Gyógyszerek mint környezeti szennyezők

Simon Brigitta¹, Gyéresi Árpád²

¹SC Europharm Holding SA, Nagykereskedelmi Központi Lerakat, Brassó

²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kar, Gyógyszerészeti Kémiai Tanszék

Medicamentele – poluanți ai mediului înconjurător

Tot mai multe cercetări au ca obiect studiul potențialului de contaminare al substanțelor medicamentoase ajunse în mediu. Deși medicamentele sunt destinate legării de receptorii organismului uman pentru obținerea efectului farmacologic dorit, ajunse în mediu, ele vin în contact și cu organismele vegetale și animale. Concentrațiile realizate în mediu sunt foarte mici (de ordinul $\mu\text{g/l}$), dar ele apar în amestec, acțiunea lor farmaco-toxicologică se însumează și în timp se concretizează prin efecte nedorite asupra mediului înconjurător. Transportul și distribuția lor este influențată de proprietățile lor fizico-chimice și proprietatea de legare a mediului înconjurător. Cele mai frecvente surse de contaminare sunt organismul uman și animal prin producții de metabolizare, unitățile sanitare de prevenire și tratament, industria farmaceutică și zootehnia. Din grupa contaminanților de origine farmaceutică fac parte substanțele medicamentoase nemetabolizate, metaboliții, formele conjugate, solvenții folosiți în industria farmaceutică, materiile prime și producții intermediare de sinteză.

Medicines, as environmental pollutants

The pharmaceutical substances are meant to exert their pharmacological effect after they bond to the human organism's receptors, but after metabolism they reach the environment and interact with other living organisms as well. Although the concentrations detected in the different compartments of the environment are quite low (a few $\mu\text{g/l}$), as the pharmaceutical substances do not act alone, but in mixtures, their pharmacological and toxicological effects are summed. Sources of pollution are the living organisms, the agriculture and the healthcare units. The following type of compounds can be considered pharmaceutical contaminants: unmetabolized pharmaceutical substances, metabolites, conjugated forms, degradation products, solvents, raw materials and intermediates of the pharmaceutical industry. These substances reach the environment where they are in a continuous movement and interaction. Their physical – chemical properties, the capacity of adsorption and the uptake properties of the environment condition their transport and distribution.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (2): 152-155

www.emeogysz.ro

A gyógyszeres anyagok felhasználásuk után metabolitok, konjugált formák vagy nem metabolizált vegyületek formájában a környezetbe kerülnek. Az emberi és állati szervezet anyagcseretermékeihez hozzáadódnak a gyógyszer lebomlási termékek, a gyógyszeripari oldószerek és nyersanyagok, a szintézisek köztestermékei. A fő szennyezési források a következők: a mezőgazdasági egységek, egészségügyi megelőző és kezelő egységek (kórházak, gyógyszerárak), a gyógyszeripar és a vegyipar [2, 9].

A jelen dolgozat betekintést nyújt a témával kapcsolatos szakirodalomba. Célja kísérletes tudományos munka elméleti alapjainak megteremtése.

Gyógyszerek és a környezet

A gyógyszeres anyagok a környezetbe jutva a növény- és állatvilággal kapcsolatba kerülnek. Mivel többkomponensű elegyben jelennek meg, a környezeti hatásuk nem egyéni jellegű, az élőszervezetekre kifejtett farmako-toxikológiai aktivitásuk összegeződik [2]. Bár kiürülésük kis koncentrációkban (néhány $\mu\text{g/l}$) történik, de folytonos, az élőszervezetek hosszú ideig vannak kitéve károsító hatásuknak. Ezért felmerül az a kérdés hogy mennyire veszélyesek ezek a nagy biológiai hatékonysággal rendelkező vegyületek.

A gyógyszeres eredetű szennyeződések fő hatásai [2, 4, 5, 9]:

- endokrin diszruptorok (főleg más szennyezők jelenlétében: dioxin, DDT, nitrózaminok),
- megbontják az élőszervezetek hormonális egyensúlyát,
- elősegítik az allergiás reakciók megjelenését,
- növelik a bakteriális, vírusos és gombás betegségekkel szembeni fogékonyságot,
- emésztőrendszeri és idegrendszeri bántalmakat okoznak,

- csökkentik az emberi szervezet védekezőképességét,
- rákkeltő hatásúak lehetnek.

A gyógyszer eredetű szennyezők a környezetben a vízbe, levegőbe, talajba jutnak. A vízi környezetben a víz körforgásának köszönhetően, állandó mozgásban és kölcsönhatásban vannak. Eloszlásukat befolyásolják az anyagok fizikai-kémiai és adszorpciós tulajdonságai és a környezet megkötő képessége.

A víztisztítás után a gyógyszerek a felszíni vizekbe jutnak vagy beszivárognak a talajvízbe. A szilárd szennyezők közvetlenül a felszíni vizekbe jutnak; a mezőgazdaságban használt szerek pedig a talajvízbe jutnak vagy a talajrögök felületéhez kötődnek [8, 9].

Leggyakrabban kimutatott gyógyszercsoportok [2]:

- vény nélkül beszerezhető gyógyszerek: paracetamol, ibuprofen,
- sztimulánsok és metabolitjaik: koffein, kotinin (nikotin metabolit),
- szteroidok és rokonvegyületek: koleszterol, koprosztanol (székletben előforduló szteroid származék), nemi hormonok - 17α -etinilesztradiol,
- antibakteriális szerek: eritromicin metabolitjai, ciprofloxacín, szulfametoxazol,
- vényköteles gyógyszerek és metabolitjaik: kodein, dehidronifedipin (nifedipin metabolit), propranolol, diltiazem, fluoxetin.

Antibakteriális szerek a környezetben

Felhasználás; szennyező források

A gyógyszeres szennyezők kiemelt csoportját a humán, illetve az állatgyógyászatban használt antibakteriális szerek képezik. Ide tartoznak a természetes eredetű antibiotikumok



és a szintézissel előállított kemoterápiás szerek. Az antibiotikumokat és a kemoterápiás szereket a humán terápiában mikrobiális fertőzések kezelésére és megelőzésére használják, az állatgyógyászatban pedig hozamnövelő szerként is alkalmazzák. Az antibiotikumokat a gyümölcsstermesztésben, a méhészetben és az akvakultúrákban is felhasználják [4, 8, 10]. A szervezetből részben átalakult vagy nem metabolizált formában kiürülnek és a szennyvízbe jutnak. Ha a víztisztítási technológia folyamán nem bomlanak el, a víztest különböző részeibe jutnak. Az állatgyógyászatban használt antibiotikumok a trágyázással a talajba és a víztest üledékbe kerülnek, majd beszívórognak a talajvízbe. A haltenyésztésben a fertőzések kezelésére használt antibiotikumokat közvetlenül a vízbe adagolják, így nagy koncentrációban vannak jelen. Mivel az antibakteriális anyagok rendeltetésűtől fogva nagy biológiai hatékonysággal rendelkeznek, a környezetben a vízi- és a talajban élő szervezetekre is hatnak. Bár az antibiotikumokat nagy mennyiségben alkalmazták évtizedeken át, az utóbbi évtizedben hívták fel a figyelmet ezeknek a gyógyszeres anyagoknak a jelenlétére a környezetben.

Az antibiotikumok felhasználására vonatkozó adatok nem teljesek. Wise (2002) értékelései szerint világszerte évente 100.000-200.000 t antibiotikumot használnak. Németországban 250 antibiotikumot és gombaellenes szert alkalmaznak (Kümmerer és Henniger 2003).

1996-ban az Európai Unióban körülbelül 10.200 t antibiotikumot használtak, amelynek 50%-t az állatgyógyászatban alkalmazott kezelési és hozamnövelő szerek tették ki [6].

Az Európai Állategészségügyi Szövetség (FEDESA) adatai szerint, 1999-ben 13.288 t antibiotikumot használtak az Európai Unió és Svájc területén. Ennek 65%-a a humán terápiából származott, 29%-a az állatgyógyászatból, 6%-át pedig a hozamnövelő szerek tették ki. Az Európai Unió tiltja a hozamnövelő szerek alkalmazását; 2000-ben 4 volt a megengedett vegyületek száma, 2005-től pedig ezek használatát is betiltották, ezért az állatgyógyászati antibakteriális szerek használata nagymértékben csökkent a humán terápiában alkalmazott szerekhez viszonyítva. Az Egyesült Államokban viszont, 2001-es adatok szerint, az elhasznált antibiotikum mennyiség 70%-a az állatgyógyászatból származott [6].

A gyógyszeripari egységek és a kórházak szennyvizében kimutatott antibiotikumok koncentrációja elég nagy ahhoz, hogy a szennyvízben található baktériumokra hatást fejtsen ki (Kümmerer 2001). A kommunális szennyvízben az antibiotikum koncentráció néhány nagyságrenddel kisebb. Färber (2002) vizsgálatai szerint a penicillinek, makrolidok, szulfonamidok, fluorokinolonok és tetraciklinek összesítve 15 µg/l-es koncentrációt érnek el a Bonn-i kórház szennyvizében, míg a víztisztító üzemekbe befolyó szennyvízben 1 µg/l-es koncentrációban vannak jelen. Néhány antibiotikum a víztisztítás után vett mintákban is kimutatható: szulfonamidok, makrolidok, klindamicin, metronidazol és az ofloxacin [6].

Eloszlás a környezetben

A felszíni vizekben különböző antibiotikumokat mutattak ki, viszonylag nagy, közel 6 µg/l koncentrációban (Christian,

Calamari, Hirsch, Pearson és Inglis). 1994-es adatok szerint a németországi felszíni vizekben az antibiotikumok elérték a 3,7 µg/l-es koncentrációt. Az antibiotikumok az állati ürülékkel a talajba jutnak, majd a csapadékkal bemosódnak a talajvízbe. Hirsch és mtsai (1999) által végzett vizsgálatok során a falusi zónában vett 51 talajvízminta közül csak 2-ben sikerült antibiotikumokat kimutatni. Németország területén (Baden Württemberg) 105 talajvízmintában a keresett 60 antibiotikumból a következő vegyületeket mutatták ki: szulfametoxazol, szulfadimidin, szulfadiazin, roxitromicin és anhidro-eritromicin (eritromicin lebomlási termék). Helyenként nagyobb koncentrációkban fordulnak elő a talajvízben (gyógyszeripari egységek mellett). Az ivóvízben még nem mutattak ki antibiotikumokat [1, 6].

A környezetben található antibiotikumok közel 40%-a a kórházakból származik. Mivel lebomlásuk mértéke 50-60%-ra tehető, érthető, hogy a környezetbe jutó antibiotikumok mennyisége számottevő. A környezetben a gyomírtó szerekhez hasonló nagyságú koncentrációkat is elérhetnek (néhány µg-tól g-nyi nagyságrendig) [8].

A szennyvizekkel ürülő antibiotikumok és lebomlási termékeik a felszíni vizekbe, talajvízbe illetve a talajba jutnak. A szennyvíz üledékében a fluorokinolonok koncentrációja 1,4–2,42 mg/kg között változik. A humán terápiában használt fluorokinolonok és makrolidok a talaj felszínére kerülnek és néhány hónap után is kimutathatók a mintavétel helyszínén. Az állati vizeletben a tetraciklinek és a szulfonamidok elérhetik a 20 mg/l illetve a 40 mg/l-es koncentrációt [6].

Hamscher és mtsai (2002) a megvizsgált 12 talajmintából 10-ben találtak tetraciklint és klórtetraciklint. Az átlagos tetraciklin koncentráció rétegenként változik: 86,2 µg/kg (0-10 cm), 198,7 µg/kg (10-20 cm) és 171,7 µg/kg (20-30 cm); a klórtetraciklin esetében a koncentráció 4,6-7,3 µg/kg között mozog mindhárom megvizsgált rétegben. A tetraciklinek az állati ürülékkel kerülnek a talajba, kötődnek és felhalmozódnak. Mivel intenzíven adszorbeálódnak, megbontják a talaj baktériumflórájának egyensúlyát. A trágyával talajba kerülő szulfadimidin 7 hónap után is kimutatható a mintavétel helyszínén. A haltenyésztésekben használt fluorokinolonok a vízből közvetlenül az üledékbe kerülnek, az ott létrehozott koncentrációban már gátolják a baktériumok szaporodását [6, 8].

Mivel a rendelkezésünkre álló adatok nem cáfolják a feltételezést miszerint a környezetbe kerülő antibiotikumok befolyásolják az ökoszisztéma egyensúlyát, a kiürülésükre vonatkozó adatok nagyon fontosak. A környezetbe kerülő szennyezők különböző lebomlási folyamatokat szenvednek, amelyek teljes vagy részleges lebomláshoz illetve mineralizációhoz vezetnek. A legtöbb vegyület amfoter jellegű és vizes közegben ionizált formában van jelen. A szervezetben végbemenő folyamatok során részben átalakulnak vagy nem metabolizált formában kiürülnek. A kiürülő antibiotikumok sorsa eltérő, a fizikai-kémiai vagy adszorpció tulajdonságaiktól függően [4]. A nehezen lebomló antibiotikumok inkább a talajhoz kötődnek és főleg a felszíni vizekben és a talajvízben jelennek meg, ami lehetővé teszi szállításukat nagy távolságokra is. Más vegyületek abiotikus és biotikus lebomlási folyamatokon (adszorpció,

mineralizáció, hidrolízis, fotolízis, termolízis, redox reakciók) mennek át [3, 4, 5].

Lebomlási folyamatok

Biotikus lebomlási folyamatok. A biológiai degradációnak kulcsszerepe van a környezetben, de a fotokémiai és hidrolízises folyamatok is fontos szerepet játszanak. Különböző antibakteriális szerek lebomlását vizsgálva megállapították, hogy a kommunális hulladékban előforduló antibiotikumok nagyrésze könnyen bomlik (szulfonamidok), míg mások csak részben bomlanak le biodegradáció által és ilyenformán hosszú időn át megmaradnak a környezetben, károsítva azt. A mikrobiális lebomlás a felszíni vizekben lassabban megy végbe mint a hulladéktelepen mert a vízben élő baktériumok száma és diverzitása jóval kisebb. A talajban és az üledékben megjelenő antibiotikumok stabilitása szintén nagynak bizonyult úgy laboratóriumi körülmények között mint a terepen végzett vizsgálatok folyamán. A haltenyészetekben felhasznált antibakteriális anyagok felezési ideje nagy úgy a talajban, mint az üledékben [1, 6].

Abiotikus folyamatok – fotodegradáció, hidrolízis és termolízis. Bár a baktériumok fontos szerepet játszanak a környezeti szennyeződések lebomlásában, ezeknek az anyagoknak az eltávolítása nemcsak a mikroorganizmusok tevékenységének eredménye. Ha az anyag fényérzékeny, akkor a fotodegradáció a legfontosabb lebomlási folyamat. A fotodegradáció főleg a felszíni vizekben megy végbe, mivel a talaj és az üledék fénymentes közeget képez és megakadályozza a fotokémiai reakciót. *Samuelsen* (1989) az oxitettraciklin fényérzékenységet tanulmányozva a tenger-vízben és az üledékben, megfigyelte hogy az oxitettraciklin jóval stabilabb az üledékben. Mivel a fotodegradáción kívül más környezeti lebomlási folyamat nem ismeretes, feltételezhető hogy az oxitettraciklin elég hosszú ideig megmarad az üledékben. Fontos megjegyezni azt, hogy a bio- és fotodegradációs vizsgálatok eredményei nagymértékben függenek a külső tényezőktől (hőmérséklet, matrixösszetétel). A tetraciklinek és az aminoglikozidok fotodegradáció által bomlanak. A fluorokinolonok stabilak a hidrolízissel és a magas hőmérséklettel szemben, viszont érzékenyek az ultraibolya besugárzásra. A béta laktám típusú antibiotikumok molekulája a betalaktamázok hatására vagy kémiai hidrolízissel bomlik, ezért csak nagyon ritkán lehet kimutatni őket a vízi környezetben [6].

A virginiamicin aerób lebomlását tanulmányozva 6 különböző összetételű talajmintában, összefüggést találtak a talaj összetétele és a gyógyszeres szennyezők kiküszöbölési illetve felezési ideje között. A lebomlás mind a 6 talajmintában végbe ment, de a felezési idők nagymértékben eltértek (87 és 173 nap között változtak), a környezeti tényezőktől függően. Például az oxitettraciklin felezési ideje a hőmérséklettől, fényintenzitástól és a vízhozamtól függően változik [6].

Adsorpció és komplexképzés. Ionos kölcsönhatások következtében a talajba jutó antibiotikumok a szerves molekulákhoz vagy az ásványi anyagokhoz kötődnek, a környezet pH-jától függően. A folyamat főleg a tetraciklinekre jellemző (klórtetraciklin, oxitettraciklin), kisebb mértékben jelentkezik a makrolidoknál, fluorokinolonoknál és a szulfonamidoknál.

A gyógyszeres szennyező eltűnése a vizsgálati periódus folyamán nem mindig biológiai vagy fotokémiai bomlás eredménye. A tetraciklinek például hajlamosak a talajrögök felületéhez kötődni és komplexeket képezni az ott jelenlevő ionokkal. Az antibiotikumok adsorpciója függ a talaj pH-jától, a jelenlevő szerves és ásványi anyagoktól valamint az eloszlási hányadostól. A komplexképzés miatt a kimutatásuk nem lehetséges és az antibakteriális aktivitásuk is csökken. A tetraciklinek a kétvegyértékű kationokhoz (kalcium, magnézium) kapcsolódnak [6].

Az antibiotikumok környezeti hatásai

A gyógyszeres szennyezők károsító hatást gyakorolnak a vízi és szárazföldi szervezetekre egyaránt. Az antibiotikumok különös figyelmet érdemelnek, ugyanis nem bizonyított hogy milyen mértékben segítik elő a mikrobiális gyógyszerrezisztencia megjelenését. Mivel az antibiotikumok rendeltetésüktől fogva a mikroorganizmusokra károsító hatást fejtenek ki, a baktériumok, algák és a mikroalgák érzékenyek ezekre a vegyületekre. Az antibiotikumok hozzájárulnak a környezeti egyensúly megbomlásához mert elpusztítják a környezeti szennyeződések lebontásában szerepet játszó baktériumokat és elősegítik a patogén mikroorganizmusok elszaporodását. A talajban élő mikroorganizmusokra hatnak: pl. az oxitettraciklin bénítja az enzimek működését már 0,01 mg / kg-nyi koncentrációban [2, 6].

Laboratóriumi körülmények között végzett vizsgálatok bizonyítják hogy a kórházi szennyvizekben levő antibakteriális szennyezők a mikroba populációk számát csökkentik és a diverzitásukat módosítják (*Stanislawski*, 1979). Ezeket a következtetéseket alátámasztották *Kümmerer és Al-Ahmad* megfigyelései (1999). A szennyvíztisztítás egyik fontos eleme a nitrifikációs folyamat, amelynek során a toxikus ammónia kiküszöbölhető. Az antibakteriális anyagoknak a nitrifikációs folyamatokra kifejtett hatását tanulmányozva, a rövid időtartamú vizsgálatok folyamán (2-4 óra) az antibakteriális szennyezők csak nagy koncentrációban gátolták a nitrifikációs folyamatokat.

A krónikus vizsgálatokban (5 nap feletti) már egy nagyságrenddel kisebb koncentrációban is megakadályozták a folyamatot [6]. Mivel az antibiotikumok specifikus módon ható vegyületek, ezért tanácsos hosszú időtartamú vizsgálatokban figyelni a hatásukat.

Ha az antibakteriális szerek a szennyvíztisztító üzemekben nem bomlanak el, a felszíni vizekbe jutnak és a trófikus lánc különböző szintjén hatnak az élőszervezetekre. *Thomulka és McGee* több antibiotikumnak (novobiocin, tetraciklin, kloramfenikol, ampicillin, sztreptomycin) a *Vibrio harveyi*re gyakorolt toxikus hatását tanulmányozták 2 biológiai módszer segítségével. A rövid időtartamú vizsgálatok során nem figyeltek meg toxikus hatást. A hosszú időtartamú vizsgálatokban, ahol a szaporodási képességet követték, a legtöbb antibakteriális szer esetében gátló hatást írtak le. A *Vibrio fischeri* végzett, biolumineszcencia gátlásán alapuló hosszú időtartamú tesztek esetében 2 antibiotikumnál figyeltek meg gátló hatást a várható környezeti koncentrációknak megfelelő töménységben. Laboratóriumi modellekben friss vizet használva a vizsgált antibiotikumok

gátló hatást fejtettek ki a hozzáadott nitrifikáló baktériumokra. A gátló hatás már olyan koncentrációknál megjelent amelyek az akvakultúrában használt antibiotikumok esetében a környezetben létrejönnek [6].

Az algák érzékenysége az antibakteriális szerekkel szemben változó. A *Microcystis aeruginosa* mikroalga növekedését már 0,1 mg/l-nél kisebb koncentrációban gátolták az antibakteriális szerek. A *Selenastrum capricornutum* alga 2 vagy 3 nagyságrenddel kisebb koncentrációra is érzékeny. A zöldes-barna algák csoportja (cyanobacteria) több antibiotikumra érzékeny (amoxicillin, benzilpenicillin, sarafloxin, spiramicin, tetraciklin). Sørensen és Lanzky (1997) rövid időtartamú toxicitási tesztekben vizsgálta a metronidazol ökotoxikológiai hatását a *Chlorella* fajokra és a *Selenastrum capricornutum*-ra. Az eredmények alátámasztották az algák növekedésének gátlására vonatkozó feltételezéseket. Mivel az algák a táplálkozási lánc alapját képezik, akár kis változások is megbonthatják a víztest egyensúlyát [6].

A magasabbrendű szervezetek, mint a rákok, már kevésbé érzékenyek az antibakteriális szerekre. Negatív befolyást már csak nagyobb koncentrációknál figyeltek meg (10-100 mg/l-es töménységnél), amely azonban a környezetben ritkán valósul meg. Az antibakteriális szerek az *Artemia salina* (sórák) petéinek növekedését gátolják és a *Daphnia magna* szaporodását csökkentik. A furazolidon 1 mg/l-es koncentráció alatt is már 50%-os mortalitást okoz a *Culex pipiens molestus* (házi szúnyog) lárváinál és a *Daphnia magna* és az *Artemia salina* esetében is. Mivel a vizsgált alacsonyrendű vízi állatfajok fejlettebb vízi szervezetek táplálékát képezik, eltűnésük a trófikus láncból a környezet egyensúlyának megromlásához vezet. [6].

Az antibakteriális szerek a vízi állatok viselkedését is befolyásolják. Bizonyított tény hogy az antibiotikumok befolyásolják a *Daphnia magna* (vízibolha néven ismert ágascspúpú rák) fototaxisát (fény kiváltotta mozgását). Ezek az állatok nagyon érzékenyek a víz minőségének romlására, ezért számos kutatás és ipari fejlesztés használja őket a víz monitorizálására és a minőségének tesztelésére [6].

A halakra kifejtett hatások nem bizonyított. Különböző fajokat vizsgáltak: *Brachydanio rerio* (zebrahal), *Lebistes reticulatus* (guppi), *Salmo gairdneri* (szivárványos pisztráng). A haltenyésztésben intenzíven használt antibakteriális szerek a várható környezeti koncentrációnál jóval nagyobb töménységben okoznak csontváz deformációt [6].

Az antibakteriális szerek minőségi és mennyiségi változást okozhatnak az üledékben élő baktériumpopulációban és befolyásolják a szerves anyagok lebomlását. 10 mg/kg-os töménységben a baktériumok szaporodását erősen gátolják, míg a talajban élő gombák növekedését elősegítik. Befolyásolják a szulfát redukáló baktériumok növekedését és a fermentáló baktériumok szaporodását is. Az antibakteriális szerek a talajrögök felületéhez kötődnek és különböző ionokkal komplexeket képeznek, ami az antibakteriális hatásuk elvesztésével járhat. Az erre vonatkozó adatok azonban ellentmondóak. A különbségeket a talaj eltérő összetételével magyarázzák, ami az antibakteriális szerek adszorpcióját befolyásolja. Egy másik fontos tényező a felhalmozódási potenciál. A vízben nehezen

oldódó, felhalmozódásra hajlamos antibiotikumok oktanol / víz megoszlási tényezője nagyobb mint 1000 [6].

Következtetés

Kevés olyan adat áll rendelkezésünkre, amely az antibakteriális szereknek a környezetben való előfordulására, sorsára illetve a vízi és szárazföldi ökoszisztémákra gyakorolt hatására vonatkozik. Mivel a bakteriális gyógyszerrezisztencia kialakulásában játszott szerepük még nem tisztázott, az Európai Unió 2002-ben megfogalmazott előírásai az antibakteriális szerek alkalmazásának csökkentését, illetve csak a jól megalapozott céllal való használatát javasolják.

A környezetbe kerülő gyógyszeres anyagok kimutatása és hatásuk felmérése időszerű kérdés. A témakör további tanulmányozása által a szerzők célja az antibakteriális gyógyszermaradványok vizsgálata hazai környezetben.

Irodalom

1. Christian T. et al. - *Determination of Antibiotic Residues in Manure, Soil and Surface Waters*, Acta hydrochim. hydrobiol., 2003, 31, 36-44.
2. Daughton Ch. G. - *Pharmaceuticals in the Environment: Overarching Issues and Overview*, Environmental Protection Agency, American Chemical Society, Symposium Series 2001, 791, Washington, 2-38.
3. Gobel A. et al. - *Trace Determination of Macrolide and Sulfonamide Antimicrobials, a Human Sulfonamide Metabolite and Trimetoprim in Wastewater using Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Tandem Mass Spectrometry*, Analytical Chemistry, 2004, vol. 76(16), 4756-4764.
4. Huang C. et al. - *Assessment of Potential Antibiotic Contaminants in Water and Preliminary Occurrence Analysis*, Universities Council on Water Resources, Water Resources Update, no. 120, September 2001.
5. Karthikeyan K.G., Bleam W. - *Final Project Report for Occurrence of Antibiotics in Wastewater Effluents and their Mobility in Soils: a Case Study for Wisconsin*, University of Wisconsin, DNR Project no. 169, submitted to the Wisconsin Department of Natural Resources, Wisconsin Department of Agriculture, Trade and Consumer Protection, October 2003.
6. Kümmerer K. - *Pharmaceuticals in the environment, sources, fate, effects and risks*, second edition, Springer, Berlin, 2004, 209-223.
7. Lindberg R. - *Determination of Antibiotics in the Swedish Environment with Emphasis on Sewage Treatment Plants*, Environmental Chemistry, Department of Chemistry, Umea University, Umea, Sweden, 2006.
8. Stoob K. - *Veterinary Sulfonamide Antibiotics in the Environment: Fate in Grassland Soils and Transport to Surface Waters*, Dissertation ETH N. 16348, submitted to the Swiss Federal Institute of Technology Zürich for the degree of Doctor of Sciences, Zürich, 2005.
9. Sujbert L. - *Gyógyszermaradvány a vízi környezetben és jelentőségének kérdései*, Gyógyszerészet, 2006, 50, 539- 545.
10. Zhengqi Y. et al. - *Occurrence of Antibiotics in Drinking Water*, Water Resource Research Institute of the University of North Carolina, U.S. Environmental Protection Agency, Project No. R829014.