

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

INGA BARANAUSKAITĖ-FEDOROVA

ŽMONĖMS GYDYTI VARTOJAMŲ  
PASIRINKTŲ FARMACINIŲ MEDŽIAGŲ  
RIZIKOS VANDENS APLINKAI VERTINIMAS  
LIETUVOJE

Daktaro disertacija  
Technologijos mokslai, aplinkos inžinerija (T 004)

Kaunas, 2023

Disertacija rengta 2014–2022 metais Kauno technologijos universiteto Aplinkos inžinerijos institute.

**Mokslinis vadovas:**

prof. dr. Jolanta DVARIONIENĖ (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, aplinkos inžinerija, T 004).

Interneto svetainės, kurioje skelbiama disertacija, adresas:

<http://ktu.edu>

Redagavo:

Aurelija Gražina Rukšaitė (leidykla „Technologija“)

## TURINYS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>LENTELIŲ SĄRAŠAS .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>SANTRUMPOS .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>ĮVADAS.....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1. MOKSLINIŲ TYRIMŲ IR TEISINĖS REGULIACIJOS FARMACINĖMS MEDŽIAGOMS APLINKOJE APŽVALGA.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>1.1. Tiriamųjų farmacinių medžiagų poveikis aplinkai.....</b>  | <b>13</b> |
| <b>1.2. Teisinis farmacinių medžiagų reguliavimas aplinkoje.....</b>  | <b>17</b> |
| <b>1.3. Tiriamųjų farmacinių medžiagų paplitimas aplinkoje .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>1.4. Metodologijos, taikytos mikroteršalams tirti ir valdyti aplinkoje .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas.....</b>   | <b>35</b> |
| <b>2. TYRIMŲ METODIKA .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>2.1. Metodinė struktūra .....</b>  | <b>37</b> |
| <b>2.2. Farmacinių medžiagų srautų analizė .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>2.3. Nuotekų mėginių rinkimas ir nuotekų analizė [43] .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>2.4. Poveikio aplinkai rizikos vertinimas .....</b>  | <b>41</b> |
| 2.4.1. Farmacinių medžiagų suvartojimo kiekis geografiniame segmente .....  | 41        |
| 2.4.2. Farmacinių medžiagų nustatymas įtekančiose ir ištekančiose nuotekose .....   | 42        |
| 2.4.3. Numatoma koncentracija aplinkoje iš NVĮ išleidžiamose nuotekose ir paviršiniuose vandenyse .....                                   | 42        |
| <b>2.5. Aplinkos vadybos sistema.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>3. TYRIMŲ REZULTATAI IR DISKUSIJA.....</b>   | <b>45</b> |
| <b>3.1. Tiriamųjų farmacinių medžiagų suvartojimo tendencijos.....</b>  | <b>45</b> |
| 3.1.1. Diklofenako ir estradiolių suvartojimo tendencijos.....  | 45        |
| 3.1.2. Azimitrocino, klarimitrocino, erimitrocino vartojimo tendencijos.....  | 48        |
| <b>3.2. Farmacinių medžiagų srautų analizės Lietuvos kontekste.....</b>   | <b>53</b> |
| 3.2.1. Diklofenako srautų analizė Lietuvoje. 2013 metų duomenys.....  | 53        |
| 3.2.2. Makrolidų grupės antibiotikų srautų analizė Lietuvoje. 2021 metų duomenys.....   | 58        |
| <b>3.3. Tiriamųjų farmacinių medžiagų, DCF, E1, E2 ir EE2, kiekių nustatymas Kauno ir Marijampolės miestų nuotekose 2013 metais .....</b> | <b>66</b> |
| 3.3.1. DCF, E1, E2 ir EE2 koncentracijoms nuotekose matuoti pasirinktos vietos .....  | 66        |

|                                     |  |           |
|-------------------------------------|--|-----------|
| 3.3.2.                              | Farmacinių medžiagų nuotekose tyrimo rezultatai .....  | 66        |
| 3.3.3.                              | Farmacinių medžiagų likučių nuotekose ir paviršiniuose vandenyse palyginimas su kitomis šalimis Šitas pakeistas, yra atskirai..... | 68        |
| <b>3.4.</b>                         | <b>Pasirinktų farmacinių medžiagų rizikos aplinkai vertinimas skirtingais laikotarpiais .....</b>                                  | <b>69</b> |
| 3.4.1.                              | DCF, E2 ir EE2 <i>PNEC</i> ir <i>PEC</i> koncentracijos 2013 metais .....  | 69        |
| 3.4.2.                              | DCF, E2 ir EE2 rizikos aplinkai vertinimo rezultatų aptarimas .....  | 70        |
| 3.4.3.                              | AZI, CLA, ERY antibiotikų <i>PNEC</i> ir <i>PEC</i> koncentracijos 2021 metais .....   | 71        |
| 3.4.4.                              | AZI, CLA, ERY koncentracijų aplinkoje verčių aptarimas .....   | 72        |
| 3.4.5.                              | AZI, CLA, ERY rizikos aplinkai vertinimo rezultatų aptarimas .....   | 74        |
| <b>3.5.</b>                         | <b>Aplinkos valdymo sistemos teorijos taikymas farmacinių medžiagų koncentracijai nuotekose kontroliuoti.....</b>                  | <b>76</b> |
| 3.5.1.                              | Sistemos apibrėžimas ir diskusija apie jos pritaikomumą .....  | 76        |
| 3.5.2.                              | Nuotekų, kuriose yra farmacinių medžiagų, aplinkos valdymo sistema .....   | 77        |
| <b>IŠVADOS .....</b>                |  | <b>81</b> |
| <b>LITERATŪROS SĄRAŠAS.....</b>     |  | <b>83</b> |
| <b>MOKSLINIAI STRAIPSNIAI .....</b> |  | <b>94</b> |
| <b>CURRICULUM VITAE .....</b>       |  | <b>97</b> |
| <b>PADĖKA .....</b>                 |  | <b>98</b> |
| <b>PRIEDAS.....</b>                 |  | <b>99</b> |

## LENTELIŲ SĄRAŠAS

**1.1 lentelė.** Toksinė ir ekotoksikologinė pasirinktų farmacinių medžiagų reikšmė

**1.2 lentelė.** Didžiausia DFC ir ERY leidžiamoji koncentracija (DLK) gyvūninės kilmės produktuose [37]

**1.3 lentelė.** Tiriamųjų farmacinių medžiagų likučių koncentracijos aplinkoje, publikuotos 1999–2022 metais

**1.4 lentelė.** Diklofenako, 17-beta-estradiolio, 17-alfa-etinilestradiolio, makrolidų antibiotikų koncentracijų nustatymo ir aptikimo ribos [76]

**1.5 lentelė.** Mikroteršalų aplinkoje valdymo tyrimams taikyti modeliai. Pasaulio praktika 2004–2021 metais.

**2.1 lentelė.** Tiriamųjų farmacinių medžiagų išsiskyrimo rodiklis

**3.1 lentelė.** Tiriamųjų medžiagų pardavimai Lietuvoje 2009–2021 metais

**3.2 lentelė.** Lietuvoje 2021 m. parduotų makrolidų grupės antibiotikų kiekis

**3.3 lentelė.** Diklofenako koncentracijos nuotekose nustatymo rezultatai

**3.4 lentelė.** E1, E2 ir EE2 koncentracijų nuotekose nustatymo rezultatai

**3.5 lentelė.** Diklofenako suvartojimo aptikimo aplinkoje Rusijoje ir Lietuvoje palyginimas

**3.6 lentelė.** DCF, E2 ir EE2 suvartojimo kiekis (kg/m.) tiriamojoje teritorijoje (2013 m.), įtekančių ir ištekančių nuotekų PEC, ekskrecija į aplinką ir išvalymo iš nuotekų efektyvumas

**3.7 lentelė.** Tiriamųjų medžiagų prognozuojamos koncentracijos paviršiniuose vandenyse ir jų rizikos aplinkai vertinimo rezultatai

**3.8 lentelė.** DCF, E2 ir EE2 maksimali dienos dozė (mg) ir toksikologinės medžiagų reikšmės

**3.9 lentelė.** Išmatuotos ir prognozuojamos DCF koncentracijos nuotekose palyginimas

**3.10 lentelė.** Bandomųjų medžiagų suvartojimas (kg/m.) tiriamoje teritorijoje, prognozuojama koncentracija aplinkoje ( $PEC_{(j,iš)}$ ) nuotekose,  $PEC_{(j,pav)}$  paviršiniuose vandenyse,  $E_j$  ir  $R_j$  frakcijos,  $PNEC$

**3.11 lentelė.** Vaistinių medžiagų koncentracija [78,118] ir šalinimo efektyvumas pasirinktuose nuotekų valymo įrenginiuose

**3.12 lentelė.** PEC (priimtinos, viršytos ir sumažintos) patikimumo reikšmės, pagrįstos PEC ir MEC santykiu (pagal Coetsier kriterijų rinkinį)

## PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

- 1.1 pav.** Farmacinių medžiagų srautai [38]
- 2 pav.** Žmogaus vartojamų farmacinių medžiagų metabolizmas aplinkoje [25]
- 3 pav.** Farmacinių medžiagų paviršiniuose vandenyse koncentracijų vidurkis Lietuvoje (n=16) ir Latvijoje (n=18) [75]
- 4. pav.** Medžiagų srautų analizės metodo pagrindinės dalys [10]
- 5 pav.** Atliekų tvarkymo sistemos nurodytiems šalinimo būdams, įskaitant procesus tarp sistemų [83]
- 6 pav.** Integruota farmacinių medžiagų srautų analizė rizikos aplinkai vertinimo metodikoje
- 3.1 pav.** Bendri vaistinių preparatų suvartojimo duomenys Lietuvoje 2009–2021 metais
- 3.2 pav.** Diklofenako ir estradiolių suvartojimo duomenys 2017–2021 metais
- 3.3 pav.** Diklofenako pardavimai vaistinėms ir asmens sveikatos priežiūros įstaigoms (ASPI) 2017–2021 metais
- 3.4 pav.** Sisteminiam vartojimui skirtų antibakterinių medžiagų (ATC J01 grupė) suvartojimo rodiklis bendruomenės ir ligoninių sektoriuje Europoje 2018–2020 ataskaitiniais metais
- 3.5 pav.** Sisteminiam vartojimui skirtų antibakterinių vaistų (ATC J01 grupė) vartojimo rodiklis bendruomenės ir ligoninių sektoriuje Lietuvoje 2017–2021 ataskaitiniais metais
- 3.6 pav.** Tiriamųjų makrolidų grupės antibiotikų vartojimo lygis Lietuvoje ataskaitiniais 2017–2021 metais
- 3.7 pav.** Eritromicino suvartojimo tendencijos 2017–2021 metais
- 3.8 pav.** Azitromicino suvartojimo tendencijos 2017–2021 metais
- 3.9 pav.** Klaritromicino suvartojimo tendencijos 2017–2021 metais
- 3.10 pav.** Diklofenako iš namų ūkių pasiskirstymas, %
- 3.11 pav.** Diklofenako srautai Lietuvoje. Balansinė srautų schema, 2013 metai
- 3.12 pav.** Vaistų vartojimo matrica valstybinių įstaigų ir namų ūkių išleidimo duomenims įvertinti
- 3.13 pav.** Makrolidų grupės antibiotikų (eritromicino, klaritromicino ir azitromicino) srautai Lietuvoje 2021 metais
- 3.14 pav.** (a) Kauno miesto NVĮ technologinė schema; (b) Marijampolės miesto NVĮ technologinė schema
- 3.15 pav.** Makrolidų grupės antibiotikų prognozuojamos koncentracijos aplinkoje (*PEC*) santykis tarp nuotekų valymo įrenginių (NVĮ) nuotekose ir paviršiniuose vandenyse Klaipėdos rajone ir numatomos poveikio nesukeliančios koncentracijos (*PNEC*)
- 3.16 pav.** Tikslinių Lietuvos nuotekų valymo įrenginių (NVĮ) lokacijos – mėginių ėmimo vietos
- 3.17 pav.** Makrolidų grupės antibiotikų išmatuotų koncentracijų aplinkoje (*MEC*) santykis tarp NVĮ įtekančiose ir ištekančiose nuotekose tiksliniuose NVĮ Klaipėdos apskrityje bei *PNEC*

**3.18 pav.** Nuotekų, kuriose yra farmacinių medžiagų, aplinkos valdymo sistema [43,145]

## SANTRUMPOS

### *Santrumpos:*

- AAM – atsparumas antibakterinėms medžiagoms;
- ATC – Anatomicinė terapinė cheminė vaistų klasifikacija;
- AZI – makrolidų grupės antibiotikas azitromicinas;
- BDS*<sub>7</sub> – ištirpusio deguonies kiekis, suvartojamas biocheminiam organinių medžiagų oksidavimui per septynias paras;
- ChDS – cheminis deguonies suvartojimas. Deguonies kiekis, suvartojamas vandenyje nuotekose esančioms organinėms medžiagoms oksiduoti taikant bichromatinį metodą;
- CLA – makrolidų grupės antibiotikas klaritromicinas;
- DCF – farmacinė medžiaga diklofenakas;
- DDD* – Pasaulinės sveikatos organizacijos nustatyta suaugusio asmens pagrindinei terapinei indikacijai per parą suvartojamas vaisto dozės kiekis, išreikštas kiekybiniu vienetu (mg arba g);
- DLK* – didžiausia leidžiama teršalų koncentracija arba didžiausi likučių kiekiai, jeigu aptariami yra veterinariniai vaistai;
- E1 – farmacinė medžiaga estriolis;
- E2 – farmacinė medžiaga 17-β-estradiolis;
- EC*<sub>x</sub> – poveikio koncentracija, kuriai esant x% tirtų organizmų pasireiškė statistiškai reikšmingas cheminės medžiagos poveikis (mirštamumas, augimo slopinimas, dauginimasis ir kt.). Darbe naudojamas indeksas – *EC*<sub>10</sub>;
- EE2 – farmacinė medžiaga 17-α-etinilestradiolis;
- ERY – makrolidų grupės antibiotikas eritromicinas;
- ES – Europos Sąjunga;
- GE – gyventojų ekvivalentas;
- KA – komunalinės atliekos;
- MEC* – farmacinių medžiagų išmatuota koncentracija aplinkoje;
- NOEC* – koncentracija be pastebimo poveikio;
- PEC* – prognozuojama koncentracija aplinkoje (medžiagos koncentracija, kuri po tam tikro laiko gali būti aptikta aplinkoje ir yra nustatoma atliekant poveikio aplinkai vertinimą);
- PNEC* – prognozuojama neveiki koncentracija (medžiagos koncentracija, už kurią mažesnė koncentracija nesukeltų nepalankių pakitimų aplinkos komponentui ir yra nustatoma atliekant dozės ir atsako vertinimą);
- SM – skendinčios medžiagos;
- UBR – upių baseinų rajonai;
- VM-AKS – vidutinis metinis aplinkos kokybės standartas. Rodiklis atspindi lėtinį poveikį, tai yra riba, užtikrinanti apsaugą nuo ilgalaikių negrįžtamų pasekmių;
- VVKT – Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba.



## ĮVADAS

### *Temos aktualumas*

Paviršinio vandens cheminė tarša kelia grėsmę vandens aplinkai. Jos poveikis gali būti ūmus ir ilgalaikis toksiškumas vandens organizmams, teršalų kaupimasis ekosistemose ir biologinės įvairovės nykimas, taip pat pavojus žmonių sveikatai. 2013 m. direktyvoje 2013/39/ES tarp prioritetinių medžiagų vandens politikos srityje buvo pirmą kartą paminėtos farmacinės medžiagos diklofenakas, 17-β-estradiolis ir 17-α-etinilestradiolis, siekiant surinkti stebėjimo duomenis, palengvinančius atitinkamų priemonių, skirtų tų medžiagų keliamai rizikai spręsti, nustatymas. 2015 m. Europos Sąjungos (ES) mastu stebimų medžiagų sąrašas buvo papildytas makrolidų grupės antibiotikais – eritromicinu, klaritromicinu, azitromicinu [1]. Pasaulio sveikatos organizacija vertina makrolidus kaip vienus iš svarbiausių antibiotikų žmonių medicinoje pasaulyje. Antibiotikai dažniausiai žinomi kaip vaistai, skirti žmonių ir gyvūnų infekcinėms ligoms gydyti, arba kaip gyvulių augimo stimulatoriai, naudojami žemės ūkyje ir akvakultūroje [2]. Per didelis ir didėjantis antibiotikų vartojimas ir piktnaudžiavimas šiais vaistais kelia visuomenės susirūpinimą [3]. Didžiausią nerimą kelia tai, kad jų atsiradimas gali paspartinti atsparumo antibiotikams plitimą gamtinėje aplinkoje [4,5], taigi tai turi įtakos žmonėms. Net iki 90 % farmacinių medžiagų į aplinką patenka pradinės formos [6]. Tačiau antibiotikai išsiskiria kaip metabolitai arba pirminiai junginiai, kurie, esant nevisiškam metabolizmui, ne iki galo suskaidomi žarnyne ir, praėję per nuotekų surinkimo ir valymo tinklus, patenka į vandens aplinką ir ekosistemas [7]. Jų likučiai į vandens ir sausumos aplinką patenka įvairiais būdais, tačiau labiausiai paplitęs jų kelias – pasiskirstymas per miesto valymo įrenginius [8].

Labai svarbu paminėti, kad jau daugiau nei kelis dešimtmečius žinoma, kad įprastiniai nuotekų valymo metodai nėra pritaikyti tinkamam jų valymui nuo antibiotikų ar kitų farmacinių medžiagų likučių, tai vis dar yra didelė nerimą kelianti problema [9]. Kaip jau buvo minėta, antibiotikų likučiai vandens telkiniuose kelia didelį susidomėjimą dėl nuolatinio jų atsiradimo, pseudoatsparumo, ekotoksinio poveikio žmogaus sveikatai ir gamtinei aplinkai. Holistiniu požiūriu, atsižvelgiant į farmacinių medžiagų šaltinius, išmetimus ir susijusią riziką aplinkai, labai svarbu nustatyti, stebėti ir valdyti vaistinių medžiagų patekimą į aplinką. Tačiau taip pat svarbu paminėti, kad iki šiol Lietuvoje į stebėsenos sąrašą įtrauktų farmacinių medžiagų tyrimų buvo atlikta labai nedaug.

Atlikta literatūros analizė dar 2013 metais paskatino pradėti farmacinių medžiagų tyrimus aplinkoje Lietuvos kontekste. Tais pačiais metais, remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) viešai prieinama vaistų suvartojimo duomenų baze pagal vaistų suvartojimą Baltijos šalyse, Estijoje diklofenakas buvo 12 vietoje, Latvijoje – 3, o Lietuvoje 5. Nuo 2010 metų Lietuvoje diklofenako bei vaistų su šia veikliąja medžiaga paklausa išaugo 10,7%, etinilestradiolio – 16,4%, o estradiolio sumažėjo 11,0%. 2013 metais diklofenako suvartojimas išaugo 3,05%, etinilestradiolio – 6,24%, o estradiolio krito – 7,23% [10]. Palyginti su kaimyninėse Baltijos valstybėse esančia situacija, Lietuva nėra daugiausiai suvartojanti vaistinių preparatų šalis, tačiau, žvelgiant iš žmonių skaičiaus šalyje perspektyvos, nuo

populiacijos dydžio labiausiai priklauso, koks kiekis vaistų bus parduotas ir kartu dislokuotas bei toliau pateks į aplinką. Diklofenakas buvo vartojamas dažniau nei kiti vaistiniai preparatai nuo skausmo. Analgetiko suvartojimas didėti galėjo dėl to, kad jis yra efektyvus, pigus, rinkoje jau daug metų, yra didelė gamintojų bei farmacinių formų gausa [11].

Susirūpinimas farmacinių medžiagų likučiais aplinkoje bei jų poveikiui aplinkai vis augo, ir 2015 metais į Stebėsenos sąrašą buvo įtraukiamos naujos farmacinės medžiagos – makrolidų grupės antibiotikai. Tai paskatino plėsti pasirinktų tiriamųjų farmacinių medžiagų ribas. VVKT surinktais duomenimis, bendras tikslinių antibiotikų suvartojimas Lietuvoje 2017–2021 metais kito įvairiapusiškai – nors ir bendra tendencija buvo mažėjanti, medžiagoms individualiai ji buvo dinamiška, pavyzdžiui, azitromicino suvartojimas 2020 metais augo 14 %, o eritromicino 2020 metais krito 25 % ir toliau 2021 metais dar sumažėjo 7 %.

Remiantis statistika, makrolidai, kaip tiriamųjų medžiagų grupė, pagal antibiotikų suvartojimą Lietuvoje sudarė 13 % [12]. Atlikus antibiotikų suvartojimo Europoje analizę galima teigti, kad antibiotikų suvartojimas Lietuvoje labai panašus į Europos šalių vidurkį, o tai leidžia daryti prielaidą, kad šalyje vis dar pastebimas didelis antibiotikų vartojimas, kartu keliami prielaida, kad sąlyginai didelė jų gausa turėtų būti aptinkama aplinkoje.

Remiantis atlikta literatūros analize, medžiagų srautų analizės (MSA) metodas suteikia aiškų pagrindą darniam aplinkos valdymui, leidžiantį kiekybiškai įvertinti medžiagų srautus per socialines ir ekonomines sistemas (pvz.: verslo, pramonės, miesto ar valstybės lygmeniu), todėl, valdant medžiagas jų lygmeniu, būtų galima išspręsti išteklių vartojimo ir aplinkos taršos mažinimo klausimus [13,14]. MSA buvo pasirinkta tyrimui kaip tinkamiausia valdymo priemonė pagrindiniams farmacinių medžiagų šaltiniams bei pasklidimo keliams nustatyti šalies lygmeniu.

### *Hipotezės*

1. Integruojant farmacinių medžiagų srautų analizę į rizikos aplinkai vertinimo metodiką galima sistemiškai nustatyti valstybės lygiu potencialius taršos farmacinėmis medžiagomis į aplinką šaltinius bei poveikio aplinkai tyrimams tinkamiausią aplinkos terpę ar konkretų objektą.

2. Nuotekų valymo įrenginiai atlieka svarbų vaidmenį valdant farmacinių medžiagų patekimą į vandens aplinką ir labai prisideda kuriant farmacinių teršalų aplinkoje valdymo priemones.

### *Darbo objektas, ribos, tikslai ir uždaviniai*

*Darbo objektas* – farmacinės medžiagos, pagal Komisijos sprendimo (ES) 2015/495, kuriuo sudaromas medžiagų, stebėtinų Sąjungos mastu vykdant vandens politiką pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2008/105/EB, įtrauktos į sąrašą: diklofenakas (DCF), 17-β-estradiolis (E2), 17-α-etinilestradiolis (EE2), estronas (E1), eritromicinas (ERY), azitromicinas (AZI), klaritromicinas (CLA).

*Tyrimo ribos* – Lietuvos valstybė.

*Darbo tikslas* – atlikti 7 farmacinių medžiagų, DCF, E2, EE2, E1, ERY, AZI, CLA, rizikos vandens aplinkai tyrimus, remiantis medžiagų srautų analize.

*Darbo uždaviniai:*

1. Atlikti medžiagų srautų analizės taikymo farmacinių medžiagų tyrimams aplinkoje analizę;
2. Atlikti tiriamųjų farmacinių medžiagų suvartojimo analizę Lietuvoje;
3. Atlikti pasirinktų farmacinių medžiagų srautų analizę ir sudaryti šių medžiagų balansines srautų schemas Lietuvos lygmeniu;
4. Atlikti tiriamų medžiagų poveikio paviršinio vandens aplinkai rizikos vertinimą;
5. Pasiūlyti tiriamųjų farmacinių medžiagų koncentracijoms valdyti nuotekose sistemą su integruotomis rekomendacijomis dėl taršos farmacinėmis medžiagomis prevencijos vandens aplinkoje.

*Darbo naujumas*

Nors vaistuose esančių aktyvių medžiagų keliami rizika aplinkai yra plačiai tiriama ir yra nustatytos ir EB apibrėžtos šių medžiagų leidžiamų koncentracijų paviršiniuose vandenyse ribos, tačiau Lietuvoje atlikta labai mažai tyrimų ir pateikta duomenų apie farmacinių medžiagų paplitimą, koncentracijas paviršiniuose vandenyse bei taršos prevencijos ir valdymo rekomendacijų. Darbe pirmą kartą Lietuvoje analizuojami diklofenako bei makrolidų grupės antibiotikų medžiagų srautai Lietuvos lygmeniu, pateikiant balansinius modelius nuo medžiagų importo į Lietuvą iki jų patekimo į gamtinę aplinką. Literatūros analizės metu nepavyko surasti tyrimų, taikančių išsamią medžiagų srautų analizę valstybės lygiu. Dažniausiai MSA buvo taikytos UBR lygiu ar norint išanalizuoti teorinę farmacinių medžiagų apkrovą NV, tenkančią atskiram technologiniam nuotekų valymo procesui. Sukurta metodika bei pasiūlyta tiriamų medžiagų valdymo aplinkoje sistema ir rekomendacijos galėtų būti taikomos panašių šalių į Lietuvą praktikoje.

*Darbo praktinė vertė*

Atlikta analizė bei pasiūlyta valdymo sistema farmacinių medžiagų nuotėkiui į aplinką mažinti prisidėtų prie vandens politikos tobulinimo Lietuvoje ir aplinkos apsaugos švietimo tikslais. Siūloma tyrimų metodika gali būti naudojama norint įvertinti numatomas farmacinių medžiagų likučių koncentracijas paviršiniuose vandenyse ir įvertinti jų keliamą riziką aplinkai. Metodika gali būti pritaikyta šalims su panašia sociokultūrine padėtimi, išsivystymo lygiu, panašiomis atliekų tvarkymo ir nuotekų valymo sistemomis. MSA metodas padeda atskleisti pagrindinį taršos šaltinį farmacinėmis medžiagomis bei nustatyti pagrindinį taršos objektą, per kurį ji pasklinda į aplinką.

*Darbo aprobacija*

Disertacijos tema paskelbtos 3 publikacijos, iš jų dvi leidiniuose, referuojamuose Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje Clarivate Analytics

Web of Science, turinčiuose citavimo indeksą, 1 mokslinis straipsnis publikuotas recenzuojamame mokslo leidinyje, referuojamame kitose duomenų bazėse.

Disertacijos tema paskelbti tyrimų duomenys 4 mokslinėse tarptautinėse konferencijose: 2021 m. – „Computational Science and Its Applications“; 2016 m. – „Ecotechnologies for Wastewater Treatment“ – 3-ioji IWA ecoSTP 2016 specializuota konferencija Kembridže, Didžiojoje Britanijoje; 2015 m. – „Micropol & Ecohazard Conference 2015, 9th IWA Specialist Conference on Assessment and Control of Micropollutants and Hazardous Substances in Water“, Singapūre; 2014 m. – „Littoral 2014. Facing Present and Future Coast Challenges“, Klaipėdoje.

### *Darbo struktūra*

Darbą sudaro šios pagrindinės dalys: įvadas, literatūros analizė, tyrimo metodika, darbo rezultatai ir jų apibendrinimas, aplinkos valdymo sistemos teorijos taikymas farmacinių medžiagų koncentracijai kontroliuoti nuotekose, išvados, literatūros sąrašas (151 literatūros šaltiniai, iš jų 127 moksliniai). Darbe taip pat yra santrauka, santrumpų sąrašas, paveikslų ir lentelių sąrašai, kuriuose pateikiami 24 paveikslai ir 18 lentelių. Darbo apimtis 100 lapai.

# 1. MOKSLINIŲ TYRIMŲ IR TEISINĖS REGULIACIJOS FARMACINĖMS MEDŽIAGOMS APLINKOJE APŽVALGA

## 1.1. Tiriamųjų farmacinių medžiagų poveikis aplinkai

Norint suprasti, kodėl tyrimui pasirinktos farmacinės medžiagos buvo įtrauktos į ES mastu reguliuojamą pavojingų medžiagų Stebėsenos sąrašą, pirmiausia reikia suprasti, kokios tai yra medžiagos ir kokį poveikį jos kelia aplinkai. Todėl šitas skyrelis trumpai apžvelgia farmacinių medžiagų vartojimo tikslus, galimus poveikius aplinkai ir žmogui per ją bei priežastis, kodėl šios medžiagos buvo pripažintos kaip galimai keliančios riziką ir turi būti valdomos aplinkoje.

*Hormoninės medžiagos – 17-β-estradiolis (E2), 17-α-etinilestradiolis (EE2), estronas (E1)*

E2 – tai natūralus hormonas, besigaminantis kiaušidėse reprodukcinio moters gyvenimo laikotarpiu. Šiandien šis svarbiausias moteriškasis hormonas yra sintetinamas ir yra chemiškai ir biologiškai identiškas endogeniniam moters organizmo estradioliui. E2 – pagrindinis pakeičiamųjų hormonų preparatų estrogeninis komponentas Skandinavijoje ir daugelyje Europos šalių. Veiksminga geriamųjų preparatų paros dozė yra 1–3 mg, be to, jis gali būti vartojamas parenteriniu (tiesiogiai į veninę sistemą) būdu, kad būtų išvengta metabolizmo kepenyse [10]. *Etinilestradiolis (EE2)* daugiausia įeina į sudėtinių kontraceptinių tablečių sudėtį. Tam tikrais atvejais šis hormonas vartojamas perimenopauzės laikotarpiu siekiant apsisaugoti nuo nėštumo ir pašalinti klimakterinius simptomus, pavyzdžiui, 5–10 μg dozės gali palengvinti šiuos simptomus [10]. EE2 – daro didelę įtaką endokrininės sistemos veiklai, vandens aplinkoje pasireiškianti žuvų feminizacija atsiranda dėl EE2 koncentracijų vandens terpėje ties 1 ng/l ir dar mažiau [10].

Su šlapimu į nuotekas pasišalinusios farmacinės medžiagos vandens ciklu per geriamąjį vandenį gali vėl grįžti į žmogaus organizmą. Dideliuose miestuose, kur geriamajam vandeniui naudojamas upių vanduo, vyrams, geriantiems tokį vandenį, gali pasireikšti feminizmo reiškinys, kai vyras dėl hormoninės veiklos sutrikimo „sumoteriškėja“. Didėnis pilvas ar padidėjusi krūtinė gali būti per didelio moteriško hormono kiekio organizme reiškinys. Nustatyta, kad vidutinio vyresnio nei 50 metų vyro kūne yra daugiau estrogenų negu to paties amžiaus moters. Estrogenų dominavimas vyrams padidina 2 tipo diabeto, širdies ir kraujagyslių, prostatos vėžio riziką ir kt. [15].

Kiti tyrimai parodė, kad per pastarąjį dešimtmetį sumažėjęs krūtų vėžio skaičius yra siejamas su sumažėjusiu pakaitinių hormonų vartojimu [16].

Be kita ko, kontraceptikų vartojimas turi neigiamą poveikį kepenims, nes kepenys turi neutralizuoti perteklinį estrogeną, ir padidina alergijų riziką. Padidėjęs estrogenų kiekis kraujyje taip pat gali sutrikdyti kai kurių vitaminų balansą – vitamino A lygis padidėja, o štai vitamino C ir B12 sumažėja. Estrogenai taip pat mažina ir cinko kiekį organizme, taip pat estrogenų dominavimas padidina kraujo krešumą (trombocitų kiekį) [15].

Daugelis farmacinių medžiagų yra sukurtos taip, kad veiktų mažomis koncentracijomis, tokiomis, kurias žmogaus ar gyvūno organizmas galėtų toleruoti.

Taip pat tiek ilgai, kad duotų norimą rezultatą. Pagrindinė vaistų vartojimo keliami problema yra ta, kad jie geba kauptis aplinkoje – gyvūnuose, augaluose, plisti vandeniui ir dirvožemiui, kartu kelti pavojų dėl savo toksiškumo, o galbūt ir kitų savybių. Yra įrodyta, kad nedideli estrogeninių vaistų kiekiai vandenyje veikia vyriškos lyties žuvų endokrininę sistemą, dėl kurių žuvis gali įgyti moteriškos lyties žuvų savybių. Tokie tyrimai buvo atlikti Kanadoje, jų metu buvo nustatyta, kad vyriškos lyties žuvis, gyvenančios ir randamos netoli nuotekų valymo įrenginių, gamina baltymą, įprastai sintetinamą patelių, taip pat rasta jauniklių kiaušinėlių jų sėklidėse [17]. Kidd kartu su mokslininkais ištyrė, kad taip atsitiko dėl 17- $\beta$ -estradiolio (E2) ir sintetinio estrogeno – 17- $\alpha$ -etinilestradiolio (EE2) arba silpnesnių estrogenų imitatorių, tokių kaip, pavyzdžiui, nonilfenolis. 5–6 ng/l buvo ta EE2 koncentracija, kuriai esant žuvis gali patirti feminizaciją [17].

Yra nustatyta, kad hormoninių medžiagų toksiškumas pasireiškia tokia seka:  $E1 < E2 < EE2$  [10].

### *Diklofenakas (DCF)*

DCF yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), skirtas visokio stiprumo skausmui ir uždegimui, susijusiam su įvairiomis ligomis, slopinti, įskaitant sąnarių ligas, ūminius raumenų ir skeleto sutrikimus ir kitus traumų sukeltus skausmingus sveikatos sutrikimus [10]. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo grupės vaistai susiję su šiek tiek didesne nei įprasta *arterijų tromboembolijos reiškinių (kraujo krešulių susidarymo arterijose) rizika*, ypač tarp pacientų, kurie serga esmine širdies ar kraujo apytakos liga arba kuriems nustatyta tam tikrų rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai veiksmų, kurie *kai kuriais atvejais lemia širdies smūgį arba insultą*, visų pirma tais atvejais, kai diklofenakas vartojamas didelėmis dozėmis ir ilgą laiką.

Diklofenako, kaip ir kitų vaistų nuo uždegimo, keliami rizika širdies ir kraujagyslių sistemai priklauso nuo pagrindinių su pacientu susijusių rizikos veiksnių, pavyzdžiui, padidėjusio kraujospūdžio ir cholesterolio kiekio, taip pat nuo esminių širdies ar kraujo apytakos ligų, kuriomis pacientas serga. Per metus maždaug aštuoniems iš 1000 žmonių, kurie priskiriami prie vidutinės širdies ligos rizikos grupės, kyla pavojus patirti širdies smūgį. Manoma, kad, vartojant diklofenaką, bendras širdies smūgio atvejų skaičius tarp žmonių, kurie priskiriami prie vidutinės širdies ligos rizikos grupės, padidėja maždaug 3 atvejais/1000 žmonių per metus (iki 11 žmonių/1000 žmonių per metus) [18]. Britų medicinos akademikai ir Londono medicinos mokyklos specialistai dėl dvigubai padidėjusios insulto ir širdies priepuolio rizikos pacientams siūlo diklofenako atsisakyti [19].

DFC veiklioji cheminė medžiaga susilaukė didesnio dėmesio, kai Pakistane nuo 1990-ųjų pradėjo nykti baltųjų grifų populiacija, ir 2004 metais tai pasiekė piką [20]. Buvo nustatyta, kad dėl diklofenako, esančio nugaišusiuose gyvuliuose, kuriais minta grifai, išnyko daugiau nei 95 % baltųjų grifų populiacijos. Laukinių paukščių kūnuose buvo rasta šio medikamento, sukėlusio inkstų nepakankamumą [20, 21].

Naidoo kartu su kt. išskeldami didelę plačiai propaguojamo Afrikos žemyne DCF riziką atliko DCF toksiškumo tyrimus, kurių metu dviem suaugusiems grifams, patyrusiems sunkius sužalojimus, į kraują buvo sušviršksta 0,8 mg/kg DCF dozė. Klinikinės patologijos pokyčiai buvo lyginami su 24 sveikais tos pačios rūšies

grifonais. Rezultatai buvo labai prasti, abu paukščiai nugaišo per 48 valandas po dozavimo. To paties tyrimo metu buvo prieita prie išvados, kad diklofenakas beveik neabejotinai yra toksiškas visoms gipsinių grifų rūšims [22].

2022 metais buvo paskelbtas Peters ir kt. apžvalginis straipsnis apie DCF toksiškumo paukščiams pasireiškimą, susisteminti laboratoriniai bei aplinkos tyrimų duomenys apie medžiagos bioakumuliaciją ir biokoncentraciją paukščių mitybos grandinėje. Mokslininkai, įvertinę visame pasaulyje atliktus tyrimus, pateikė rekomendacijas naudoti konservatyvų aplinkos kokybės standartą, tikėtina, padėsiantį apsaugoti Europos vandens paukščius. Vertindami maistą, kuriuo minta paukščiai, mokslininkai rekomendavo naudoti konservatyvų aplinkos kokybės standartą – 3 µg/kg jų maistui arba 230 ng/l geriamajam paukščių vandeniui [23].

*Makrolidų grupės antibiotikai – eritromicinas (ERY), azitromicinas (AZY), klaritromicinas (CLA)*

Eritromicinas, pirmasis atrastas makrolidų grupės antibiotikas, buvo vartojamas nuo šeštojo dešimtmečio pradžios viršutinių kvėpavimo takų ir odos bei minkštųjų audinių infekcijoms, kurias sukelia jautrūs mikroorganizmai, gydyti. Tačiau dėl kelių trūkumų eritromicino vartojimas buvo apribotas, įskaitant dažną virškinamojo trakto netoleravimą ir trumpą pusinės eliminacijos periodą serume. Todėl buvo kuriami jo analogai, vieni iš jų yra klaritromicinas ir azitromicinas, išrasti devintajame dešimtmetyje [24]. Antibiotikus galima suskirstyti į pogrupius: b-laktamus, tetraciklinus, makrolidus, chinolonus ir sulfonamidus. Priklausomai nuo antibiotikų terapinės klasės, vartotojams gali pasireikšti šalutiniai poveikiai, tokie kaip virškinamojo trakto sutrikimai – viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas, taip pat galvos svaigimas ir centrinės nervų sistemos sutrikimai [25].

Pastaruosiu metu kyla didelis susirūpinimas besivystančiu galimu atsparumu antibiotikams. Atsparumas antimikrobinėms medžiagoms (AAM) pasireiškia, kai mikrobai laikui bėgant keičiasi ir nebereaguoja į vaistus, skirtus jiems sunaikinti. Dėl to tampa sunkiau gydyti infekcijas ir padidėja ligų, sunkių ligų ir mirties rizika [26]. Šis apibrėžimas yra plačiai vartojamas teisinėje antibiotikų reguliacinėje sistemoje (plačiau apie teisinius reikalavimus tiriamosioms medžiagoms 1.2. skyrelyje). O ES veiksmų planuose yra labai aiškiai pabrėžiama, kad reikia imtis skubių veiksmų, todėl, kad tarša antibiotikais gali sukelti uždegiminius procesus organizme ar net sunkiai pagydomas ar mirtinas ligas, tokias kaip vėžys, širdies liga, obstrukcinė plaučių liga, insultas, psichikos ir neurologiniai sutrikimai, diabetas ir kt. Čia pat pateikiamos akivaizdžios pasekmės: 2015 metais visame pasaulyje dėl taršos pirma laiko mirė apie 9 mln. žmonių (16 % visų mirčių) – tai triskart daugiau mirčių nei nuo AIDS, tuberkuliozės ir maliarijos kartu sudėjus. Kiekvienais metais ES viena iš 8 mirčių lemia tarša [27].

*Pasirinktų farmacinių medžiagų toksikologinė reikšmė aplinkai*

Mokslininkai disertacijos darbe nagrinėjamos farmacinės medžiagos yra nustatę ribines dozes, po kurių yra juntamas toksinis šių medžiagų poveikis (žr. 1.1 lent.). Jau įrodyta, kad vandens aplinkoje, kur iš valymo įrenginių yra išleidžiamos valytos nuotekos, yra stipriai neigiamai veikiama aplinka, kaip pavyzdys – žuvų

reprodukcinis potencialas, būtent dėl vandenyje esančių natūralių ir sintetinių hormoninių medžiagų, tokių kaip etilenestradiolis (EE2), galimai sąveikaujant su kitomis endokrininę sistemą veikiančiomis medžiagomis, tokiomis kaip polichlorinti bifenilai, farmacinės medžiagos ir paviršinio aktyvumo medžiagos [25].

Makrolidų grupės didžiausios antibiotikų koncentracijos yra aptinkamos nuotekų valymo įrenginiuose matuotose nevalytose nuotekose, taip pat upėse šalia nuotekų valymo įrenginių ar tankiai apgyventose vietovėse [28]. Atsižvelgiant į antibiotikų išbuvimą aplinkoje, adsorbcija, netiesioginis fotodegradavimas ir biologinis pasišalinimas galėtų būti pagrindiniai medžiagos irimo mechanizmai natūralioje vandens aplinkoje [28]. Įrodyta, kad antibiotikai gali pažeisti žuvų žiaunas ir kepenis bei sunaikinti raumenų antioksidacinę apsaugą, ir tai veikia žuvų apykaitą ir gali pažeisti jų neuronus [29]. Taip pat yra įrodyta, kad dėl didelės eritromicino koncentracijos gali keistis žuvų elgesys [29].

### 1.1 lentelė. Toksinė ir ekotoksikologinė pasirinktų farmacinių medžiagų reikšmė

| Medžiaga ir jos koncentracija, kuriai esant buvo aptiktas poveikis        | Rizikos tipas  | Literatūros šaltinis |
|---|--|----------------------|
| Diklofenakas/<br>0,5–50 µg/l  | Įtaka gėlavandenių žuvų ir upėtakių ( <i>Salmo trutta f. fario</i> ) žiaunų ir inkstų audiniams, o tai rodo galimą riziką žuvų populiacijoms   | [30]<br>Vokietija    |
| Diklofenakas, 17-beta-estradiolis ir 17α-etinilestradiolis/<br>~ 0,1 µg/l | Rizika vandens aplinkai, lėtinis toksinis poveikis (pavyzdžiui, nuslopintas polipų atkūrimas ir sumažėjusi reprodukcija)   | [31]<br>Švedija      |
| 17α-etinilestradiolis/<br>5–50 ng/l                                       | Lašišos mailiaus smegenų ir inkstų steroidogeninis ūmus baltymų reguliavimo ir citochromo P-450-tarpininkavimas cholesterolio šoninės grandinės skilimo išraiškose, moduluojamose laiko ir koncentracijos  | [32]<br>Norvegija    |
| Makrolidų grupės antibiotikai/<br>0,21–106,42 mg/l                        | Vidutinės veiklios makrolidų grupės antibiotikų koncentracijų vertės mikrodumbliams, vėžiagyviams, žuvims ir bestuburiams buvo atitinkamai 0,21; 39,30; 106,42 ir 28,00 mg/l. Antibiotikai paskatino reaktyviųjų deguonies rūšių susidarymą, kurios sukėlė oksidacinį stresą biomolekulėms ir paveikė genų ekspresiją, susijusią su fotosinteze, energijos apykaita bei DNR replikacija                                      | [28]<br>Kinija       |
| Klaritromicinas ir jo metabolitai/<br>1,1 – ~168 µg/l                     | Veikiant melsvadumblių rūšį ( <i>A. flos-aquae</i> , auganti sūriame ir gėlame vandenyje) klaritromicino ir 14-hidroksi(R)-klaritromicino EC <sub>10</sub> vertės buvo 1,1–8,7 µg/l. N-desmetilklaritromicino EC <sub>10</sub> vertės buvo 10 kartų didesnės<br>Veikiant <i>D. subspicatus</i> ( <i>Desmodesmus</i> yra žaliųjų dumblių gentis, priklausanti <i>Scenedesmaceae</i> šeimai) klaritromicino ir 14-hidroksi(R)- | [33]<br>Vokietija    |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | klaritromicino EC <sub>10</sub> vertės buvo 23–28 µg/l. N-desmetilklaritromicino EC <sub>10</sub> vertės buvo 6 kartus didesnės |  |
|--|---|--|

Taigi, atlikus literatūros analizę, galima teigti, kad pasirinktos tyrimui medžiagos gali kelti pavojų aplinkai. Dėl šios priežasties farmacinių medžiagų likučiai pradėti matuoti aplinkoje jau kurį laiką tam, kad galima būtų jas stebėti ir kontroliuoti. Toliau yra aptariama farmaciniams medžiagoms taikoma teisinė reguliacinė sistema Europoje ir Lietuvoje.

## 1.2. Teisinis farmacinių medžiagų reguliavimas aplinkoje

Taigi susidomėjimas farmacinių medžiagų likučiais aplinkoje yra tik augantis ir nors ir naujų ES lygmens politikos dokumentų yra gana daug, užtrunka laiko juos įgyvendinti nacionaliniuose teisės aktuose. Šiuo metu nėra nacionalinių teisės aktų ar reikalavimų veikliosioms farmacinių medžiagų dalims aplinkoje valdyti, išskyrus Stebėjimo sąrašą, skirtą specifinių medžiagų stebėsenai, apibrėžtą pagal Prioritetinių medžiagų direktyvą 2008/105/EB bei ES Geriausių prieinamų gamybos būdų informacinį dokumentą pramoniniams gamintojams pagal direktyvą 2008/1/EB dėl integruotos taršos prevencijos. Todėl šiame daktaro darbe planuojamos pateikti rekomendacijos bus orientuojamos į politikos priemones, galinčias prisidėti prie nacionalinės ir vietos valdžios institucijų vidinių tvarkų šioms medžiagoms valdyti įdiegimo ir tobulinimo. Šiame skyrelyje bus trumpai apžvelgtos pagrindinių naujausių ES lygmens dokumentų išvados bei atskleidžiama pasirinktų farmacinių medžiagų problematikos aktualija.

*Europos Sąjungos strateginis požiūris į vaistus aplinkoje (2019).* Europos Sąjungos strateginis požiūris į vaistus aplinkoje yra sukurtas pagal prioritetinių medžiagų direktyvos (2008/105/EB, su pakeitimais, padarytais direktyva 2013/39/ES) 8c straipsnį, pagal kurį Europos komisija įsipareigoja parengti pradinį požiūrį į vandens taršą farmaciniams medžiagoms. Šis metodas apima visus vaistų gyvavimo ciklo etapus – nuo projektavimo ir gamybos iki vartojimo ir šalinimo [34]. Šiame dokumente taip pat nurodoma, kad požiūris prirėkus turėtų apimti pasiūlymus dėl priemonių, kurių turėtų būti imtasi siekiant pašalinti galimą farmacinių medžiagų poveikį aplinkai, kad būtų sumažinti tokių medžiagų išleidimo, išmetimo ir nuotėkio į vandens aplinką kiekiai, atsižvelgiant į visuomenės sveikatos poreikius ir siūlomų priemonių išlaidų efektyvumą. Kad priemonės būtų veiksmingos, o pastangos vienodai paskirstytos, jos turi apimti ne tik kontrolę galutiniame etape (t. y. geresnį nuotekų valymą), bet ir pirminius taršos šaltinius (pavyzdžiui, gamybą ir vartojimą) Taip pat šiuo komunikatu nustatomos kelios sritys, kuriose reikia imtis veiksmų: didinti informuotumą apie vaistus ir skatinti apdairų jų vartojimą, remti vaistų, kurie iš esmės mažiau kenkia aplinkai, kūrimą ir skatinti ekologiškesnę gamybą, gerinti rizikos aplinkai vertinimą ir jo peržiūrą, mažinti švaistymą ir gerinti atliekų tvarkymą, plėsti aplinkos stebėseną ir užpildyti kitas žinių spragas [34].

*ES vaistų strategija (2020) [35].* Visų pirma ja siekiama sukurti ateičiai patikimą reguliavimo sistemą, užtikrinti pacientams galimybę įsigyti naujoviškų ir įperkamu vaistų ir remti pramonės konkurencingumą bei skatinti mokslinius tyrimus ir technologijas, kurios iš tikrųjų pasiekia pacientus, kad būtų įgyvendinti pacientų

poreikiai. Tarp pagrindinių tikslų yra įvardintas ir ekologiškesnių vaistų kūrimas, kaip, pavyzdžiui, vaistų, išsprendžiančių AAM problemą. Ši iniciatyva atitinka ir kartu papildo *Europos pramonės strategiją* ir *Europos žaliąjį kursą*, o ypač nulinės taršos siekį sukurti netoksišką aplinką, ypač dėl farmacinių medžiagų poveikio aplinkai.

*ES veiksmų planas (2021)* „Siekiant nulinės oro, vandens ir dirvožemio taršos“ yra vienas pagrindinių etapų, siekiant įgyvendinti tikslus pagal Europos žaliąjį kursą. Veiksmų plane skelbiama pasaulinė problema, kad klimato kaita, aplinkos tarša, biologinės įvairovės nykimas ir netvarus gamtos išteklių naudojimas kelia įvairaus pobūdžio riziką žmonių ir gyvūnų sveikatai bei ekosistemų būklei. Tokia rizika gali būti infekcinės ir neužkrečiamosios ligos, įgytas AAM ir vandens trūkumas. Siekiant sukurti sveiką planetą visiems, Europos žaliuoju kursu ES yra raginama vykdyti geresnę oro, vandens, dirvožemio ir vartojimo prekių taršos stebėseną, teikti jos ataskaitas, vykdyti tos taršos prevenciją ir ištaisyti jos padarytą žalą.

Veiksmų plano pagrindinė vizija yra: *Oro, vandens ir dirvožemio tarša sumažinama iki tokio lygio, kuris nebelaikomas kenksmingu sveikatai ir natūralioms ekosistemoms ir kuriuo neviršijami mūsų planetos pajėgumai su ja kovoti, taip sukuriant aplinką be toksinių medžiagų.*

Komisija skatina tarptautinį bendradarbiavimą sprendžiant pavojų aplinkai visose ES šalyse, kuriose gamybos ir kitų šaltinių farmacinių veikliųjų medžiagų išmetimai, be kita ko, gali prisidėti prie AAM plitimo.

*Medžiagų, stebimų Sąjungos mastu vykdant vandens politiką pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2008/105/EB, sąrašas*

*Direktyvoje 2013/39/ES.* 2013 metais buvo pirmą kartą paskelbtas Stebėsenos sąrašas. Sąrašas buvo sudarytas dėl galimybės veiksmingiau stebėti medžiagas, kurios, remiantis turima informacija, Sąjungos lygmeniu gali kelti didelę grėsmę vandens aplinkai arba per ją, tačiau nepakanka jų stebėsenos duomenų, kad būtų galima padaryti išvadą apie keliamą faktinę grėsmę. Sąrašo pirmą kartą buvo paminėtos farmacinės medžiagos – diklofenakas, 17-β-estradiolis, 17-α-etinilestradiolis.

*Sprendimas (ES) 2015/495, kuriuo sudaromas stebėsenos sąrašas.* 2015 metais sąrašas buvo papildytas estronu, kadangi jis yra labai chemiškai susijęs su 17-beta-estradioliu ir yra jo skilimo produktas, taip pat pirmą kartą paminėtais *makrolidų grupės antibiotikais*. ES sprendime tiriamosioms medžiagoms buvo nustatyti tokie aplinkos kokybės standartai [36]:

- Diklofenakui (DFC) – 10 ng/l;
- 17-alfa-etinilestradioliui (EE2) – 0,035 ng/l;
- 17-beta-estradioliui (E2) ir estronui (E1) – 0,4 ng/l;
- Makrolidų grupės antibiotikams (ERY, CLA, AZI) – 90 ng/l.

Direktyva paaiškina, kad aplinkos kokybės standartas yra taikomas paviršinio vandens telkiniams kiekvienoje reprezentatyvioje stebėsenos vietoje, o išmatuota koncentracija turi neviršyti šio rekomenduojamo standarto.

Direktyvos 2008/105/EB 8b straipsnio 2 dalyje nustatyta, kad stebėjimo sąrašą Komisija turi atnaujinti kas dvejus metus. Sąrašą atnaujindama Komisija turi išbraukti visas medžiagas, kurių rizikos vertinimą, kaip nurodyta Direktyvos 2000/60/EB 16 straipsnio 2 dalyje, galima atlikti be papildomos stebėsenos duomenų. Taip pat medžiagos sąraše nepertraukiama trukmė yra ne daugiau kaip 4 metai.

*Sprendimas 2018/840/ES, kuriuo sudaromas sąrašas ir panaikinamas sprendimas 2015/495.* 2018 metais pasirodė dar vienas sprendimas, naikinantis 2015 m. sprendimą ir atnaujinantis Stebėsenos sąrašą. Komisija išanalizavo pirmąjį sąrašą ir iš jo išbraukė 4 medžiagas, o tarp jų ir diklofenaką, todėl, kad buvo nuspręsta, jog apie šias medžiagas turima pakankamai kokybiškų stebėsenos duomenų.

Taip pat makrolidų grupės antibiotikams buvo atnaujinta didžiausia priimtina metodo aptikimo riba, sumažinta iki 19 ng/l.

*Sprendimas 2020/1161/ES.* 2020 metais stebėjimo sąrašas buvo vėl atnaujintas ir pateiktas Komisijos įgyvendinimo sprendime (ES) 2020/1161. Penkios medžiagos ar medžiagų grupės buvo iš jo išbrauktos, o šešios – įrašytos, tad sąraše iš viso buvo devynios medžiagos ar medžiagų grupės. Dėl senaties termino 17-alfetinilestradiolio (EE2), 17-beta-estradiolio (E2) ir estrono (E1), makrolidų grupės antibiotikai buvo išimti iš stebėjimo sąrašo 2019 metais. Tačiau tai neparodo, kad medžiagos yra nebeaktualios, jų toksiškumas aplinkai ir toliau yra aktuali ir iki galo neišnagrinėta problema.

*Sprendimas 2022/1307/ES.* 2022 metais nustojama vykdyti trijų į stebėjimo sąrašą įtrauktų medžiagų ar medžiagų grupių, kurios jame yra nuo 2018 metų, t. y. metaflumizono, amoksicilino ir ciprofloksacino, stebėseną. Kaip tinkamos įtraukti į sąrašą atrinktos medžiagos buvo fungicidas, herbicidas, insetkticidas, du nauji antibiotikai, žmonėms skirtas vaistas bei jo metabolitas ir trys apsaugos nuo saulės medžiagos. Stebėsenos sąrašą sudaro 26 medžiagos.

Taigi nors pasirinktos tiriamosios medžiagos nebėra pretendentes į prioritetinių medžiagų sąrašą, tačiau ir toliau yra matomas aiškus susirūpinimas farmacinėmis medžiagomis aplinkoje, ypač antimikrobinėmis medžiagomis, kurios kelia didelį susirūpinimą dėl augančio jų atsparumo aplinkai. *2022 m. liepos 15 d.* Komisijos pasirengimo ekstremaliosioms sveikatos situacijoms ir reagavimo į jas institucija (HERA) pateikė prioritetinį 3 didžiausių grėsmių sveikatai, dėl kurių reikia ES lygmeniu koordinuoti medicininės atsako priemones, sąrašą, kuriame trečiąją vietą užėmė atsparumas antibakterinėms medžiagoms (AAM). AAM grėsmės kelia vieną iš didžiausių pavojų žmonių sveikatai, nes vien dėl AAM pasaulyje kasmet miršta daugiau kaip 1,2 mln. žmonių [26].

Pagal ES mokslinių tyrimų programą „Horizontas 2020“, antibakterinių medžiagų atsparumo moksliniams tyrimams ir inovacijoms remti skirta daugiau kaip 690 mln. eurų. Per pirmuosius dvejus programos „Europos horizontas“ įgyvendinimo metus 13 mokslinių tyrimų projektų, susijusių su AAM, skirta 32,5 mln. eurų [26].

Nors veterinariniai vaistai ir nėra šios disertacijos prioritetinės medžiagos, tačiau svarbu paminėti, kad pasirinktos veikliosios farmacinės medžiagos yra vartojamos ir veterinarijoje, kartu jos yra matuojamos ir kontroliuojamos. Todėl toliau trumpai yra aptariami teisiniai reikalavimai, taikomi veterinarinėms medžiagoms.

*Veterinarinių vaistų teisinis reguliavimas.* Nuo 2022 metų sausio mėnesio pradėtas taikyti naujas reglamentas (ES) 2019/6 dėl veterinarinių vaistų, kurio pagrindinis tikslas iki 2030 metų 50 % sumažinti bendrą ES antimikrobinų medžiagų pardavimą ūkiuose auginamiems gyvūnams ir akvakultūroms, taikant labai konkrečias priemones. Reglamentas skatina apdairų ir atsakingą antimikrobinų medžiagų skyrimą gyvūnams. Keletas numatytų veikslių pavyzdžių pateikiama žemiau:

- draudimas profilaktiškai vartoti antibiotikus gyvūnų grupėms;
- sustiprintas draudimas vartoti antimikrobines medžiagas augimui skatinti ir derliui didinti;
- valstybių narių pareiga rinkti duomenis apie antimikrobinų medžiagų pardavimą ir skyrimą gyvūnams.

*Veterinarinių tiriamųjų veiklių medžiagų buvimo aplinkoje reglamentavimas.* Pagrindinė reguliacinė aplinka, taikoma tiriamosioms medžiagoms, yra norminis teisinis aktas jų liekanoms riboti gyvūninės kilmės produktuose. Veterinarinių vaistų likučių gyvūninės kilmės maisto produktuose didžiausius leistinus kiekius nustato Komisijos reglamentas (ES) Nr. 37/2010. Pagal šį reglamentą, prie leidžiamų vartoti medžiagų yra nurodytos tik trys iš 7 tiriamųjų farmacinių medžiagų, tai diklofenakas, 17-β-estradiolis ir eritromicinas. Ir tik diklofenakas bei eritromicinas yra normuojami (žr. 1.2 lent.). E1 ar E2 DLK nėra būtinas, o prireikus yra tiriamas terapinėmis ir zootechninėmis reikmėms visoms maistui skirtų žinduolių rūšims. Lietuvoje veterinarinių vaistų likučių tyrimai maiste yra atliekami kasmet, o neatitikimų šiam reglamentui pasitaiko nuolat. Būtina pažymėti, kad, 2013 metų duomenimis, kiekvienais metais nustatoma bent po kelis atvejus, kai DCF koncentracijos viršija DLK iki kelių kartų (μg/kg) gyvūninės kilmės maisto produktuose [10].

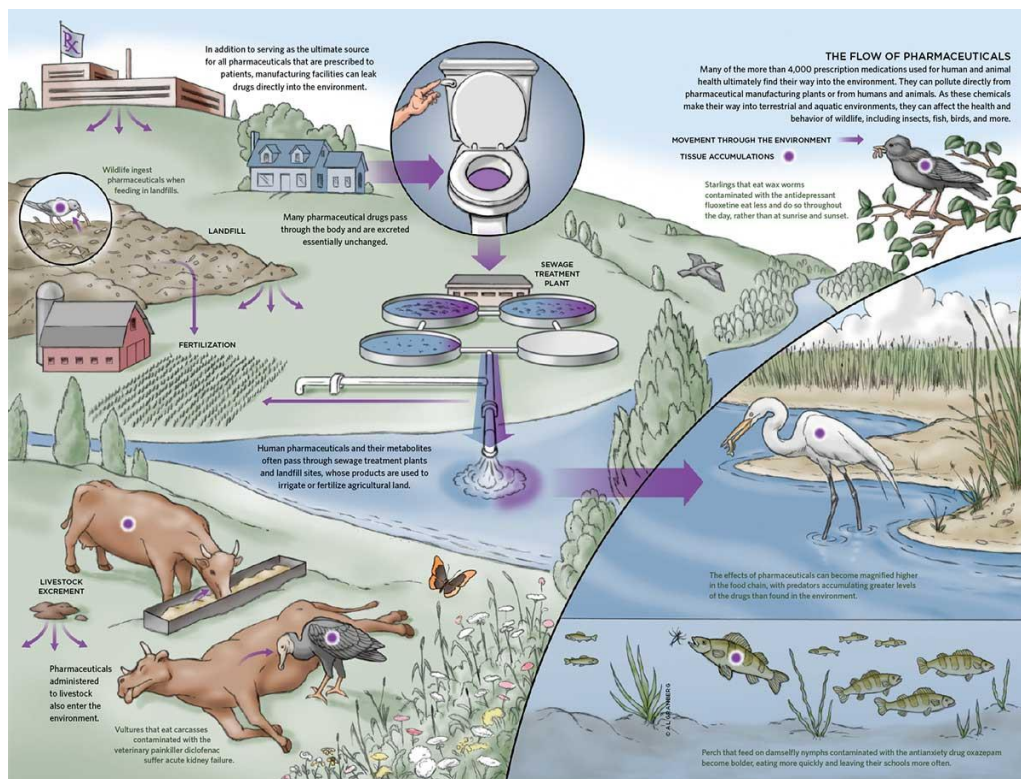
**1.2 lentelė.** Didžiausia DFC ir ERY leidžiamoji koncentracija (DLK) gyvūninės kilmės produktuose [37]

| Farmakologiškai aktyvi medžiaga | Gyvūnų rūšis                       | DLK       | Tiksliniai audiniai | Terapinė klasifikacija   |
|---------------------------------|------------------------------------|-----------|---------------------|--|
| Diklofenakas                    | Galvijai                           | 5 μg/kg   | Raumenys            | Veikliosios medžiagos nuo uždegimo, nesteroidinės veikliosios medžiagos nuo uždegimo |
|                                 |                                    | 1 μg/kg   | Riebalai            |  |
|                                 |                                    | 6 μg/kg   | Kepenys             |  |
|                                 |                                    | 10 μg/kg  | Inkstai             |  |
|                                 |                                    | 0,1 μg/kg | Pienas              |  |
|                                 | Kiaulės                            | 5 μg/kg   | Raumenys            |  |
|                                 |                                    | 1 μg/kg   | Oda ir riebalai     |  |
|                                 |                                    | 5 μg/kg   | Kepenys             |  |
|                                 |                                    | 10 μg/kg  | Inkstai             |  |
|                                 |                                    |           |                     |  |
| Eritromicinas A                 | Visos maistui skirtos gyvūnų rūšys | 200 μg/kg | Raumenys            | Antiinfekcinės veikliosios medžiagos, antibiotikai                                   |
|                                 |                                    | 200 μg/kg | Raumenys            |  |
|                                 |                                    | 200 μg/kg | Kepenys             |  |
|                                 |                                    | 200 μg/kg | Inkstai             |  |
|                                 |                                    | 40 μg/kg  | Pienas              |  |
|                                 |                                    | 150 μg/kg | Kiaušiniai (ikrai)  |  |

Toliau 1.3. skyrelyje bus aptariamas pasirinktų farmacinių medžiagų paplitimas aplinkoje.

### 1.3. Tiriamųjų farmacinių medžiagų paplitimas aplinkoje

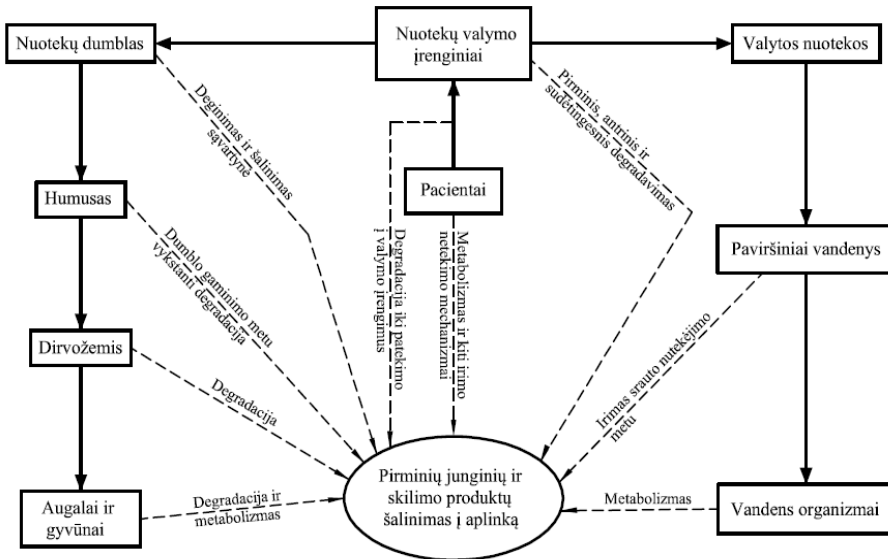
Daugelis vaistų vienais ar kitais būdais galiausiai patenka į aplinką. Jie gali teršti aplinką tiesiogiai į ją patekę iš farmacijos gamyklų arba iš žmonių bei gyvūnų. Kadangi šios cheminės medžiagos nuolat patenka į sausumos ir vandens aplinką, jos turės įtakos laukinės gamtos, įskaitant vabzdžius, žuvis, paukščius ir kt., sveikatai ir elgsenai [38]. 1.1 pav. vaizdžiai išformina farmacinių medžiagų srautus aplinkoje.



1.1 pav. Farmacinių medžiagų srautai [38]

Visgi kaip pagrindinį farmacinių medžiagų kelią į aplinką mokslininkai išskiria ekskreciją [10]. Suvartojus farmacinę medžiagą peroraliniu būdu, ši skyla ir metabolizuojasi vartotojo organizme, vėliau yra pašalinama su šlapimu ar fekalijomis į kanalizacijos tinklus. Vis dar neretai pirkėjai nesuvartotus vaistus taip pat nuleidžia į nuotekų tinklus ar išmeta su komunalinėmis atliekomis. Belfroid kartu su kitais mokslininkais nustatė, kad tiek vieta, tiek metų laikas taip pat ir nuotekų rūšis įtakoja tirtų estrogeninių medžiagų koncentracijos kitimą aplinkos vandenyse. Žiemos metu iš didesnių įrenginių paimtų mėginių koncentracija net kelis kartus buvo didesnė už rudenį tirtų vandens pavyzdžių. Mokslininkai taip pat nustatė, kad buitinėse nuotekose buvo nustatytos didžiausios hormoninių medžiagų koncentracijos [39].

1.2 pav. pateikiama apibendrinanti farmacinių medžiagų plitimo aplinkoje schema jas suvartojus peroraliai, t. y. jie pasišalina į aplinką ekskrecijos būdu.



1.2 pav. Žmogaus vartojamų farmacinių medžiagų metabolizmas aplinkoje [25]

Kinų mokslininkas Cui, tirdamas farmacijos gamyklos nuotekų valymo įrenginius, nustatė, kad nevalytose nuotekose su tam tikromis ribinėmis aptikimo ribomis buvo 85 ng/l E2 ir 155 ng/l EE2, išvalytose – 23 ng/l E2 ir 51 ng/l EE2 [40]. O įprastos valymo technologijos, taikomos miesto nuotekų valyklose, yra tik iš dalies veiksmingos šalinant farmacines medžiagas [41,42]. Mokslininkai, visame pasaulyje tirdami skirtingas farmacines medžiagas, negalėjo jų suskirstyti grupėmis ir joms priskirti atitinkamų išvalymo efektyvumą, nes kiekvienos medžiagos išvalymo efektyvumas iš nuotekų buvo individualus [41]. Pavyzdžiui, Gao ir kt. [42] nustatė, kad antibiotikai iš nuotekų yra pašalinami 34–72 % efektyvumu, o Doerr-MacEwen nustatė, kad įprastu buitinių nuotekų valymo metu estrogenų šalinimo efektyvumas svyruoja tarp 75–85 % [21].

Atliekant literatūros analizę buvo susipažinta su daugelio šalių praktika tiriant pasirinktų tiriamųjų medžiagų koncentracijas įvairiose aplinkos terpėse, jų plitimu, sugebėjimu išbūti aplinkoje, jų tvarkymo būdais ar valymo technologijomis [43]. Žemiau yra pateikiamos tiriamųjų farmacinių medžiagų koncentracijos įvairiose aplinkos terpėse. Tyrimų rezultatai surinkti iš skirtingų mokslinių publikacijų ir atlikti skirtingose pasaulio vietose (žr. 1.3 lent.).

**1.3 lentelė.** Tiriamųjų farmacinių medžiagų likučių koncentracijos aplinkoje, publikuotos 1999–2022 metais

| Tirta terpė                     | DCF  | E2   | EE2                         | ERY   | AZI  | CLA   | Literatūros šaltinis   |
|---------------------------------|--|--|-----------------------------|---|--|---|--|
| <b>Nuotekose</b>                |  |  |                             |   |  |   |  |
| Pramoninės nuotekos             |  | NA – 0,054;<br>1,8 ng/l<br>(Olandija)        | 2,6 ng/l<br>(Olandija)      |   |  |   | E2: [44]<br>E2 ir EE2: [39]  |
| Buitinės nuotekos               | –740 ng/l<br>(Ispanija);<br><br>–1,3–3,3 µg/l<br>(Vokietija);<br><br>–125 ng/l<br>–> 64,5 ng/l<br>įtek.–> ištek.<br><u>Ligoninės nuotekose</u><br>(Kanada) | 0,02–0,07;<br>1–12 ng/l<br>(Olandija)        | <0,2–7,5 ng/l<br>(Olandija) | 102–674 ng/l<br>įtekančiose nuotekose<br>(Kinijoje) | –184–1154 ng/l<br>įt. nuotekose<br>(Kinijoje);<br>–22,2–336 ir<br>0,82–183 ng/ml<br>įtek–ištek.<br>nuotekose<br>(JAV);<br>– >21000 ng/l<br>(Š. Ispanija) | 111–10491 ng/l<br>įtekančiose nuotekose<br>(Kroatija, Zagrebas) | DCF: [45,46,47]<br>E2: [48]<br>E2 ir EE2: [39]<br>AZI: [49; 50,51]<br>ERY: [49]<br>CLA: [52] |
| Nuotekų dumblas                 | –NA (P. Ispanija);<br>–30–60 ng/g<br>(Ispanija);<br>–114,2 ng/dm <sup>3</sup><br>(Kinija)  | 5,4 ng/l<br>pūdytuvo skystyje<br>(Vokietija) |                             | 23,5 ng/g<br>antrinis dumblas<br>(Nigerija)         | 374,6 ng/g<br>antrinis dumblas<br>(Nigerija)   | 9 ng/g antrinis dumblas<br>(Nigerija)                           | DCF: [45,41,53]<br>E2: [54]<br>ERY: [55]<br>AZI: [55]<br>CLA: [55]                           |
| <b>Sausumos aplinka (µg/kg)</b> |  |  |                             |   |  |   |  |
| Dirvožemis                      | 0,35–1,16 µg/kg<br>(Kinija)  | <0,03–1,2 µg/k<br>(DB, Ouse upė)             |                             |   |  |   | DCF: [56]<br>E2: [57]  |

| Tirta terpė                       | DCF                                    | E2                                 | EE2                     | ERY                                  | AZI                   | CLA                                  | Literatūros šaltinis  |
|-----------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---|
| Pakrančių sedimentai              |  | –NA;<br>–2,35 (Kinija, Xiamen Bay) |                         | 0,39–1077 ng/g ,Black–Odor‘ (Kinija) |                       | 0,38–82,7 ng/g ,Black–Odor‘ (Kinija) | E2: [44,58]<br>ERY: [59]<br>CLA: [59]   |
| Jūriniai sedimentai               |  | NA–0,59 ng/g                       |                         |                                      |                       |                                      | E2: [60]  |
| <b>Gyvūninės kilmės atliekose</b> |  |                                    |                         |                                      |                       |                                      |   |
| Kiaulių mėšlas                    |  | NA – 1,215 µg/kg                   |                         |                                      |                       |                                      | E2: [61]  |
| Pieno produktų atliekos           |  | 113–236 µg/kg                      |                         |                                      |                       |                                      | E2: [61]  |
| Vištienos atliekos                |  | 14–904 µg/kg                       |                         |                                      |                       |                                      | E2: [61]  |
| <b>Gamtinėje aplinkoje</b>        |  |                                    |                         |                                      |                       |                                      |   |
| Paviršiniai vandenys              | –21–41 ng/l;<br>– >100 ng/l (Ispanija) | 3,76 ng/l (USA, Naujasis Orleanas) | 0,1–1,8 ng/l (Olandija) | 11,2–11800 ng/l (Pietų Afrika)       | 46 ng/l (Š. Ispanija) | 4,8–3280,4 ng/l (Pietų Afrika)       | DCF: [62, 63]<br>E2: [57]<br>E2 ir EE2: [39]<br>ERY: [64]<br>AZI: [51]<br>CLA: [64] |
| Požeminiai vandenys               |  | –NA;<br>–0,045                     |                         |                                      |                       |                                      | E2: [48,65]   |
| Lietaus vandenys                  |  | NA                                 |                         |                                      |                       |                                      | E2: [44]  |
| Geriamasis vanduo                 | <10 ng/l (Ispanija)                    | 17 ng/l (JAV)                      | 2,5 ng/l                | 1,5 ng/l (Ispanija)                  | 9,5 ng/l (Ispanija)   | 2,2 ng/l (Ispanija)                  | DCF: [61]<br>E2: [66]<br>EE2: [67]<br>ERY: [68]<br>AZI: [68]                        |



| Tirta terpė               | DCF          | E2         | EE2 | ERY | AZI | CLA | Literatūros šaltinis  |
|---------------------------|--------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----------------------|
|                           |              |            |     |     |     |     | CLA: [68]             |
| <b>Maiste/biotoje</b>     |              |            |     |     |     |     |                       |
| Žuvies raumeninis audinys |              | <0.03      |     |     |     |     | E2: [65]              |
| Jautiena                  |              | NA – 1,03  |     |     |     |     | E2: [69]              |
| Pienas                    |              | 0,01–0,09  |     |     |     |     | E2: [69]              |
| Sviestas                  |              | NA         |     |     |     |     | E2: [69]              |
| Jogurtas                  |              | NA         |     |     |     |     | E2: [69]              |
| Sūris                     |              | NA – 0,03  |     |     |     |     | E2: [69]              |
| Paukštiena                | 15 µg/kg     | NA – 0,73  |     |     |     |     | DCF: [70]<br>E2: [69] |
| Kiauliena                 | <40 µg/kg    | NA – 10,56 |     |     |     |     | DCF: [70]<br>E2: [69] |
| Galvijų raumenys          | 9,4–29 µg/kg |            |     |     |     |     | DCF: [70]             |
| Galvijų kraujas           |              | 0,165 µg/l |     |     |     |     | E2: [70]              |
| Kiaušiniai                |              | NA – 0,22  |     |     |     |     | E2: [69]              |
| Daržovės                  |              | NA         |     |     |     |     | E2: [69]              |

## *Farmacinių medžiagų šalinimas iš nuotekų*

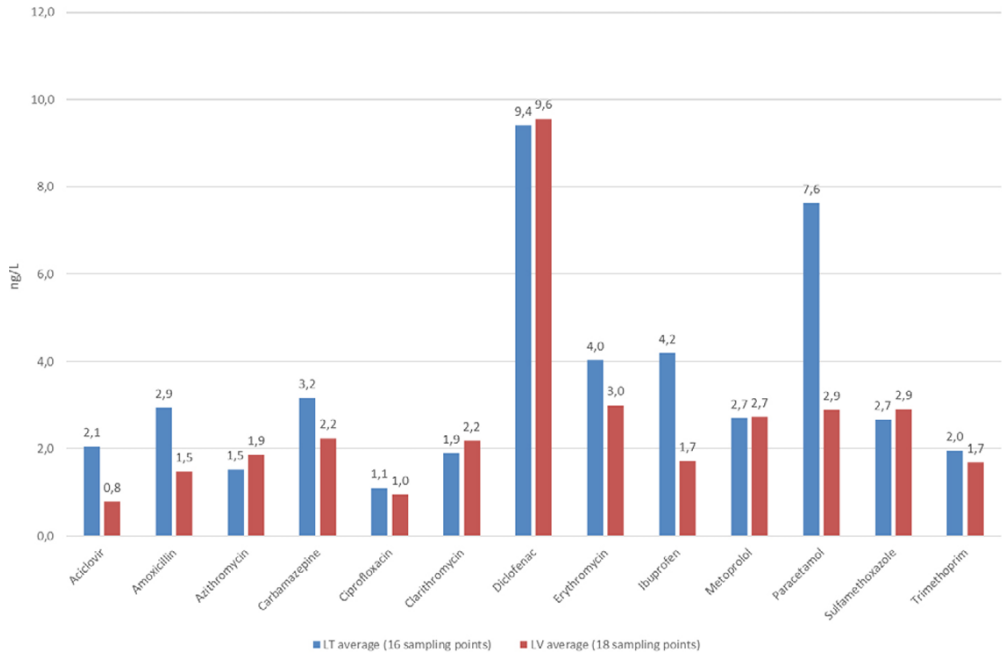
Atsižvelgiant į platų šių cheminių medžiagų savybių spektrą, kol kas nėra išrastas toks valymo procesas, kad būtų galima visiškai išvalyti nuotekas nuo visų farmacinių medžiagų. Todėl, norint sumažinti tokių teršalų kiekius paviršiniuose vandenyse, moksliniai tyrimai parodė, kad tik dėl įvairių pažangių valymo procesų bei jų kombinacijų integravimo nuotekų valyklos yra pajėgios įveikti medžiagų fizikines bei chemines savybes [10]. Daugeliu atvejų tai gali būti pasiekama derinant įvairius procesus, tokius kaip, pavyzdžiui, biologiniai procesai kartu su chemine oksidacija ar aktyvintosios anglies adsorbicija, mechaninis atskyrimas po cheminės oksidacijos ar natūralūs valymo procesai kartu su chemine oksidacija arba anglies adsorbicija. Tačiau farmacinės medžiagos transformuojasi, skyla arba mineralizuojasi (oksiduojasi iki anglies dioksido) nuotekų valymo metu, o šie procesai dar nėra iki galo ištirti ir aiškūs [10].

Martin su kolegomis [45], tirdami nuotekas ir skirtinguose jų valymo etapuose susidarantį dumblą, nustatė, kad dumblo absorbcija farmacinėmis medžiagomis yra vienas iš pagrindinių veiksnių, norint valdyti cheminių farmacinių medžiagų valymą iš nuotekų. Tirdami nuotekas, skystojoje fazėje jie aptiko diklofenaką, E2 ir EE2. Dumble aptiko tik hormonines medžiagas, o jų koncentracijos skirtinguose dumblo mėginiuose stipriai varijavo. Prieita prie išvados, kad pats dumblas nėra tinkamas dirvožemiui tręšti, tačiau nuotekoms valyti nuo hormoninių medžiagų sorbcijos būdu tinkamas variantas (sorbcijos būdu nustatytas pašalintas vidutinis medžiagų kiekis: DFC: 14 %, E2: 55 %, EE2: 47 %) [45]. Nustatyta, kad sorbcinės farmacinių medžiagų savybės yra itin svarbios jų ekstrakcijai iš nuotekų [71]. Didesnės molekulinės masės medžiagos, turinčios  $\log K_{ow} > 5$ , yra lengviau absorbuojamos nuosėdose bei pašalinamos su koagulantais [62]. Priešingai, junginiai su  $\log K_{ow} < 2,5$  yra mažų sorbcinių savybių ir gali lengvai išlikti paviršiniame vandenyje ar dirvožemio zonoje [72]. Pavyzdžiui, diklofenakas turi  $\log K_{ow}$ , didesnę nei 4. Taigi, jis gali būti efektyviai pašalintas aktyviojo dumblo absorbcijos proceso metu [73], tačiau kai kurių tyrimų metu buvo gauti kontroversiški rezultatai, nors ir įtekančiose bei ištekančiose nuotekose aptikti nedideli diklofenako kiekiai, dumble šios farmacinės medžiagos liekanų aptikti nepavyko [41].

## *Tiriamųjų farmacinių medžiagų tyrimai Lietuvoje*

Atlikus literatūros analizę nustatyta, kad Lietuvoje yra vis dar labai mažai tyrimų apie farmacinių medžiagų galimą paplitimą šalyje bei šių medžiagų koncentracijas paviršiniuose vandenyse [74]. 2021 metais Latvijos ir Lietuvos mokslininkai, tirdami vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų kiekius nuotekose Latvijos ir Lietuvos vandens telkiniuose, padarė išvadą, kad daugelyje vietų jų koncentracijos siekia arba viršija nustatytas aplinkai pavojingas vertes [75]. Cheminių analizių rezultatai atskleidė, kad daugumoje tirtų mėginių dominuoja vaistinės medžiagos, esančios uždegimą ir skausmą malšinančių vaistų sudėtyje [75]. Tyrimai parodė, kad didžiausios farmacinės medžiagos koncentracijos buvo diklofenako – tiek Lietuvoje, tiek Latvijoje. Maksimumas Lietuvoje buvo nustatytas Svaigės upėje ties Telšiais ir ties Klaipėda, žemiau nuotekų valyklų išleistuvų, atitinkamai 21,9 ng/l ir 18,9 ng/l. Latvijoje diklofenako koncentracijos siekė 18,7 ng/l Dauguvos upėje ties

Daugpiliu [75]. 1.3 pav. pateikiamos vidutinės farmacinių medžiagų koncentracijos paviršiniuose vandenyse Lietuvoje ir Latvijoje, nustatytos 2021 metų vasarą.



**1.3 pav.** Farmacinių medžiagų paviršiniuose vandenyse koncentracijų vidurkis Lietuvoje (n=16) ir Latvijoje (n=18) [75]

Be šių svarbių atliktų tyrimų, viešai prieinamos tik vos kelios kitos ataskaitos, tiesiogiai ar iš dalies susijusios su farmacinių medžiagų likučiais aplinkoje. Vienas iš tyrimų, pateikiamų ataskaitoje dėl reikalavimų iš biologiškai skaidžių atliekų pagamintiems produktams rengimo, tik iš dalies prisilietė prie farmacinių medžiagų, įtraukę į Stebėsenos sąrašą. Jame buvo pateikti medžiagų likučiai nuotekų dumblyje [76]. Nuotekų dumblo tyrimams buvo pasirinkti vieni iš didžiausių pagal urbanizacijos lygį ir / arba su dideliu medicinos bei gydymo įstaigų skaičiumi Lietuvos miestų – Vilnius, Klaipėda, Druskininkai. Tyrimams naudotas miesto komunalinių nuotekų valymo įrenginių veikloje susidaręs džiovintas dumblo raugas; komunalinių nuotekų dumblas prieš apdorojimą; kompostas, pagamintas iš komunalinių nuotekų nepūdyto dumblo, jį maišant su žaliosiomis atliekomis. Lietuvoje atlikti nuotekų dumblo kompostuose ir anaerobiniuose rauguose (Klaipėda, Vilnius, Druskininkai) tyrimai parodė, kad diklofenako, 17-betaestradiolio (E2), 17-alfa-etinilestradiolio (EE2), makrolidų antibiotikų koncentracijos neviršijo metodo nustatymo ir aptikimo ribos [76]. 1.4 lentelėje pateikiama šių medžiagų sausos dalis tirtame dumblyje.

**1.4 lentelė.** Diklofenako, 17-beta-estradiolio, 17-alfa-etinilestradiolio, makrolidų antibiotikų koncentracijų nustatymo ir aptikimo ribos [76]

| <b>Junginio pavadinimas</b>     | <b>Metodo nustatymo riba, <math>\mu\text{g/kg SM}</math></b> | <b>Metodo aptikimo riba, <math>\mu\text{g/kg SM}</math></b> |
|---------------------------------|--|---|
| Diklofenakas (DCF)              | 3  | 1,2   |
| 17-alfa-etinilestradiolis (EE2) | 4  | 1,5   |
| 17-beta-estradiolis (E2)        | 3  | 1,3   |
| Azitromicinas                   | 15   | 5,2   |
| Eritromicinas                   | 8  | 4,0   |
| Klaritromicinas                 | 15   | 5,1   |

Kitas tyrimas apibendrintas kaip ataskaita apie pavojingų medžiagų inventorizacijos ir stebėsenos programos optimizavimą. Ataskaitoje pateikti pirmą kartą vykdytos Stebėsenos sąrašo medžiagų stebėsenos rezultatai Lietuvoje [77]. Skelbiama, kad farmacinių medžiagų koncentracijos paviršiniuose vandenyse (Neries, Menuo, Akmenos ir Kulpės upėse) neviršijo tuo metu numatytų aplinkos kokybės standartų, taikytinų medžiagoms pagal *Sprendimą 2015/495/ES* paviršiniuose vandenyse [77] (1.2. skyrelyje galima peržiūrėti šias aplinkos kokybės standartų vertes), tačiau konkrečių verčių ataskaitoje nėra pateikiama (žr. Priedą).

Disertacijos darbo tyrimui aktualios išmatuotos koncentracijos nuotekų valymo įrenginiuose yra plačiau aptariamos Tyrimų metodikos skyriuje, 3.3. poskyryje. Pateikiamos tiriamų antibiotikų koncentracijos vandenyje puikiai atskleidžia farmacinių medžiagų problemos aktualumą paviršiniuose vandenyse [78].

#### **1.4. Metodologijos, taikytos mikroteršalams tirti ir valdyti aplinkoje**

Mikroteršalams, į kuriuos yra įtraukiamos ir farmacinės medžiagos, vertinti, nusistatyti aplinkoje potencialius šaltinius ar modeliuoti jų kiekius paviršiniuose vandenyse, tirti jų apkrovas dirvožemyje ar vertinti jų pateikimą į aplinką bei panašiam jų modeliavimui aplinkoje yra taikomos įvairios metodikos. Keletas iš jų yra aptariamos 1.5 lentelėje.

**1.5 lentelė.** Mikroteršalų aplinkoje valdymo tyrimams taikyti modeliai. Pasaulio praktika 2004–2016 metais

| Publikavimo metai | Publikacijos tipas   | Originalus pavadinimas   | Atlikti tyrimai ir naudotos / aptartos metodikos  | Literatūros šaltinis  |
|-------------------|----------------------|--|---|---|
| 2004              | Daktaro disertacija  | Analysis of Uncertainty in River Water Quality Modelling   | McItyre daktaro disertacijoje buvo apžvelgtos įvairios paviršinio vandens kokybės tyrimų metodikos, modeliai: WaterRAT, QUAL2EUNCAS, SIMCAT, DESERT, Monte Carlo simuliacija, abstraktus fosforo mobilizacijos ir transportavimo modelis, rizikos vertinimu pagrįstas paviršinio vandens kokybės modeliavimas, GLUE, regioninio jautrumo analizė ir Bajeso analizė. Atlikta kritinė įvairių vandens kokybės metodikų analizė, atliktas lyginimas, taikant modelių simuliaciją.  | McItyre N.R. [79]   |
| 2007              | Mokslinis straipsnis | Reducing Micropollutants with Source Control: Substance Flow Analysis of 212 Pharmaceuticals in Faeces and Urine | Naudodami medžiagų srautų analizės metodą mokslininkai išanalizavo 212 farmacinių veikliųjų medžiagų išsiskyrimo kelius, t. y. 1409 produktus. Tyrimams naudoti oficialūs farmacijos suvartojimo duomenys. Buvo nustatyti dideli skirtumai tarp skirtingų medikamentų terapinių grupių, pačiuose grupėse ar pačiuose junginiuose.   | Lienert J., Bürki T., B. I. Escher B.I. [80]  |
| 2013              | Mokslinis straipsnis | Substance flow analysis as a tool for mitigating the impact of pharmaceuticals on the aquatic system             | Chèvre N. kartu su kolegomis, Šveicarijos mieste Lozanoje tirdami farmacinių medžiagų suvartojimą ir jų paplitimą miesto nuotekose, pritaikė medžiagų srautų analizę. Mokslininkai sudarė srautų sistemą, kurią sudarė atskirai miesto ir ligoninių nuotekos, tarpinės kombinuotos nuotekų surinkimo sistemos (iš kurių galimas nuotėkis į paviršinius vandenis) bei nuotekų valymo įrenginiai. MSA leido įvertinti taršos dydžius paviršiniams vandenims iš atskirų sistemos dalių. Didžiausią neigiamą poveikį sudarė NVĮ, kuriems patobulinti mokslininkai pateikė rekomendacijas. | Chèvre N., Coutu S., Margot J., Wynn H.K., Bader H.-P., Scheidegger R. ir Rossi L. [81] |
| 2014              | Daktaro disertacija  | The Occurrence, Fate, Environmental Impact, and  | Darbą sudaro trys pagrindinės dalys: a) eksperimentas, aprašantis farmacinių medžiagų atsiradimą didelio pajėgumo miesto nuotekų valymo įrenginyje, bei modelis, numatantis jų  | Donald B. [82]  |

| Publikavimo metai | Publikacijos tipas  | Originalus pavadinimas  | Atlikti tyrimai ir naudotos / aptartos metodikos   | Literatūros šaltinis   |
|-------------------|---------------------|---|--|--|
|                   |                     | Management Implications of Pharmaceutical and Personal Care Products in Wastewater and the Environment          | pašalinimą ir įvertinimą įvairiuose NVĮ procesuose. Šioje dalyje naudotas QSAR (angl. Quantitative structure–activity relationship models) modeliavimo įrankis BIOWIN4, siekiant nustatyti laiką, reikalingą pirminiam biologiniam skaidymui; b) tyrimas, kuris aptaria farmacinių medžiagų atsiradimą Mičigano ežere (Monte Carlo simuliacijos) bei jo ekologinės rizikos įvertinimą pagal ECOSAR metodiką; c) atvejo analizė, kurioje pateikiama nuotekų valymo taisyklių (pavyzdžiui, reikalaujančių pašalinti iš nuotekų fosforą) analizė ir tai, ar reglamentus galima pakeisti, kad būtų pašalintos nereglamentuojamos farmacinės medžiagos. |  |
| 2014              | Daktaro disertacija | Sustainable Wastewater Management: Modeling and Decision Strategies for Unused Medications and Wastewater Solid | Tyrime buvo iš esmės naudota būvio ciklo vertinimo metodika (LCA). Siekta skatinti nuotekų valymo tvarumą ir sukurti keturių eilučių vertinimo sistemą (angl. <i>a quadruple bottom line assessment framework</i> ). Atliktos dvi NVĮ atvejo analizės – vertintos NV tvarumo problemos: nesuvalytų vaistų šalinimas ir energijos atgavimas, naudojant anaerobinį perdirbimą.   | Cook S.M. [83]   |
| 2015              | Mokslinis sraipsnis | Towards modelling of the environmental fate of pharmaceuticals using the QSPR-MM scheme                         | Mokslininkai aptaria ir pristato du pagrindinius farmacinių medžiagų aplinkoje išlikimo ir paplitimo modeliavimo tipus: kiekybinių struktūros ir savybių santykio (QSAR) metodus ir kompiuterinius masės balanso modelius.   | Jagiello K., Mostrag-Szlichtyng A., Gajewicz A., Kawai T., Imaizumi Y., Yamamoto H., Tatarazako N., Mizukawa K., Aoki Y., Suzuki |

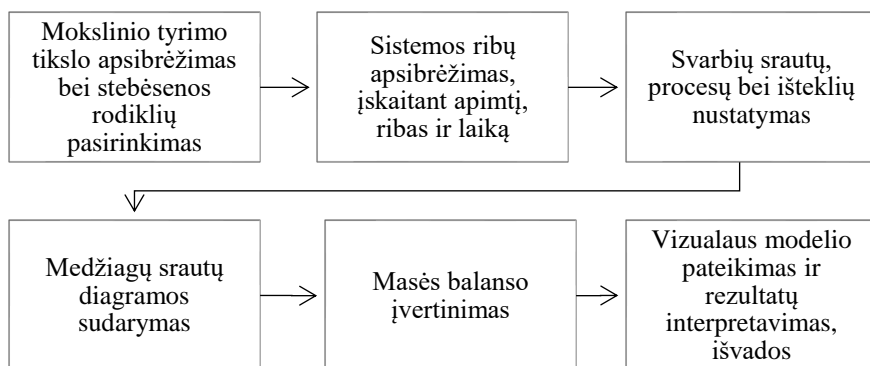
| Publikavimo metai | Publikacijos tipas                       | Originalus pavadinimas   | Atlikti tyrimai ir naudotos / aptartos metodikos   | Literatūros šaltinis              |
|-------------------|--|--|--|-----------------------------------|
|                   |  |  |  | N., Watanabe H., Puzyn T. [84]    |
| 2015              | Publikacija tarptautinėje konferencijoje | The potential of SFA for deriving measures for the reduction of micropollutant-emissions. Deriving measures to reduce micropollutant emissions into the aquatic environment – potential of SFA | Pagrindinis tyrimo tikslas buvo tinkamų ir ekonomiškai efektyvių priemonių arba priemonių derinių ir jų ribinių sąlygų, skirtų mikroteršalų patekimui į aplinką sumažinti. Tyrimuose naudojama MSA ir MoRE angl. <i>Modelling of Regionalized Emissions</i> ) metodologijos. MSA buvo reprezentuojami svarbūs mikroteršalų keliai aplinkoje bei pateikiamas jų balansinis modelis Vokietijoje.   | Tettenborn F. Hillenbrand T. [85] |
| 2016              | Publikacija tarptautinėje konferencijoje | Modelling of micro pollutant emissions to water and evaluation of reduction measure  | Šiame darbe bendram mikroteršalų emisijų pateikimui buvo taip pat naudojamas MoRE modeliavimas. Gautos apkrovos buvo panaudotos vidutinėms koncentracijoms priimančiuose vandens telkiniuose apskaičiuoti. Tada buvo nustatyti pagrindiniai taršos taškai bei vietos, kur reikalingi taršos matavimai. Į MoRE sistemą buvo įdiegtas atskirų priemonių rinkinys ir priemonių deriniai, siekiant įvertinti jų mažinimo galimybes. Tyrimo rezultatai parodė, kad, norint pasiekti ir išlaikyti gerą cheminę vandens būklę, yra būtina derinti prevencines ir <i>end-of-pipe (teršalų valymo)</i> priemones. | Fuchs S. ir Toshovski S. [86]     |

Remiantis Tettenborn ir kt. tyrimais, MSA padeda nuosekliai įvertinti teršalų kelius aplinkoje ir gali būti pritaikoma dideliu mastu. Toks metodo pritaikomumas yra tinkamas disertacijos tiksluose numatytiems tyrimams. Jagiello ir kt. pristato medžiagų srautų analizę kaip vieną pagrindinių farmacinių medžiagų aplinkoje išlikimo ir paplitimo modeliavimo priemonių, norint tinkamai įvertinti ir nustatyti farmacinių medžiagų kiekybinį pasiskirstymą tarp aplinkos sistemų. Medžiagų srautų analizės pagrindu Europos Komisija rekomenduoja atlikti teršalų pagal prioritetinių medžiagų sąrašą inventorizaciją [86,87]. Plačiau apie į taršos pasklidimo kelius orientuotą metodologiją (angl. RPA – *Pathway orientaited approach*) galima sužinoti iš Europos Komisijos paruoštų gairių [87]. Dėl šių pagrindinių priežasčių MSA metodas buvo pasirinktas naudoti tolimesniuose tyrimuose ir integruotas į rizikos aplinkai vertinimą.

#### *Medžiagų srautų analizės metodas*

MSA – tai į šaltinį orientuotas metodas. Srautai turi būti analizuojami pagal tinkamai apibrėžtą sistemą, apimančią pramonę, kuri medžiagą gamina ir ją naudoja, namų ūkius, nuotekų valymo įrenginius ir visas susijusias terpes: dirvožemį, orą ir vandenį. MSA suformuoti informacija renkama iš įvairių šaltinių, tokių kaip pardavimų inventorizacija, statistiniai duomenys apie medžiagų tvarkymą, medžiagų koncentracijos tvarkymo šaltiniuose (kaip, pavyzdžiui: NVĮ, nuotekų dumblas ar sąvartynai) ar gamybos duomenys, jei tokių yra. Tais atvejais, kai duomenų trūksta, galima naudotis moksline literatūra, t. y. praktiniais patikimais rezultatais iš tyrimų, atliktų sociologiškai panašiose, geografiniu požiūriu kiek galima artimesnėse vietovėse.

1.4 pav. pateikiami 6 tipiniai etapai, kuriuos reikia praeiti, kad MSA būtų tinkamai atlikta [13].



**1.4. pav.** Medžiagų srautų analizės metodo pagrindinės dalys [10]

Toks į šaltinį orientuoto metodo privalumas tas, kad, kai visi medžiagų patekimo šaltiniai yra žinomi, galima nustatyti efektyviausią išleidžiamų teršalų mažinimo būdą, nes MSA nustato, kokią taršos dalį sudaro skirtingi šaltiniai, išleidžiantys teršalus į aplinką. Šis metodas naudoja masės balanso principą, norint išanalizuoti sąsajas tarp medžiagų srautų (įskaitant išteklius, energiją ir atliekas), vykstančių žmogaus veikloje, bei su tuo susijusį aplinkos pokyčio santykį [13].



### *Medžiagų srautų analizės nauda bei taikymas mikroteršalų tyrimams aplinkoje*

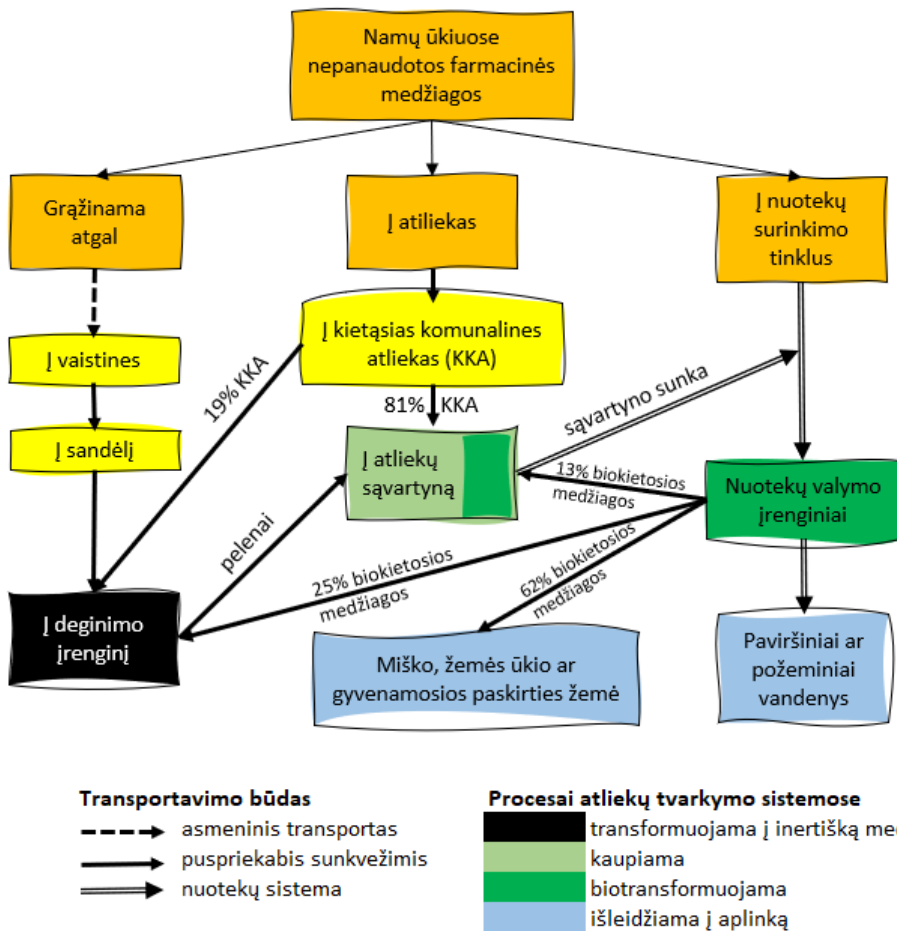
Natūralios gamtinės ekosistemos gali būti sutrikdytos žmogui naudojant gamtinius išteklius bei atliekomis teršiant aplinką, o, remiantis medžiagų masės balanso apskaita, galima susekti, kur galimai didžiausia žala aplinkai buvo padaryta. Kitaip tariant, MSA suteikia tvirtesnę pagrindą darniam aplinkos valdymui, leisdama kiekybiškai įvertinti materialius srautus per socialines ir ekonomines sistemas, dėl ko medžiagų valdymo lygiu būtų galima spręsti išteklių vartojimo bei aplinkos teršimo mažinimo problemas [13,14].

Europos aplinkos agentūra atliko kelių Europos šalių, kuriose plačiai, pažangiai ir įvairioms sritims yra naudojama MSA metodika, analizę. Pasirinktos šalys buvo Austrija, Danija, Vokietija, Olandija, Norvegija, Švedija ir Šveicarija. Analizuodama šalių gerosios praktikos pavyzdžius agentūra nustatė, kad MSA metodo naudojimas gali suteikti labai naudingą informaciją formuojant politiką nacionaliniu lygiu. Metodas neįpareigoja naudoti jo tik vienai sričiai, tyrimus galima atlikti skirtingais tikslais skirtingose sferose. Pagrindinės sritys, nagrinėtos atvejų analizėse, buvo:

- gamyba, prekyba ir vartojimas;
- valdymas ir politiniai sprendimai;
- srautų identifikavimas / sekimas ir medžiagų aplinkoje išlikimas;
- poveikis žmogaus sveikatai ir aplinkai;
- bendrieji tikslai.

Tyrimas įrodė, kad MSA kartu su kitomis komponentėmis, tokiomis kaip, pavyzdžiui, poveikio aplinkai rizikos vertinimas, yra išties svarbios priemonės siekiant kryptingai judėti darnos link [88].

Daugelis medžiagų srautų analizės metodus naudojantys tyrimai reprezentuoja labai panašias atliekų tvarkymo sistemas bei kelius tarp jų, t. y. sistemas, kurios apibrėžia farmacinių medžiagų likučių aplinkoje srautus. Viena iš Cook tyrimo dalių buvo naudojant Būvio ciklo vertinimą palyginti 3 nesuvartotų vaistų tvarkymo galimybes [83]. Visas tris galimybes mokslininkė išskirsto taip, kaip parodyta 1.5 paveiksle. Schematiškai tai yra panašus apibrėžimas tiriamoje dalyje nagrinėjamam Lietuvos atvejui [10], tačiau įdomu yra tai, kad nors ir esminis nesuvartotų farmacinių medžiagų srautas visame pasaulyje turėtų būti konceptualiai panašus, iš tiesų kiekvienos šalies atvejis gali būti pakankamai individualus, priklausomai nuo socialinių-ekonominių bei daugelio kitų faktorių, todėl kiekvieną kartą sudarant modelį negalima vienareikšmiškai remtis prieš tai atliktais kitų šalių mokslininkų tyrimais. Reikia būtinai įsivertinti laikmetį bei faktorius, kurie gali lemti skirtingus tvarkymo būdus, sistemas ar ryšius tarp jų.



1.5 pav. Atliekų tvarkymo sistemos nurodytiems šalinimo būdams, įskaitant procesus tarp sistemų [83]

### MSA metodo trūkumas

Apžvelgus MSA metodo taikytus atvejus yra daug kur minimas vienas MSA trūkumas [81,83,85,86]. Vertinant MSA dažnai trūksta taikytinų duomenų, ypač jei tai itin naujai iškelta problema ar šviežiai inventorizuojama medžiaga. Trūkstamų duomenų pavyzdys galėtų būti taršos pasiskirstymas erdviu požiūriu ar taršos išvalymo efektyvumas konkrečiame taršos tvarkymo objekte, o tai daro įtaką MSA kokybei. Duomenų rinkiniai galimi dažniausiai valstybės ar ES lygiu. Jei duomenys apsiriboja, tarkim, regioniniu sąvartynu ar upės baseinu, nebūna galimybės patikimai to įvertinti regiono ar miesto lygmeniu. Ir nors nacionaliniai duomenys buvo paruošti kruopščiai, t. y. kokybiškai ir patikimi, juos sutraukiant iki regioninio lygmens, gali būti padarytos klaidingos prielaidos. Pavyzdžiui, vertinant taršos apkrovas dviejuose miestų NVĮ – Druskininkų (žmonių skaičius mieste 11,918 – 2021 m.) ir Elektrėnų (žmonių skaičius mieste 11,750 – 2019 m.) savivaldybėse, atrodytų tai santykinai palyginami atvejai dėl panašaus urbanistinio lygmens miesteliuose, tačiau vertinant

farmacinių medžiagų likučius nuotekose reiktų atkreipti dėmesį į tai, kad Druskininkuose yra daugiau stacionarių gydymo

įstaigų, dėl kurių farmacinių medžiagų vartojimas šioje vietoje gali būti didesnis.

### **1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas**

Farmacinių medžiagų paplitimo aplinkoje keliai, jų išlikimas, toksinė reikšmė aplinkai bei kiti aplinkos tyrimai yra jau vykdomi kelis dešimtmečius, tačiau vis dar nėra stabilių atsakymų, ar veikimo mechanizmų, vieningai pritaikomų visoms farmacinėms medžiagoms ar jų grupėms. Atlikus literatūros analizę galima teigti, kad tiriamosios farmacinės medžiagos neabejotinai kelia riziką gamtinei aplinkai ir taip pat per maisto grandinę ar vandens ciklą kelia grėsmę žmonių sveikatai.

Nustatyta, kad žmogus yra pagrindinis tiriamųjų farmacinių medžiagų nuotėkio į aplinką šaltinis. Didžioji dalis medžiagų ekskrecijos būdu su fekalijomis ir šlapimu patenka į nuotekas, su nuotekomis į paviršinius vandenį ir taip keliauja visame vandens cikle.

Didžiausios farmacinių medžiagų koncentracijos yra aptinkamos tankiai apgyvendintose miesto vietovėse ir ypač buitinių nuotekų srautuose. Todėl nuotekų valymo įrenginiai turėtų atlikti svarbų vaidmenį valdant farmacinių medžiagų nuotėkius aplinkoje ir gali stipriai prisidėti kuriant farmacinių teršalų aplinkoje mažinimo ir valdymo priemones.

Atlikta teisinės reguliacijos analizė rodo, kad farmacinės medžiagos šiomis dienomis yra ypač aktualios įvairiose iniciatyvose. AAM prevencijai yra skiriamos įvairios priemonės, tokios kaip skatinimas mažiau vartoti antibiotikų ar skatinimas grąžinti vaistines atliekas pirminiam jų gamintojui. Bendroji vandens politikos direktyva 2000/60/EB nustato Bendrijos veiksmus vandens politikos srityje, taip pat kovos su vandens tarša strategiją. BVDP 16 straipsnyje reikalaujama, kad Komisija nustatytų prioritетines medžiagas iš tų, kurios per vandens aplinką gali kelti didelį pavojų bei šioms medžiagoms nustatyti ES aplinkos kokybės standartus (AKS) vandenyje, nuosėdose ir / ar biotoje. 2013 metais atsirado pirmasis Stebėsenos sąrašas, padedantis atrinkti prioritетines medžiagas, o su juo ir pirmosios farmacinės medžiagos įtrauktos į politines strategijas, norint sumažinti potencialiai pavojingų medžiagų poveikį žmogui ir aplinkai. Stebėsenos sąrašas yra nuolatos peržiūrimas ir atnaujinamas kas dvejus metus. Nuo 2013 metų kiekvieno atnaujinimo metu sąrašė būdavo bent kelios farmacinės medžiagos. 2022 m. liepos 15 d. Komisijos pasirengimo ekstremaliosioms sveikatos situacijoms ir reagavimo į jas institucija (HERA) pateikė prioritетinį 3 didžiausių grėsmių sveikatai, dėl kurių reikia ES lygmeniu koordinuoti medicininės atsako priemones, sąrašą, į kurį pateko atsparumas antibakterinėms medžiagoms. Dėl AAM keliamų grėsmių pasaulyje kasmet miršta daugiau kaip 1,2 mln. žmonių [26].

Atlikus literatūros analizę nustatyta, kad terapinės tiriamųjų medžiagų dozės, jas viršijus, turi toksikologinį poveikį aplinkai. Dėl labai mažų tiriamųjų farmacinių medžiagų koncentracijų (ng/l, µg/l), esančių vandens cikle, rizikos žmogaus sveikatai tikimybė galimai yra maža, todėl, kad medžiagų dozė, kuri yra nustatyta kaip veikli terapinė dozė, gali būti didesnė iki milijono ir daugiau kartų. Iki šių dienų tai vis dar

ginčytina tema tarp mokslininkų. Tačiau yra gausu tyrimų, įrodžiusių, kad dėl nedidelių farmacinių medžiagų koncentracijų vandenyje ilgą laiką veikiamos žuvis ir varliagyviai pakeičia lytį (<1 ng/l), ypač kenčia biota.

Pasaulinis susirūpinimas farmacinių medžiagų likučių poveikiu aplinkai skatina atlikti vietinius jų tyrimus aplinkoje, ypač kai tokių tyrimų Lietuvoje atlikta buvo labai mažai. Literatūros analizės metu buvo nustatyta, kad Lietuvoje buvo atlikta vos keletas tyrimų, nagrinėjančių tiriamųjų farmacinių medžiagų likučius aplinkoje. Nė vieni iš tyrimų nenagrinėjo poveikio aplinkai, taikydami rizikos poveikio aplinkai vertinimą ar medžiagų srautų analizę, nagrinėjančią visą farmacinių medžiagų būvio ciklą – nuo gamybos iki jų patekimo į aplinką dėl antropogeninės veiklos. Taip pat pasaulinės literatūros analizės metu pavyko surasti vos keletą tyrimų, taikančių pilną medžiagų srautų analizę valstybės lygiu. Dažniausiai MSA buvo taikytos UBR lygiu ar norint išanalizuoti teorinę farmacinių medžiagų apkrovą, tenkančią nuotekų valykloms, arba buvo taikoma nuotekų valykloms nagrinėjant farmacinių medžiagų likučių kiekius, eliminuojamus kiekviename technologiniame nuotekų valymo procese.

Taigi atlikta literatūros analizė parodė, kad pasirinktų farmacinių medžiagų svarba bei nuolatiniai jų tyrimai aplinkoje bei medžiagų valdymas yra svarbūs ir reikalingi tiek nacionaliniu, tiek ES lygiu. Remiantis šia išvada, pagrindinis daktaro disertacijos darbo tikslas yra atlikti pasirinktų farmacinių medžiagų rizikos aplinkai tyrimus Lietuvoje. Atskleidus MSA pagrindines naudas, ši metodika buvo pasirinkta kaip pagrindinė, leidusi kiekybiškai nustatyti potencialius taršos kelius į aplinką. Taip buvo nustatytas, arba tiksliau – pagrįstas, pasirinktas tyrimo objektas taršos koncentracijų tyrimams. Toliau metodinėje darbo dalyje aptariama, kaip buvo apibrėžta tyrimų seka.

Svarbu paminėti, kad dar 2013 metais atlikta literatūros analizė atskleidė, kad tiek Lietuvoje, tiek visoje Europoje trūksta tyrimų, susijusių su farmacinių medžiagų paplitimu aplinkoje, o neturint faktinių koncentracijų sunku daryti išvadas dėl galimų rizikų aplinkai. Todėl išanalizavus literatūrą buvo pasirinktos pirmosios farmacinės medžiagos tyrimams, t. y. diklofenakas bei estradiolių grupės medžiagos, išsikeltas tikslas – nustatyti šių medžiagų koncentracijas nuotekose. Kadangi farmacinių medžiagų koncentracijų tyrimai yra labai brangūs dėl sudėtingos įrangos, reikalingos labai mažoms (ng/l) koncentracijoms nustatyti, o Kauno technologijos universitete tuo metu nebuvo galimybių atlikti tokius tyrimus, bendradarbiaujant su Sankt Peterburgo mokslininkais šiai užduočiai atlikti buvo suburta mokslininkų grupė. Mūsų kartu su mokslinio darbo vadove dalis Lietuvoje buvo Kauno ir Marijampolės nuotekų valyklose surinkti nuotekų mėginius ir laboratorijoje juos paruošti transportuoti į Sankt Peterburgą. KTU chemijos fakultete ekstrahavome mėginius, taip sukonzentruodami farmacinių medžiagų analites transportavimui. Užsienio laboratorijoje medžiagos buvo išmatuotos, pateiktos analizės tikslumo ribos ng/l, kur jos galėjo būti aptinkamos. Atlikti tyrimai parodė, kad farmacinių medžiagų koncentracijų dydžiai yra palyginami su kitų šalių praktika ir yra reikšmingi aplinkai. Dėl to buvo tęsiami tyrimai aplinkoje, išplečiant tyrimus, o tyrimų objektą papildant dar trimis jau vėlesniu laiku aktualesnėmis farmacinėmis medžiagomis, t. y. trims makrolidų grupės antibiotikais.

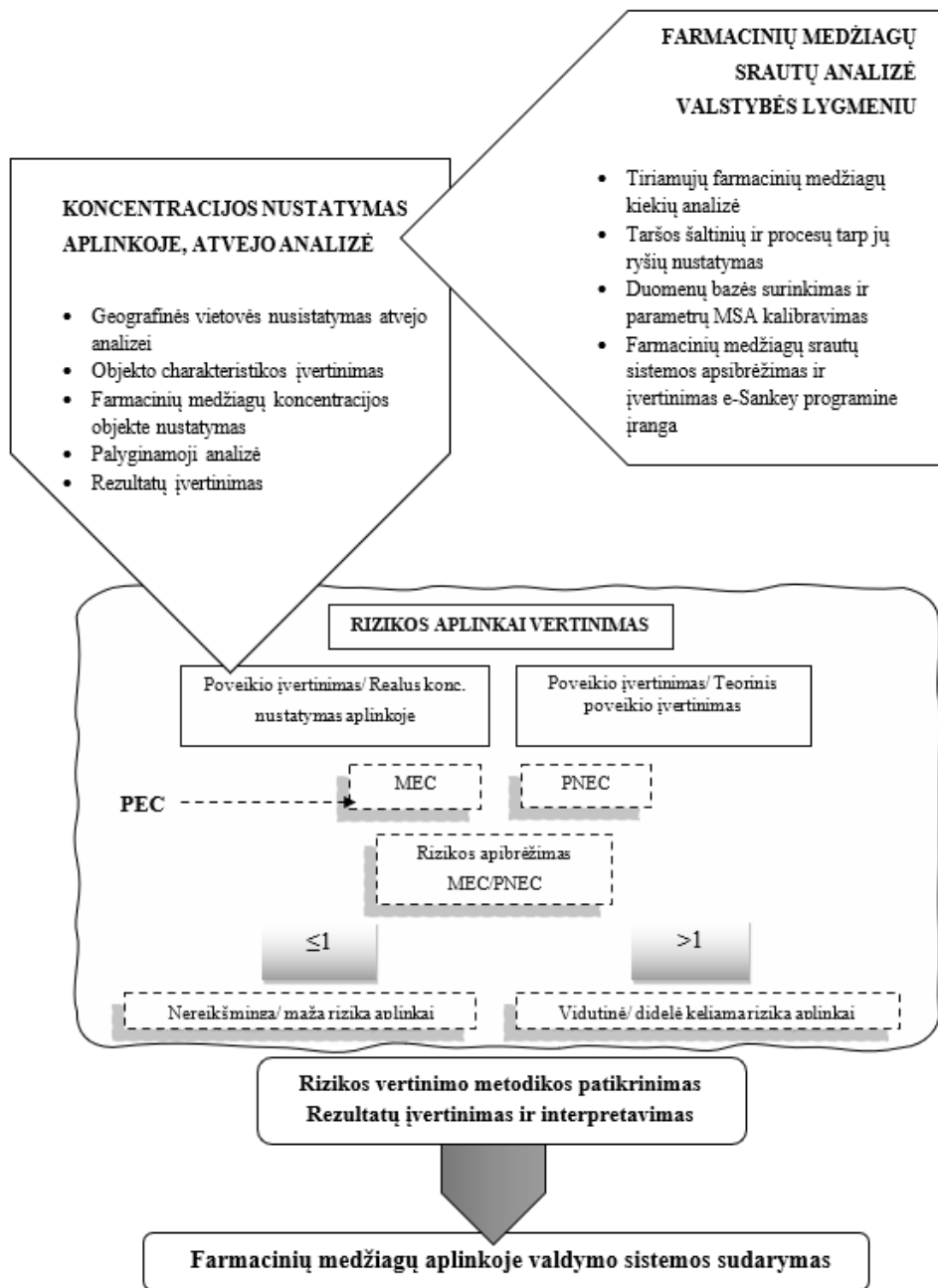
## **2. TYRIMŲ METODIKA**

### **2.1. Metodinė struktūra**

Kaip parodė literatūros analizė, MSA metodikos unikalumas yra gilus analitinis nagrinėjimas iš pradžių srautų, procesų tarp jų, o vėliau ir kiekybinių balansų tarp sistemų. Kiekybiniai tyrimai sistemoje leis pagrįsti nuspėjamus potencialius taršos šaltinius ir nustatyti naujus, kurie bus aktualūs rekomendacijų kūrimo valstybinėms institucijoms dėl prevencinių farmacinių medžiagų valdymo aplinkoje etape.

Rizikos aplinkai vertinimas yra vienas iš pagrindinių aplinkai svarbių tyrimų, o rizikai įsivertinti negana vien teoriškai apskaičiuotų farmacinių medžiagų likučių aplinkoje, ką, kaip yra aprašyta toliau metodikoje, galima įsivertinti turint periodinius vaistinių preparatų suvartojimo duomenis. Todėl rizikos vertinimui patikrinti buvo naudojamos faktinės farmacinių medžiagų koncentracijos, o MSA buvo integruota į rizikos aplinkai vertinimo metodiką kaip metodika, leidžianti plačiai išnagrinėti farmacinių medžiagų sklaidą bei nustatyti pagrindines sistemas, kur jos kaupiasi. MSA taikyta visos valstybės lygiu nuo medžiagų importo į Lietuvą iki jų patekimo į aplinką.

Metodika, taikyta visos darbo tyrimo metu, yra schematiškai apibrėžta 2.1 paveiksle.



**2.1 pav.** Integruota farmacinių medžiagų srautų analizė rizikos aplinkai vertinimo metodikoje

## 2.2. Farmacinių medžiagų srautų analizė

Medžiagų srauto analizei (MSA) atlikti naudojamas matematinės medžiagų srauto analizės metodas. Šis metodas skirtas aprašyti ir simuliuoti medžiagų srautus matematiniais modeliais, siekiant suprasti sistemą ir ištirti galimas medžiagų srautų priežastis, taip pat sukurti tvarias, aplinką tausojančias priemones srautams valdyti [8,89]. MSA buvo atlikta remiantis mokslininko Chèvre medžiagų srautų įvertinimo aplinkoje idėja [81], metodika adaptuota, tačiau pritaikyta dalinai, iš esmės naudojant analitinius metodus, vertinant galimus medžiagų srautus (kg/metus) į aplinką dėl antropogeninės veiklos. Įvesties duomenys masės vienetais (kg) buvo įvertinti pagal tiriamųjų farmacinių medžiagų suvartojimo duomenis, viešai skelbiamus VVKT (Lietuvos valstybinės vaistų kontrolės tarnybos) duomenų bazėje. VVKT duomenis teikia daugiausia dviem skirtingais būdais:

- kaip duomenis, pateiktus tarptautinėje anatomicinės terapinės cheminės klasifikacijos (ATC) sistemoje ir nustatytos paros dozės (DDD) metodikoje [90],
- kaip duomenis mėnesinėse ataskaitose apie pakuotėse parduodamų vaistų kieki.

Šiame tyrime buvo naudojami „b“ tipo duomenys. Ataskaitose pateikiama išsami informacija apie parduodamus vaistus: generiniai ir prekiniai vaistų pavadinimai; farmacinė forma (kieta, skysta ir kt.); stiprumas mg; dozių kiekis (vienetais) pakuotėje ir parduotų pakuočių skaičius per mėnesį.

Tada parduoto / suvartoto vaisto kiekis (kg) apskaičiuojamas naudojant tik tris sudedamąsias:

$$Q(\text{parduota vaisto}, j) = \frac{S \times N \times M}{1000000}, \quad (2.1)$$

čia  $Q(\text{parduota vaisto}, j)$  – parduotas vaisto kiekis, kg;

$S$  – vaisto stiprumas, nurodantis medžiagos kiekį vaiste, mg;

$N$  – dozių kiekis pakuotėje, vnt.;

$M$  – parduotų pakuočių skaičius, vnt.

Makrolidų grupės antibiotikų išsiskyrimo rodiklis buvo paimtas iš oficialių ir patvirtintų vaistų duomenų, pateiktų elektroniniame vaistų sąvade, kurį galima rasti internete [91] (žr. 2.1 lent.). Labai svarbu paminėti, kad rodiklis, kurį galima rasti duomenų bazėje, skiriasi priklausomai nuo vaiste esančios dozės, kuri skiriasi priklausomai nuo rinkoje esančių vaistų. MSA vertinti buvo naudojami didžiausi duomenų bazės rodikliai, leidžiantys įvertinti blogiausią variantą. DCF, E2 ir EE2 buvo įvertinti atitinkamai pagal mokslininkų Plant [25], Liu [92], Johnson [93] atliktus tyrimus.

### 2.1 lentelė. Tiriamųjų farmacinių medžiagų išsiskyrimo rodiklis

| Makrolidų grupės antibiotikas | Išskiriamas aktyvia forma, % | Literatūros šaltinis |
|-------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Diklofenakas                  | 65                           | [25]                 |
| 17-β-estradiolio              | 63                           | [92]                 |
| 17-α-etinilestradiolio        | 57                           | [93]                 |

| Makrolidų grupės antibiotikas | Išskiriamas aktyvia forma, % | Literatūros šaltinis |
|-------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Eritromicinas                 | 15                           | [91]                 |
| Azitromicinas                 | 12                           | [91]                 |
| Klaritromicinas               | 40                           | [91]                 |

MSA rezultatai apibrėžiami Sankey diagramoje „e!Sankey 5“ programa. Pateikiamos antibiotikų apkrovos kg/m. 2013 metais diklofenakui ir 2021 metais – pasirinktiems makrolidų grupės antibiotikams.

### 2.3. Nuotekų mėginių rinkimas ir nuotekų analizė [43]

*Mėginių paėmimo vietos.* Nuotekų tyrimams buvo pasirinkti Kauno ir Marijampolės miestai. 2013 m. Kaune gyveno 306 888 gyventojai (t. y. 10,3 % visų šalies gyventojų), tai antras pagal dydį miestas Lietuvoje. Kauno miesto nuotekų valykla įsikūrusi kairiajame Nemuno krante. Vidutiniškai NVĮ apdorojama per parą 66,4 tūkst. m<sup>3</sup>. Įrenginių apkrova yra ekvivalentiška taršai iki 340 000 gyventojų ekvivalento (GE). Nuotekų valykla naudojant aktyviojo dumblo technologijas.

Marijampolėje, 2013 metų duomenimis, gyveno 59 483 gyventojai, tai 7 pagal dydį Lietuvos miestas. Marijampolės nuotekų valymo įrenginiai yra pastatyti dešiniajame Šešupės krante. NVĮ yra Lietuvos pietvakariuose. Centralizuotu vandens tiekimu ir nuotekų tvarkymo paslaugomis 2013 metais naudojosi atitinkamai 84,7 % ir 76,7 % visų savivaldybės gyventojų. Marijampolės nuotekų valyklos technologija susideda iš mechaninių-biologinių nuotekų valymo įrenginių su isišku azoto ir fosforo šalinimu. Pilnas NVĮ pajėgumas 22 000 m<sup>3</sup>/d. Įrenginiams dirbant įprastu režimu apkrova yra ekvivalentiška taršai iki 70 000 GE.

*Mėginių rinkimas, konservavimas, laikymas bei laikymo terminai.* Tiek Kauno, tiek Marijampolės nuotekų valyklose nuotekų mėginiai buvo surinkti naudojant ne momentinį metodą, bet 24 valandų mėginio surinkimą, kai automatinio semtuvu buvo surinktos į NVĮ įtekančios ir ištekančios nuotekos. Iš abiejų nuotekų valyklų mėginiai buvo renkami 2014 03 03 – 2014 03 04. Dėl sąlyginai mažų analičių koncentracijų mėginiai buvo surenkami 1 l stikliniuose induose. Tiek diklofenakui tiek estradioliams iširti iš Kauno NVĮ buvo paruošti du mėginiai, iš Marijampolės NVĮ – vienas.

Idealiu atveju nuotekų mėginiai turėjo būti surenkami daugiau negu kelis kartus kiekvieną metų mėnesį, taip įvertinant teršalų koncentracijos nuotekose sezoninę kitimą ir užtikrinant duomenų reprezentatyvumą ir patikimumą. Dėl tyrimų finansavimo stygiaus ir techninių laboratorinių darbų įgyvendinimo neprieinamumo to įgyvendinti nepavyko.

*Diklofenako ir hormonų ekstrakcija iš nuotekų.* Norint nustatyti ekstrakcijos laipsnį diklofenako mėginyje, mėginio (0,5 l) analizei atlikti buvo naudojamas izotopu paženklintas vidinis standartas (<sup>13</sup>C – diklofenakas).

*Darbo eiga.* Naudojant koncentruotą vandenilio chlorido rūgštį mėginio pH sureguliuojamas iki 3. Tada įpilama 20 ml acetono, įdedama 50 g NaCl arba amonio sulfato druskos. Dėl padidėjusios tirpalo joninės jėgos dažniausiai padidėja ekstrakcijos išeiga. Prieš ekstrakciją į mėginį paeiliui du kartus supilama 30 ml heksano, mėginys 20 min. maišomas, tada 10 min. paliekamas nusistovėti dalinamajame piltuve. Vandeninis sluoksnis dekantuojamas, o likusi dalis sukamuoju



garintuvu koncentruojama iki visiško išdžiūvimo. Sausoji dalis tirpinama 1 ml 100 % metanolyje ir skiedžiama 250 ml 25 % vandeninio metanolio tirpalu. Prieš analizę į ekstraktą švirksčiamas analitinis standartas – 50 ng/ml estrono [94]. LC/MS analizė buvo atlikta remiantis diklofenako kiekiu tuščiaame mėginyje.

*Hormoninių* cheminių medžiagų mėginio (0,5 l) analizei atlikti naudojamas izotopu paženklintas vidinis standartas ( $^{13}\text{C}$  – etinilestradiolis).

*Darbo eiga.* Kruopščiai maišant į mėginį pilama 100 ml acetono. Geresniam tirpalų fazių atskyrimui į bandinį įdedama 200 g natrio chlorido arba amonio sulfato druskos, turi susidaryti persotintas tirpalas. Acetono sluoksnis atskiriamas per filtravimo popierių. Naudojant 10 N natrio hidroksidą acetono ekstraktas pašarminamas iki pH 10. Tada paeiliui įpilamos dvi porcijos po 30 ml heksano, kiekvieną kartą po 20 min. intensyviai maišant mėginį. Tirpalas paliekamas nusistovėti dalinamajame piltuve, kur išs sluoksniuojama, ir sluoksniai yra atskiriami. Sukamuojų garintuvu ekstraktas koncentruojamas iki sausos fazės, po to ištirpinamas 1 ml 100 % metanolyje. Šis metodas gali smarkiai sumažinti šalutinius poveikius tirpalui. Prieš analizę į ekstraktą išvirksčiamas analitinis standartas, pažymėtas izotopu,  $^{13}\text{C}$  estronas (50 ng / ml). LC/MS analizė buvo atliekama remiantis hormonų ir triklozano kiekiu tuščiaame mėginyje.

Mėginių ėmimas, medžiagų išgryninimas ir paruošimas chromatografinėi medžiagų analizei buvo atlikti Lietuvoje, KTU, Cheminės technologijos fakultete. Tolimesnė analizė atlikta Sankt Peterburge, Rusijoje.

## 2.4. Poveikio aplinkai rizikos vertinimas

Tyrimams naudojamos Europos vaistų agentūros paskelbtos žmonėms skirtų vaistų rizikos aplinkai vertinimo gairės [95].

Tyrimas paremtas teoriniu ir realiu rizikos aplinkai vertinimu Lietuvoje. Remiantis C. Karlsson metodika [96], tyrime vertinama išmatuota tiriamųjų medžiagų koncentracija aplinkoje (*MEC*), prognozuojama koncentracija aplinkoje (*PEC*) ir prognozuojama poveikio nesukelianti koncentracija (*PNEC*).

### 2.4.1. Farmacinių medžiagų suvartojimo kiekis geografiniame segmente

$A_{(vieta, j)}$  reikšmė yra tiesiogiai proporcinga  $A_{(Lietuva, j)}$  reikšmei, kuri priklauso nuo  $P_{(Lietuva)}$  [99]:

$$A(vieta, j) = \frac{A(Lietuva, j)}{P(Lietuva)} \times P(vieta), \quad (2.2)$$

čia  $A_{(vieta, j)}$  – parduotas medžiagų kiekis ( $j = 1, 2, 3, 4$  (Kaunas, Marijampolė, Klaipėda, Palanga, Kretinga, Nida), kg;

$A_{(Lietuva, j)}$  – iš viso parduota vaistinių medžiagų, kg;

$P_{(Lietuva)}$  – gyventojų skaičius.

Skaičiuojant buvo daroma prielaida, kad suvartotų vaistų kiekis priklauso tik nuo gyventojų skaičiaus geografinėje vietovėje [43,97,98,99]. Skaičiavimams naudojami metiniai vaistų suvartojimai, todėl  $A_{(vieta, j)}$  yra apibrėžiama kg/m dimensija.

#### 2.4.2. Farmacinių medžiagų nustatymas įtekančiose ir ištekančiose nuotekose

Kauno ir Marijampolės NV atvejų tyrimai buvo atliekami naudojant HPLC-MS-MS metodą farmacinėms medžiagoms nustatyti įtekančiose ir ištekančiose nuotekose [100].

Farmacinių medžiagų išvalymo efektyvumas iš nuotekų apskaičiuotas pagal formulę:

$$\eta = \frac{C_{i\text{tek.}} - C_{i\text{stek.}}}{C_{i\text{tek.}}} \times 100, \quad (2.3)$$

čia  $C_{i\text{tek.}}$  – nuotekų užterštumas teršalu, ng/l;  
 $C_{i\text{stek.}}$  – valytų nuotekų užterštumas teršalu, ng/l.

#### 2.4.3. Numatoma koncentracija aplinkoje iš NVĮ išleidžiamose nuotekose ir paviršiniuose vandenyse

Rizikos koeficientai ( $RQ$ ) buvo naudojami siekiant įvertinti riziką aplinkai, kai išleisti į aplinką antibiotikai gali sukelti organizmams.  $RQ$  apskaičiavimas buvo atliktas lyginant tikslinio vaisto  $PEC$  ir  $MEC$  su  $PNEC$ .

Kaip buvo minėta, rizikos vertinimas buvo atliktas vadovaujantis Europos vaistų agentūros paskelbtomis žmonėms skirtų vaistų rizikos aplinkai vertinimo gairėmis [95]. Prognozuojama kiekvieno vaisto ( $j$ ) koncentracija aplinkoje ( $PEC_{j,k}$ , ng/l) iš nuotekų valymo įrenginių apskaičiuojama pagal toliau nurodytą formulę:

$$PEC_{j,k} = \frac{A_{vieta,j} \times 10^{12} \times E_j \times (1 - R_j)}{Q_{asmeniui} \times P_{vieta} \times 365 \times D}, \quad (2.4)$$

čia  $E_j$  – išsiskyrimo koeficientas, %;  
 $R_j$  – nuotekų valymo koeficientas, %;  
 $A_{vieta}$  – bendri vaisto pardavimo duomenys per metus (kg);  
 $Q_{asmeniui}$  – Europos vaistų agentūros nustatyta vertė 200 l/d. Tai yra apskaičiuotas žmogaus vandens suvartojimas tyrimo vietoje [95,101];  
 $D$  – nuotekų praskiedimo paviršinio vandens srautu koeficientas.

Skaičiuojant prognozuojamą koncentraciją paviršiniuose vandenyse ( $PEC_{j,pav.}$ ) buvo taikomas koeficientas 10 [95], o skaičiuojant prognozuojamas medžiagų koncentracijas įtekančiose ( $PEC_{j,it.}$ ) bei ištekančiose nuotekose ( $PEC_{j,iš.}$ ) buvo daroma prielaida, kad praskiedimas nevyksta, todėl  $D$  nevertinamas.

Norint įvertinti paviršinių vandenų užterštumą farmacinėmis medžiagomis, farmacinių medžiagų koncentracija buvo perskaičiuota, įvertinus teršalo praskiedimą priimtuve (žr. 2.5 formulę, pritaikytą pagal [102,103]).

$$C_T = \frac{Q_1 \cdot C_1}{Q_1 + Q_2}, \quad (2.5)$$

čia  $C_T$  – farmacinės medžiagos koncentracija upėje, ng/l;  
 $Q_1$  – išleidžiamų nuotekų vidutinis debitas per parą, m<sup>3</sup>/d.;  
 $C_1$  – farmacinės medžiagos koncentracija nuotekose, ng/l;  
 $Q_2$  – vidutinis daugiametis upės debitas per parą, m<sup>3</sup>/d.

## 2.5. Aplinkos vadybos sistema

Gautus farmacinių medžiagų tyrimų rezultatus, pastebėjimus bei rekomendacijas, kaip valdyti medžiagų patekimą į aplinką, apibrėžia sukurta farmacinių medžiagų aplinkos valdymo sistema. Tai paprasta valdymo sistema, aiškiai įreminanti valdomą objektą – nuotekas bei apibrėžianti, kaip apsibrėžtu laiko periodu galima jas prižiūrėti ir kontroliuoti, kad tarša farmacinėmis medžiagomis galėtų būti mažinama, o ilgalaikėje perspektyvoje visai nutraukiama. Šiuo atveju pagrindinis valdomas parametras sistemoje yra teršalo koncentracija nuotekose, ng/l.

Teoriškai aplinkos vadybos sistema buvo pagrįsta matematine aplinkosaugos sistemos teorija pagal Staniškį [104]. Teorija skelbia, kad pagrindinis vadybos sistemos uždavinys yra surasti tokį aplinkosaugos vadybos efektą  $U(t)$  ir jam tinkamus veiksnius, kurie leistų vadybos sistemai išskelti ( $X_{in}(t)$ ) siektinus tikslus. Pagrindinis vadybos sistemos uždavinys – sumažinti neigiamą poveikį aplinkai tokiomis taršos prevencijos priemonėmis, kurios būtų ekonomiškai naudingiausios.

Sudaryta sistema teoriškai yra apibrėžiama kaip uždaroji trikdžių kompensavimo aplinkos valdymo sistema. Teoriškai trikdžio kompensavimo įtaisais išmatuoja objektą veikiantį trikdį  $D(t)$  ir suformuoja signalą reguliavimo įtaisui – valdikliui, kuris panaikina trikdžio įtaką reguliuojamam parametrai  $X_{is}(t)$ . Formuojamas valdymo poveikis  $U(t)$  kompensuoja proceso išėjimo kintamojo nuokrypį nuo nustatytosios jo vertės, taip pat nustato farmacinės medžiagos koncentracijos pokytį nuotekose, siekiant padidinti aplinkosaugos veiksmingumą. Norint, kad sistema veiktų efektyviai, o sąlygos nekistų, nuokrypis turėtų būti lygus 0 ( $\Delta = 0$ ). Norint aplenkti teisinius reikalavimus –  $\Delta < 0$ .

Funkcija, apibrėžianti sistemos tikslą, pateikta skyrelyje 3.5.1. Teoriškai sistema apibrėžiama pagal toliau nurodytas pagrindines jos dalis:

$U(t)$  – vadybos efektas, kompensuojantis išvesčių nuokrypį. Šis parametras padeda nustatyti tiriamųjų medžiagų koncentracijos pokytį, atsirandantį nuotekose;

$D(t)$  – trukdžiai, kurie veikia objektą;

$X_{is}(t)$  – reguliuojamos proceso išvestys.

Kad sistema veiktų efektyviai, o sąlygos nesikeistų, nuokrypis turi būti lygus 0 ( $\Delta = 0$ ).

Valdymo sistema kurta pagal atliktus pasirinktų farmacinių medžiagų duomenis ir gautus rezultatus iš nuotekų tyrimų, taip pat srautų analizės rezultatus pagal farmacinių medžiagų suvartojimą [43,145]. Sistema specifiskai apibrėžta tirtų medžiagų – DCF, estradiolių bei trijų tirtų makrolidų grupės antibiotikų – nuotėkiui į aplinką valdyti. Farmacinių medžiagų keliai į aplinką yra daugiau ar mažiau tie patys – didžiąja dalimi, pavyzdžiui, dikofenakas, 70 % [151], per burną, virškinamąjį traktą ir ekskrecijos būdu į nuotekas. Todėl bendras valdymo sistemos konceptas dažnai galėtų būti pritaikomas daugeliui, o galbūt ir visoms farmacinėms medžiagoms. Pagrindiniai skirtumai būtų suvartojamos medžiagos kiekis valstybės lygiu, ir jų aptinkamas koncentracijos dydis nuotekose. Svarbus aspektas, kurio negalima būtų priimti kaip vienodo visoms farmacinėms medžiagoms, – tai nuotekų išvalymo efektyvumas nuo konkrečių medžiagų. Šis dydis priklauso nuo specifinių medžiagos cheminių ir fizikinių savybių, taip pat farmacinė medžiaga, netgi priklausydama tai

pačiai vaistų grupei pagal farmakologinį požymį, vis dėlto gali turėti kitokį išvalymo iš nuotekų efektyvumą. Todėl 3.5 skyriuje pateikiama sukurta aplinkos valdymo sistema išskirtinai apima tik pasirinktų makrolidų grupės antibiotikus, diklofenaką bei estradiolius.

### **3. TYRIMŲ REZULTATAI IR DISKUSIJA**

#### **3.1. Tiriamųjų farmacinių medžiagų suvartojimo tendencijos**

Europos ir Lietuvos lygiu yra keletas viešai prieinamų duomenų bazių, kuriose pateikiami reikšmingi farmacinių medžiagų suvartojimo duomenys. Tinkamai juos apdorojus, rezultatai gali būti naudojami įvairiuose tyrimo metoduose. Šiame tyrime buvo naudojami medžiagų srautų analizės įvesties duomenys iš dviejų pagrindinių duomenų bazių, prieinamų internete:

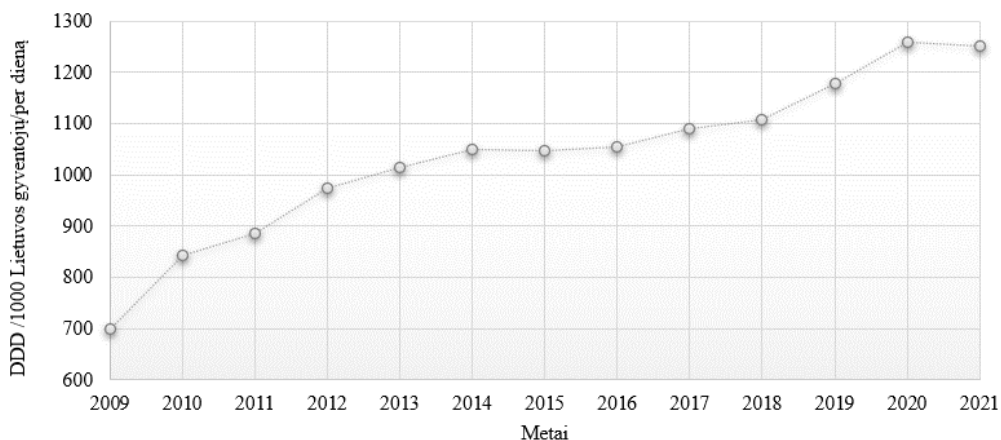
- ESAC-Net, kuri teikia orientacinius Europos duomenis apie antimikrobinų medžiagų vartojimą bendruomenėje ir ligoninių sektoriuje. Antibiotikų suvartojimui išreikšti sistema naudoja nustatytą paros dozių (DDD) skaičių 1000 gyventojų per dieną. Visi antibiotikai yra sugrupuoti pagal Anatomicinės terapinės cheminės medžiagos (ATC) klasifikavimo sistemą.
- VVKT – Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos, kuri teikia informaciją apie visų Lietuvoje registruotų vaistų (klasifikuotų ATC sistemoje) suvartojimą. Vaistų suvartojimas išreiškiamas DDD 1000 gyventojų per dieną [12].

##### **3.1.1. Diklofenako ir estradiolių suvartojimo tendencijos**

Pagal Stankovičienės ir Bružienės atliktą mokslinį tyrimą apie nereceptinių vaistinių preparatų nuo skausmo vartojimo paplitimą Lietuvoje, 2017 metais tarp dažniausiai skausmui malšinti vartojamų preparatų, pagal visų apklausoje dalyvavusių respondentų atsakymus, diklofenakas sudarė 27,6 % [105].

2009–2021 metų laikotarpiu vaistų poreikis Lietuvoje stipriai augo ir 2021 metais pasiekė piką, bendras pokytis siekė 56 % (žr. 3.1 pav.). Tikėtina, dėl pasibaigusios COVID pandemijos 2021 metais vaistų suvartojimas išliko labai panašus kaip 2020 metais ir net šiek tiek sumažėjo – 1 %.

Susistemintas ir toliau aptariamas vaistų suvartojimas yra pateikiamas DDD skaičiumi, tenkančiu 1000 gyventojų per vieną dieną. Parduodamų arba išrašomų vaistų duomenys, išreikšti DDD/1000 gyventojų/dieną, parodo apytikrą atitinkamais vaistais gydomų gyventojų dalies apibrėžtoje vietovėje vertinimą. Pavyzdžiui, 10 DDD/1000 gyventojų/dieną parodo, kad vidutiniškai 1 % gyventojų kiekvieną dieną gydomi atitinkamais vaistais.



**3.1 pav.** Bendri vaistinių preparatų suvartojimo duomenys Lietuvoje 2009–2021 metais

Tiriamosios farmacinės medžiagos pagal anatominę grupę priklauso *raumenų ir skeleto sistemą veikiančioms vaistams (DCF)* ir *urogenitalinę sistemą veikiančioms vaistams ir lytiniams hormonams (E2 ir EE2)*. 2021 metais atitinkamai kiekviena grupė pagal vaistų suvartojimą buvo 5 ir 7 vietoje. Būtina atsižvelgti į faktą, kad parduotų vaistinių preparatų pakuočių skaičius, pateiktas didmeninio platinimo įmonių, pagal kurį yra pateikiamas suvartojimas, *100 % neatspindi tikrų suvartotų vaistų skaičiaus*, kadangi vaistai gali būti vis dar vaistinėse, ligoninėse ar namuose. Tačiau, net atsižvelgus į aukščiau minėtą faktą, DDD informatyviai atspindi vaistų suvartojimą Lietuvoje [106].

Per 2009–2021 metus raumenų ir skeleto sistemą veikiančių vaistų paklausa išaugo 33,66%, urogenitalinę sistemą veikiančių vaistų ir lytinių hormonų – 73,11%. Nors bendras raumenų ir skeleto sistemą veikiančių vaistų pardavimas augo, diklofenakas per visą laikotarpį laikėsi labai panašiam lygyje, tik 2017 metais šoktelėję pardavimai 9 % vėliau, 2021 metais, vėl krito 15,8 % į panašų lygį (žr. 3.1 lent.). O estradiolių suvartojimas stipriai augo, panašu, kad iki 2009 metų vaistai su šiomis veikliosiomis medžiagomis nebuvo pripažinti kaip aktualūs ir veikūs Lietuvoje.

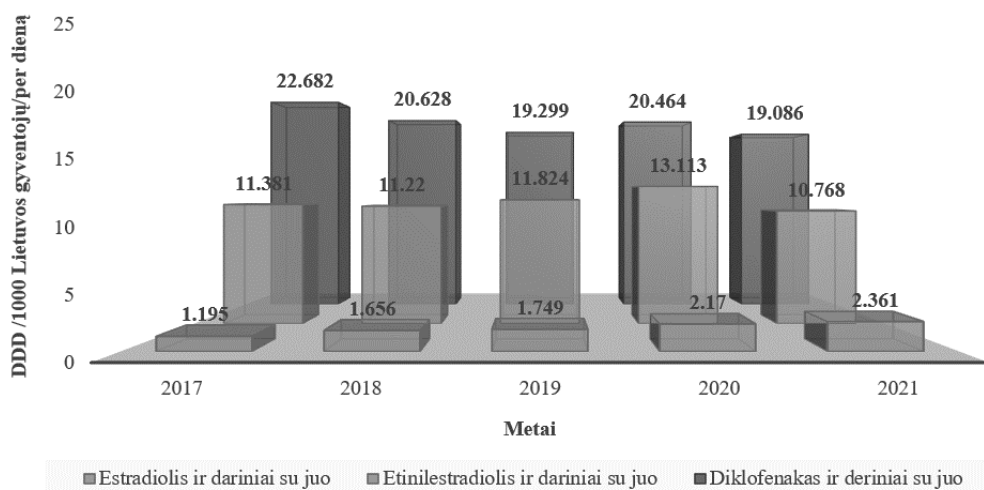
2021 metais nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ir vaistų nuo reumato grupė užėmė 5 vietą Lietuvoje tarp daugiausia vartojamų vaistinių preparatų. Diklofenakas, priklausydamas šiai grupei, pateko į daugiausia suvartojamų vaistų dvidešimtuką, užimdamas 13 vietą. Tais pačiais metais diklofenako pardavimai sudarė 22,3 % visų raumenų ir skeleto sistemą veikiančių vaistų pardavimų, estradiolis ir etinilestradiolis savo pogrupyje atitinkamai sudarė 6,5 ir 30,08 % (žr. 3.1 lent.).

**3.1 lentelė.** Tiriamųjų medžiagų pardavimai Lietuvoje 2009–2021 metais

| Vaistinių preparatų grupė                      | Veiklioji medžiaga | DDD / 1000 Lietuvos gyventojų/per dieną |       |       |       |       | Didžiausias pokytis, % |
|--|--------------------|---|-------|-------|-------|-------|------------------------|
|  |                    | 2009                                    | 2013  | 2017  | 2019  | 2021  |                        |
| Raumenų ir skeleto sistemą veikiančios vaistai |                    | 56,77                                   | 72,40 | 74,07 | 80,35 | 85,57 | +33,66                 |

| Vaistinių preparatų grupė  | Veiklioji medžiaga | DDD /1000 Lietuvos gyventojų/per dieną |              |              |              |              | Didžiausias pokytis, % |
|--|--------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|
|  |                    | 2009                                   | 2013         | 2017         | 2019         | 2021         |                        |
|  | Diklofenakas       | 20,52                                  | 20,91        | 22,68        | 19,30        | 19,09        | -15,83                 |
| <b>Urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai ir lytiniai hormonai</b> |                    | <b>9,65</b>                            | <b>29,59</b> | <b>30,27</b> | <b>35,09</b> | <b>35,89</b> | <b>+73,11</b>          |
|  | Estradiolis        | 0,54                                   | 1,62         | 1,20         | 1,75         | 2,36         | +337,04                |
|  | Etinilestradiolis  | 0                                      | 13,98        | 11,38        | 11,82        | 10,77        | -22,96*                |

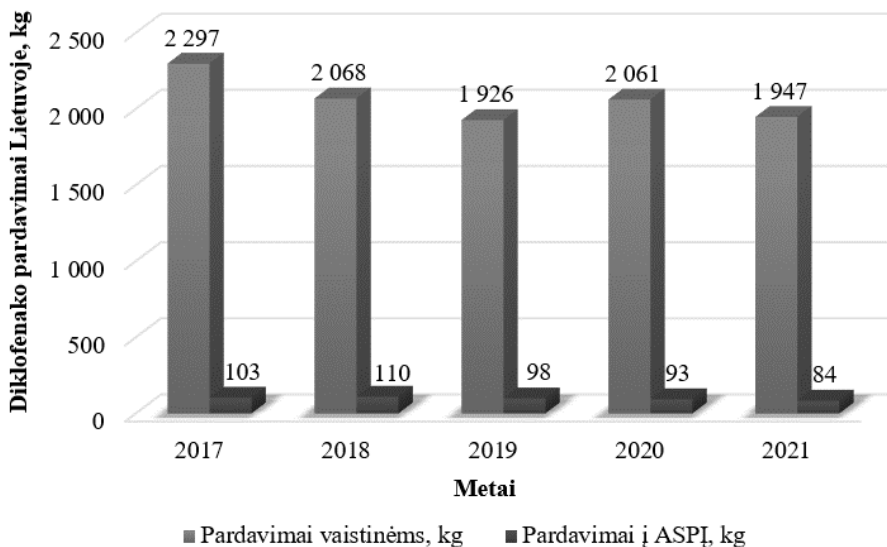
\*lygintas pokytis tarp 2013, kai buvo pradėtas vartoti etinilestradiolis, ir 2021 metų.



**3.2 pav.** Diklofenako ir estradiolių suvartojimo duomenys 2017–2021 metais

2018–2021 metais diklofenako suvartojimas buvo gana panašus, svyravo tarp +/- 1,79 DDD dydžio (DDD/1000 Lietuvos gyventojų/per dieną) režiuose. Estradiolių suvartojimas taip pat svyravo panašiu lygiu (žr. 3.2 pav.).

Toliau diagramoje matomas diklofenako pardavimų pokytis 2017–2021 metais (žr. 3.3 pav.). Vėlgi, kaip ir populiacijos dydis Lietuvoje tuo laikotarpiu, taip ir diklofenako pardavimai tiek vaistinėse, tiek asmens sveikatos priežiūros įstaigose išlieka paklausiai panašūs, iš viso apie 2000 kg per metus (Statistikos departamento duomenimis, populiacijos dydis Lietuvoje 2017–2021 metais buvo apie 2,8 mln.).

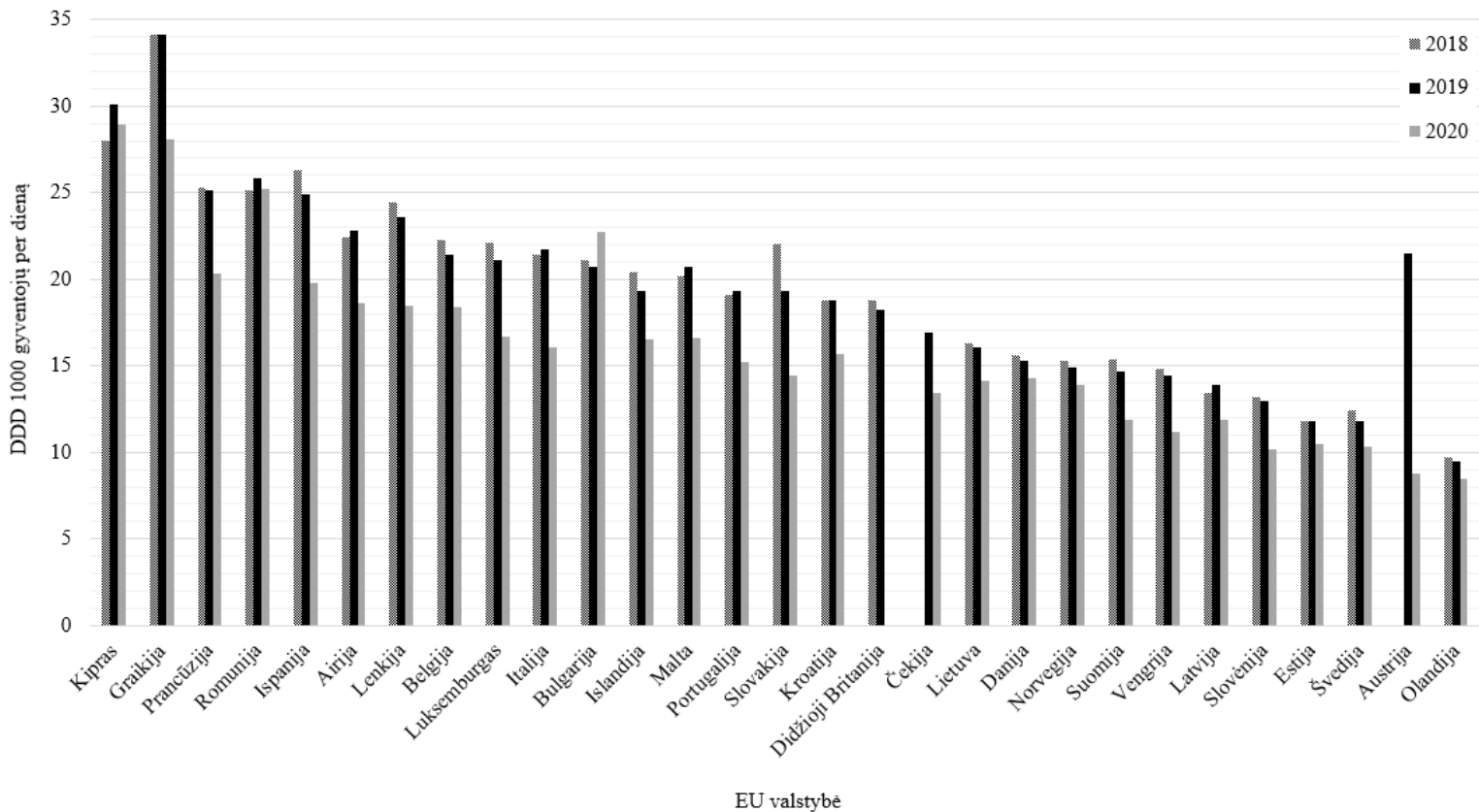


**3.3 pav.** Diklofenako pardavimai vaistinėms ir asmens sveikatos priežiūros įstaigoms (ASPI) 2017–2021 metais

### 3.1.2. Azimitrocino, klarimitrocino, erimitrocino vartojimo tendencijos

Remiantis naujausiais ESAC-Net surinktais duomenimis apie sistemingą antibakterinių medžiagų vartojimą, 2018–2020 metais pirmaujanti šalis pagal vaistų suvartojimą buvo Graikija, kurioje vidutiniškai buvo suvartojama 29 DDD/1000 gyventojų per dieną. Paskutinę vietą užėmė Olandija su vidutine verte 9,2, o Lietuvoje vidutinis suvartojimas atitinkamai siekė 15,5 DDD/1000 gyventojų per dieną (žr. 3.4 pav.).



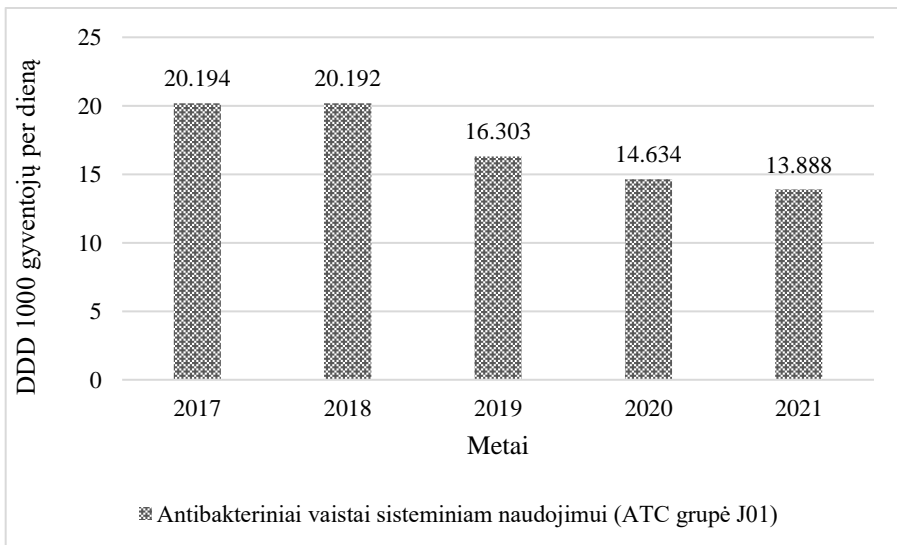


**3.4 pav.** Sisteminiam vartojimui skirtų antibakterinių medžiagų (ATC J01 grupė) suvartojimo rodiklis bendruomenės ir ligoninių sektoriuje Europoje 2018–2020 ataskaitiniais metais

Bendrai apžvelgiant antibiotikų suvartojimo tendencijas Europos Sąjungos šalyse matomas tolygus ar šiek tiek didesnis jų suvartojimas 2019 metais, palyginti su 2018-aisiais, ir labai aiškus mažėjimas visose šalyse, išskyrus Bulgariją, mažėjimas 2020 metais, o tai turi keletą paaiškinimų.

Antibiotikų suvartojimas buvo viena iš sričių, dėl kurios buvo keliamas akivaizdus susirūpinimas dėl neigiamų COVID-19 pandemijos padarinių. Pagrindinė susirūpinimo priežastis buvo prognozuojamas dažnesnis ir netinkamas antimikrobinų medžiagų vartojimas, kas galėjo stipriai prisidėti prie antibiotikų atsparumo augimo vėlesnėse stadijose [107,108]. Nors ir buvo tokių didesnio antibiotikų poreikio požymių, tačiau jų suvartojimo padėtis ES šalyse, atrodo, buvo kur kas palankesnė, nei tikėtasi. Kaip jau buvo minėta, 2020 m. suvartojimo tendencija smarkiai sumažėjo bendrai visų sisteminiam vartojimui skirtų antibakterinių medžiagų grupėje. Tačiau svarbu paminėti, kad nors ir bendra tendencija yra mažėjanti, iš tiesų vieni antibiotikų suvartojimas smarkiai mažėjo, o kitų augo. Pirmaisiais pandemijos mėnesiais buvo manoma, kad kai kurios antimikrobinės medžiagos turės galimą teigiamą poveikį kovojant su COVID-19 infekcija, nors ir neturint pakankamai tam įrodymų. Vienas iš tokių antibiotikų buvo azitromicinas, kuris, kaip manoma, turėjo būti veiksmingas kartu su hidroksichlorokvinu [109]. Nors didelių vartojimo pokyčių ES lygiu nebuvo, makrolidų grupės antibiotikų, kuriai priklauso azitromicinas, vartojimas 2019–2020 metais labai išaugo ligoninių sektoriuje [109].

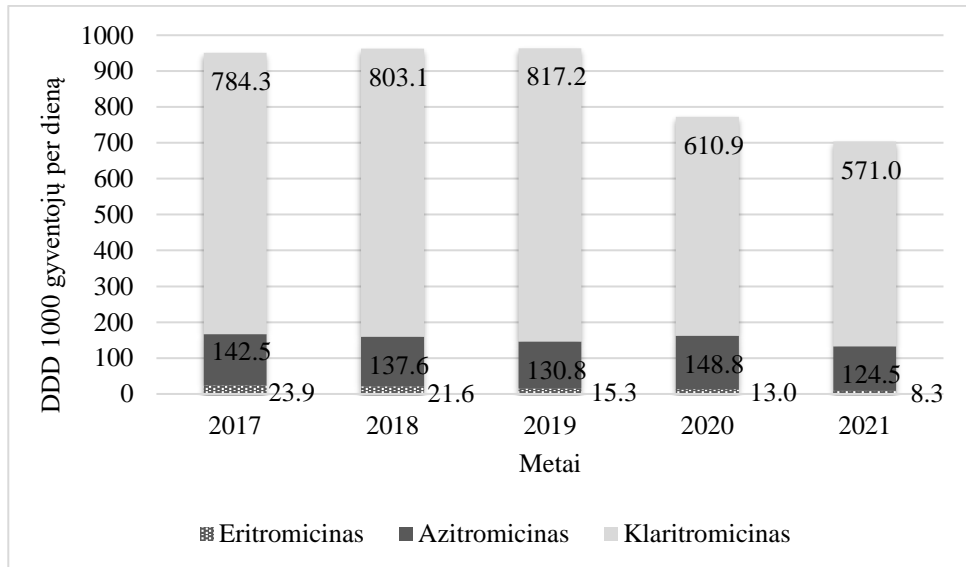
Remiantis VVKT 2017–2021 metų duomenimis, Lietuvoje pastebimas reikšmingas antibiotikų vartojimo mažėjimas (3.5 pav.). 2017–2018 metais antibiotikų vartojimas buvo stabilus, tačiau 2019 metais sumažėjo 19,3 %, o vėlesniais metais toliau mažėjo atitinkamai 10,2 ir 5,1 %.



**3.5 pav.** Sisteminiam vartojimui skirtų antibakterinių vaistų (ATC J01 grupė) vartojimo rodiklis bendruomenės ir ligoninių sektoriuje Lietuvoje 2017–2021 ataskaitiniais metais

VVKT surinktais duomenimis, bendras tikslinių antibiotikų suvartojimas Lietuvoje 2017–2021 metais atskleidžia kiek kitokią tendenciją. Įvertinus tik trijų

tikslinių antibiotikų suvartojimą, kritimas matomas tik 2020 metais – 20 %, o didžiausias vartojimo pikas – 2019 metais (3.6 pav.). Remiantis statistika, makrolidai, kaip tiriamųjų medžiagų grupė, pagal antibiotikų suvartojimą Lietuvoje užima 13 % [12]. Vertinant vien tik tiriamąsias medžiagas, klaritromicino vartojimas išsiskyrė iš kitų antibiotikų vartojimo (3.6 pav.).



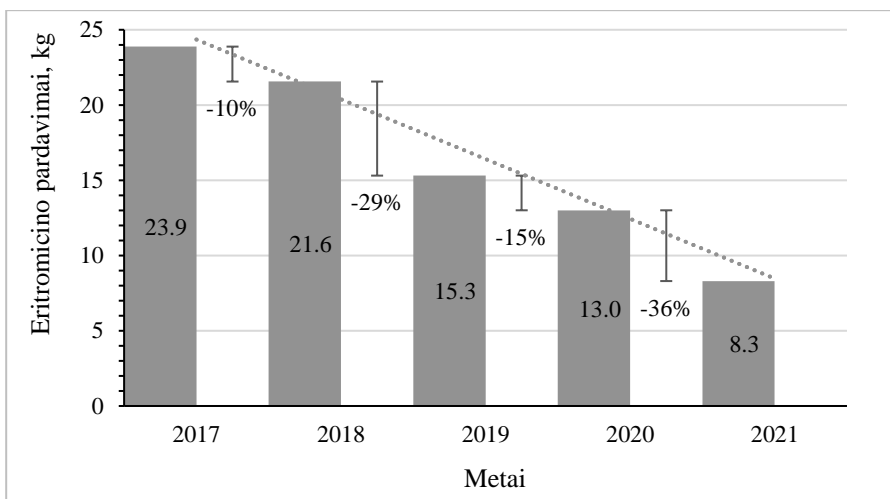
**3.6 pav.** Tiriamųjų makrolidų grupės antibiotikų vartojimo lygis Lietuvoje ataskaitiniais 2017–2021 metais

3.6 pav. pavaizduotas antibiotikų suvartojimas, perskaičiuotas iš parduotų vaistų kiekio pakuotėse į masės vienetus (skaičiavimo metodika pateikta 2.2 skyrelyje).

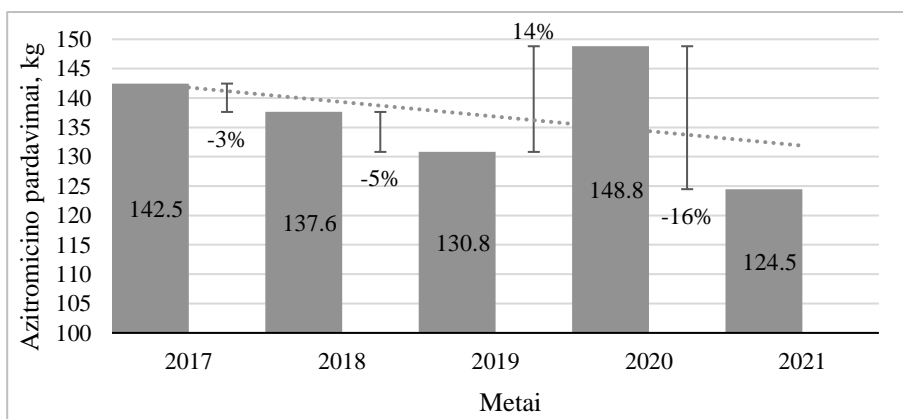
Antibiotikų suvartojimas Lietuvoje labai panašus į Europos šalių vidurkį. Tai leidžia daryti prielaidą, kad šalyje vis dar pastebimas ypač didelis antibiotikų vartojimas, o kartu ir jų šalinimas.

Lietuva yra viena iš Baltijos valstybių, prisidedančių prie Baltijos jūros taršos. Čia į jūrą per metus vidutiniškai patenka 1800 tonų vaistinių preparatų [110,111]. Šis faktas paskatino pradėti Lietuvos Baltijos jūros regione vartojamų vaistinių medžiagų – eritromicino, klaritromicino ir azitromicino – šaltinių, išmetimo ir su tuo susijusio pavojaus aplinkai tyrimą.

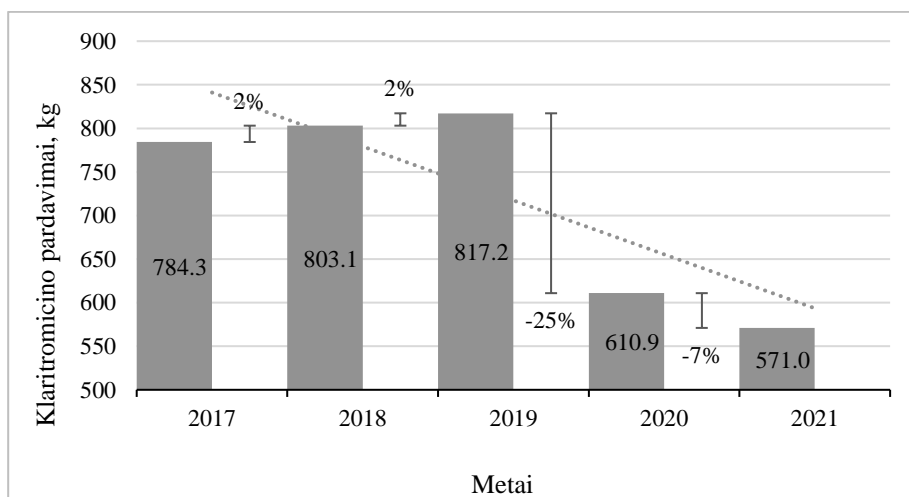
Toliau 3.7, 3.8 ir 3.9 pav. yra pateikiamos susistemintos eritromicino, azitromicino bei klaritromicino suvartojimo tendencijos 2017–2021 metais. Nors bendra antibiotikų suvartojimo tendencija buvo mažėjanti, tačiau nagrinėjant kiekvieną antibiotiką atskirai matomi skirtingi rezultatai. Eritromicino suvartojimo tendencija mažėjo tendenciškai. Nuo 2017 iki 2021 metų sumažėjo 65 procentais. O azitromicino suvartojimas 2020 metais augo 14 %, kas, tikėtina, yra sietina su COVID pandemija, 2021 metais vėl krito 16 % Klaritromicino suvartojimas, atvirkščiai – augęs iki 2019 ir einamais metais, 2020 metais krito 25 % ir toliau 2021 metais mažėjo 7 % .



**3.7 pav.** Eritromicino suvartojimo tendencijos 2017–2021 metais



**3.8 pav.** Azitromicino suvartojimo tendencijos 2017–2021 metais



**3.9 pav.** Klaritromicino suvartojimo tendencijos 2017–2021 metais

## 3.2. Farmacinių medžiagų srautų analizės Lietuvos kontekste

### 3.2.1. Diklofenako srautų analizė Lietuvoje. 2013 metų duomenys

#### *Sistemos apibrėžimas*

Atlikta literatūros analizė parodė, kad diklofenako suvartojimo pokytis nuo 2013 iki 2021 metų buvo nedidelis. Diklofenakas panašia tendencija išlieka populiarus tarp raumenų ir skeleto sistemą veikiančių vaistų, todėl toliau tyrime žmonėms skirto DCF srautai Lietuvoje įvertinti naudojantis 2013 metų VVKT suvartotų vaistų duomenų baze. Taip pat svarbu pažymėti, kad esminių pokyčių Lietuvos nuotekų valyklose, galinčių gerinti jų valymą nuo mikroteršalų, iki šių dienų neįvyko, MSA analizė, atlikta naudojantis 2014 metų statistine ir moksline medžiaga, yra aktuali ir šiandien.

Svarbu tai, kad, sudarant medžiagų srautų balansą, dalies aspektų nebuvo įmanoma nustatyti dėl viešai sunkiai prieinamos informacijos, todėl tokios dedamosios sistemoje buvo įvertintos remiantis jau atliktų užsienio mokslininkų tyrimų rezultatais. Analitiniams skaičiavimams padaryta prielaida, kad visi įsigyti vaistai buvo suvartoti peroraliniu būdu. Pagrindiniai procesai, vertinami sistemoje, yra medžiagų suvartojimas ir šalinimas, metabolizmas, kaupimas ir sklaida aplinkoje. Atlikus literatūros analizę buvo aišku, kad MSA sistemą, norint padaryti paprastesnę ir aiškesnę, galima skaldyti į smulkesnes tyrimo grupes. Aplinkos apsaugos agentūros (AAA) teikia statistinius duomenis bei ataskaitas, kurios yra pagrindinė šio MSA tyrimo pagrindo dalis. Analizuojant ir sisteminant AAA pateikiamus duomenis MSA sistemos elementai buvo suskirstyti į tris tarpusavyje susijusias tyrimo grupes: vartojimo, šalinimo bei paplitimo aplinkoje, aptariamas ir diskutuojamas toliau pateiktu būdu.

Funkcinis vienetas – tiriamosios medžiagos kiekis, suvartotas per metus (kg/m.). 2013 m. suvartoto diklofenako kiekis buvo 2368,2 kg.

#### *Duomenų analizės rezultatai*

##### a) Vartojimas

- *Namų ūkiai.* Tai farmacinių medžiagų suvartojimas namuose, pensionuose, kalėjimuose ir kitose viešosiose (ne sveikatos priežiūros) įstaigose, kuriose gali susidaryti tiriamųjų medžiagų atliekos ir nuotėkis. Remiantis atlikta literatūros analize, 17,7 % visų parduotų vaistų nepavartoti išmetami su atliekomis ar nuleidžiami į kanalizacijos tinklus [112]. Lietuvoje iki 89 % miestų, priemiesčių ir miestelių gyventojų vaistus su pasibaigusiu galiojimu išmeta kartu su buitinėmis atliekomis, kita dalis juos atiduoda į vaistinę [113]. Balanse, remiantis anksčiau atliktais tyrimais, įvertinta, kad 17 % visų nesuvartotų vaistų su DCF yra išpilami tiesiai į kanalizaciją, 72 % išmetama su komunalinėmis atliekomis, 11 % atiduodami į vaistinę. Kiti vaistai yra 100 % suvartojami žmogaus, iš jų, pagal Plant [25], 65 % ekskrecijos būdu pašalinami su nuotekomis.
- *Ligoninės ir kitos sveikatos priežiūros įstaigos.* Šis šaltinis teoriškai apima ligonines, sanatorijas ir poilsio namus, slaugos namus bei kitas viešąsias ir privačias sveikatos priežiūros įstaigas. Lietuvos statistikos departamento

duomenimis, 2012 m. lovų skaičius Lietuvos lignoninėse, įskaitant slaugos lovas, buvo 27079, pagal vandens suvartojimo normas (RSN 26-90) vandens suvartojimas tokiose įstaigose 1 lovai yra 240 l/d. (0,24 m<sup>3</sup>/d.), todėl apytiksliai iš sveikatos įstaigų Lietuvoje per metus susidarė apie 2372,1 tūkst. m<sup>3</sup>/m. Statistiškai ūkio ir buitines reikmėms 2012 m. suvartota 89257,4 tūkst. m<sup>3</sup>/m. Santykinai nuotekos iš lignoninių sudaro 2,6 %. Chèvre [81] tyrė DCF srautus Šveicarijos mieste Lozanoje, mokslininko tyrimuose DCF dalis iš lignoninių sudarė 9,1% viso farmacinių medžiagų srauto į nuotekų surinkimo tinklus. Naudojant šį tyrimą kaip palyginamąjį (nors ir tirta buvo tankiai apgyvendinta vietovė), Lietuvoje ūkio reikmėms sunaudotas vanduo vertinamas kaip darantis nuokrypį, norint įvertinti tik buitines nuotekas, todėl daroma prielaida, kad nuotekos iš lignoninių sudaro apie 8 %, ir visos šios nuotekos nuotekų surinkimo tinklais yra transportuojamos į nuotekų valymo įrenginius (NVĮ). Taip pat kad 17,7 % visų į sveikatos priežiūros įstaigas patekusių vaistų buvo nepavartoti ir sutvarkomi kaip pavojingos atliekos.

- *Farmacinių medžiagų gamybos įrenginiai.* Atlikus literatūros analizę ir po interviu su Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos specialistais buvo nustatyta, kad Lietuvoje DCF fizinė gamyba nėra vykdoma, tačiau medžiaga gali būti naudojama tyrimams laboratorijose. Masės balansui įvertinti daroma prielaida, kad kiekis, susidaręs laboratorijose, yra apie 0,1 % visų suvartotų vaistų kilogramais per metus, taip pat kad 10% šių medžiagų bus sutvarkytos kaip pavojingos atliekos, o kitos pateks į nuotekų surinkimo tinklus.

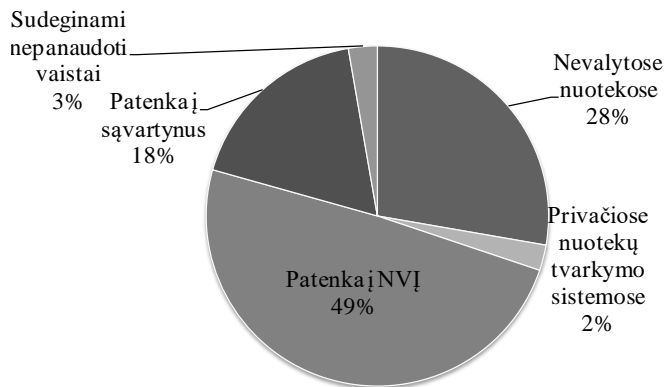
#### b) Šalinimas

- *Nuotekų surinkimo tinklai.* Kaip atskleidė literatūros analizė dėl duomenų stokos savivaldybėse apie gyventojų naudojimąsi nuotekų tvarkymu, tik 79 % gyventojų yra deklaravę nuotekų tvarkymo pobūdį. 2010 metais nuotekų tvarkymo paslaugos buvo prieinamos 65,05 % (čia įtraukiamas gyventojų, nuotekas išleidžiančių į nuotakynus, turinčių individualius NVĮ, sudariusių sutartis dėl išgriebimo duobių, turinčių septikus, procentas). Nuotekos išleidžiamos į nuotakynus, tais metais sudarė 62 %. Į nuotekų surinkimo tinklus, be iš namų ūkių atitekančių nuotekų, patenka ir nuotekos iš lignoninių ir laboratorijų. Daryta prielaida, kad nuotėkis į paviršinius vandenis dėl netvarkingų ar pažeistų nuotekų surinkimo sistemų iš nuotekų surinkimų tinklų sudarys 1 %, o sunkimasis į dirvožemį taip pat 1 %.
- *Nevalytos nuotekos.* Pagal atliktą analizę nustatyta, kad apie 34,95 % nuotekų srauto iš namų ūkių patenka į gamtinę aplinką nevalytos, t. y. tiesiogiai išleidžiamos į paviršinius vandenis arba yra surenkamos išgriebimo duobėse. Remiantis atlikta literatūros analize daroma prielaida, kad srautas skirsis į dvi dalis – į dirvožemį ir paviršinius vandenis, atitinkamai 39 % ir 61 %.
- *Nuotekų valymo įrenginiai.* Pagrindinį srautą sudaro nuotekos, atitekėjusios iš nuotekų surinkimo tinklų (62%). Kadangi Lietuvoje didžioji dalis NVĮ veikia naudojamos tradicinę aktyviojo dumblo technologiją, pagal atliktą literatūros analizę, NVĮ išvalymo efektyvumas nuo DCF skaičiavimams priimtas 26,4 %.

- *Išgriebimo duobės, septikai ir individualūs NVĮ.* 1,78 % Lietuvos gyventojų naudoja nuotekų išgriebimo duobes. Pagal LR aplinkos ministerijai pateiktą ataskaitą, nuotekos surenkamos išgriebimo duobėse, pagal sutartį išpumpuojamos asenizacijos paslaugas teikiančių darbuotojų ir toliau transportuojamos į sutartyje nurodytus NVĮ. Daroma prielaida, kad dėl sunkimosi 70 % farmacinių medžiagų pateks į dirvožemį, kita dalis bus išvežama į NVĮ.
  - *Deginimas.* Visi nesuvartoti vaistai, surinkti vaistinėse, pavojingų atliekų tvarkytojų yra surenkami ir transportuojami deginti. Masės srautų schemeje atsispindės šių atliekų srautai iš namų ūkių (55,7 %), ligoninių (44,0 %) ir laboratorijų (0,3 %). Deginimo metu susidariusiose toksiškose emisijose ir pelenuose DCF neturėtų likti dėl suirimo. Atliekos po deginimo toliau transportuojamos į sąvartynus, kur yra užkasamos.
  - *Sąvartynas.* Lietuvoje dėl pagerėjusių sąvartynų eksploatacinių sąlygų farmacinių medžiagų į dirvožemį pateks mažiau, bet didesnė jų dalis bus nuplaunama į paviršinius vandenis. Masės srautų diagramai priimama, kad dėl pažeistų sąvartynų drenažų į dirvožemį prasisunks 15 % (visų į sąvartyną patekusių tiriamųjų medžiagų), kita dalis pateks į paviršinius vandenis.
- c) Paplitimas
- *Oras.* DCF nėra laki medžiaga, todėl manoma, kad deginimo metu medžiaga suyra, o emisijose į orą patenka degimo metu susidarę skilimo produktai.
  - *Dumblas.* Didžiausia dalis dumblo yra kaupiama dumblo surinkimo aikštelėse, tai sudarė 57,4 % viso sugeneruoto dumblo 2011 metais. Masės srautų analizei pagal prieš tai atliktus tyrimus Lietuvoje priimta, kad 57,4 % dumblo yra sanaupta, 0,9 % dumblo šalinama sąvartynuose, 20,1 % panaudojama žemės ūkyje tręšiant. 21,6 % neaptartas dumblas yra tvarkomas kitais būdais. Masės srautų analizėje daroma prielaida, kad visa farmacinė medžiaga, išlikusi dumble, pateks į dirvožemį.
  - *Paviršiniai vandenys.* Kaip prieš tai buvo analizuota, į paviršinius vandenis farmacinės medžiagos paklius kartu su nevalytomis nuotekomis dėl išplovimo kartu su nuotekomis iš nuotekų surinkimo tinklų; šalinimo sąvartynuose.
  - *Dirvožemis.* Į dirvožemį farmacinės medžiagos paklius kartu su nevalytomis nuotekomis (39 %), prasisunks per nesandarius nuotekų valymo tinklus (1 %), iš septikų (100 %), iš išgriebimo duobių (70 %), šalinant farmacinės medžiagas sąvartynuose (15 %).
  - *Požeminiai vandenys.* Tyrimui priimta, kad visos farmacinės medžiagos, patekusios į paviršinius vandenis, migruos, o paveiktos ir absorbuotos akvakultūrų bei nuosėdų pateks į požeminius vandenis. Medžiagos, patekusios į dirvožemį filtracijos būdu, pateks į aeracinę zoną, o toliau ir į požeminius vandenis.

#### *Diklofenako medžiagų srautų analizės rezultatai*

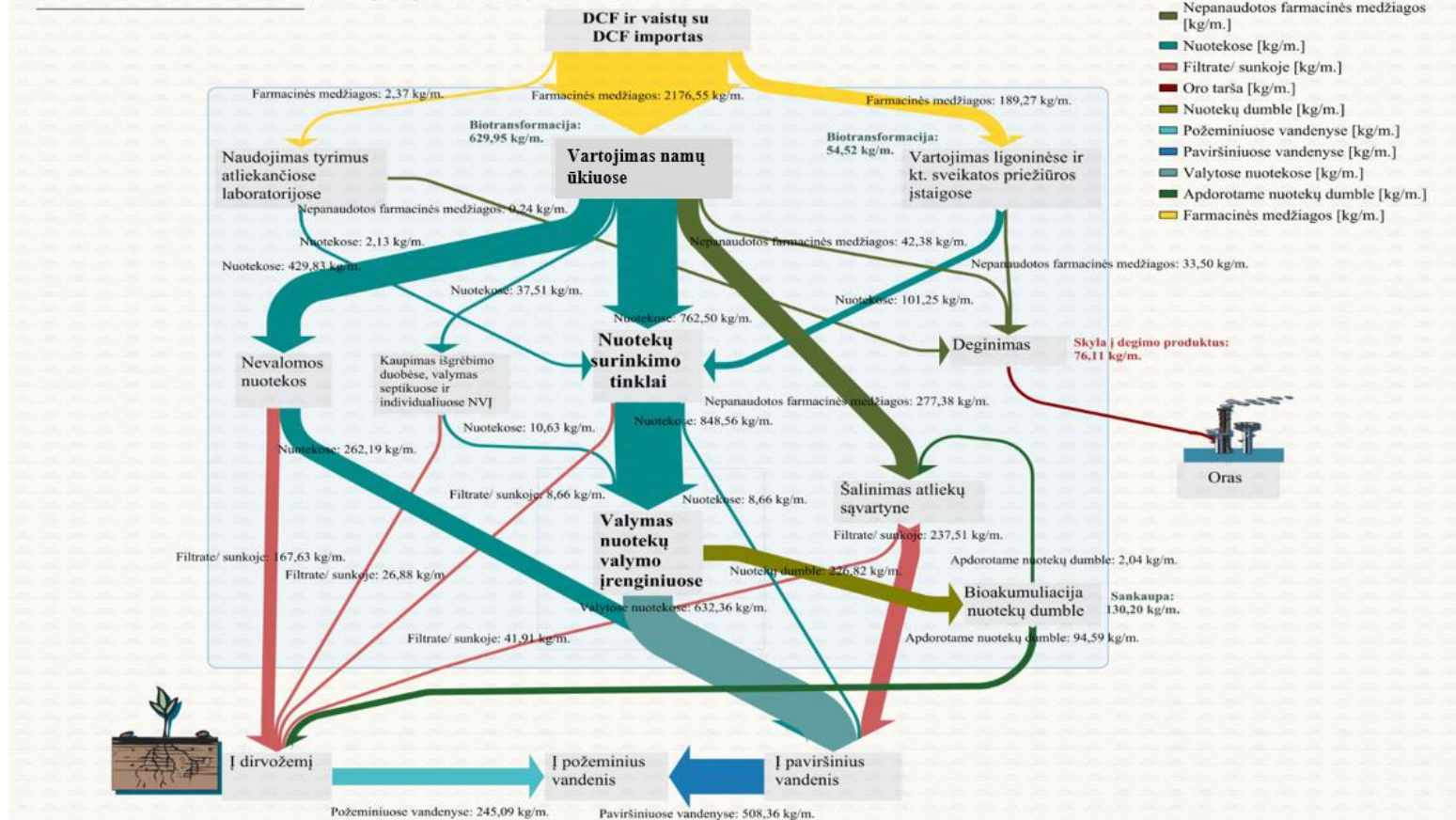
Apie 92 % DCF patenka į namų ūkius, kur formuojasi pagrindinė tarša farmacine medžiaga į aplinką. 3.10 pav. pateikiamas MSA tyrimų metu nustatytas diklofenako pasiskirstymas procentais Lietuvoje.



**3.10 pav.** Diklofenako iš namų ūkių pasiskirstymas, %



## 2013 metų diklofenako medžiagos pasiskirstymas Lietuvoje



3.11 pav. Diklofenako srautai Lietuvoje. Balansinė srautų schema, 2013 metai

Pagal rezultatus, pateikiamus MSA schemeje (žr. 3.11 pav.), galima matyti, kad net 18 % nesuvartotų vaistų patenka tiesiai į sąvartynus, dalis išpilama į kanalizaciją ir tik nedidelė dalis (3 %) yra sudeginama. Imantis prevencinių priemonių, tokių kaip visuomenės aplinkosauginio sąmoningumo didinimas, šių susidarantių atliekų (šiuo metu 385,25 kg/m diklofenako) srautus galima būtų sumažinti.

Į nuotekas patenka 56,3 % viso parduoto diklofenako. Nevalytose nuotekose šiandien lieka net 28 % tiriamų teršalų. Taip yra dėl to, kad namų ūkiai nėra prijungti prie bendrų nuotekų surinkimo ir šalinimo sistemų. Visgi didžiausia dalis (51 %) farmacinių medžiagų patenka į aplinką, t. y. į paviršinius vandenius, per nuotekų valymo įrenginius. Taikant švaresnės gamybos principus, įrenginių išvalymo efektyvumą nuo farmacinių medžiagų galima būtų padidinti, taip sumažinant nepageidaujamų farmacinių medžiagų likučių nuotėkius į aplinką.

Kaip parodė apibendrinta balansinė srautų diagrama, nors ir DCF srautas iš ligoninių buvo apie 12 kartų mažesnis, tačiau nuotekos iš sveikatos priežiūros įstaigų yra kur kas labiau koncentruotos tiek farmacinėmis medžiagomis, tiek virusais ar bakterijomis, todėl šis šaltinis turėtų būti taip pat laikomas reikšmingu, ypač kai nuotekų valymo įrenginiai yra geografiškai ir reljefiškai nepatogiai toli nuo ligoninių ir kitų sveikatos priežiūros įstaigų.

DCF srautų analizė leido nustatyti, kad namų ūkiai yra pagrindinis taršos šaltinis, o nuotekų valymo įrenginiai yra pagrindinis objektas, per kurį didžiausia dalis farmacinių teršalų patenka į aplinką.

### 3.2.2. Makrolidų grupės antibiotikų srautų analizė Lietuvoje. 2021 metų duomenys

#### *Sistemas apibrėžimas*

Tiriamųjų medžiagų – azitromicino (AZI), klaritromicino (CLA) ir eritromicino (ERY) – srautai pagrįsti VVKT 2021 metų Lietuvos teritorijoje parduotų vaistų duomenimis. Analizėje nagrinėjami procesai, vaistinių medžiagų ligoninėse ir namų ūkiuose šaltiniai, priežastys, kodėl teršalai patenka į gamtinę aplinką. Tyrimo sritis, kaip ir diklofenako tyrimo atveju, apėmė tris pagrindinius blokus: vaistinių medžiagų vartojimą, vaistinių medžiagų šalinimą, vaistinių medžiagų pasiskirstymą aplinkoje. Bendras metinis trijų bandomųjų medžiagų suvartojimas (kg/m.) yra tiriamasis funkcinis vienetas. Pagrindiniai MSA įvesties duomenys pateikti 3.2 lentelėje.

#### 3.2 lentelė. Lietuvoje 2021 m. parduotų makrolidų grupės antibiotikų kiekis

| Tikslinė medžiaga | Metai          | Parduoto vaisto kiekis, kg/m. | Dalis, % |
|-------------------|----------------|-------------------------------|----------|
| Eritromicinas     | 2021           | 8,3                           | 1,2%     |
| Azitromcinas      |                | 124,5                         | 17,7%    |
| Klaritromicinas   |                | 571,0                         | 81,1%    |
|                   | <b>Iš viso</b> | <b>703,8</b>                  |          |

## *Duomenų analizės rezultatai*

### a) Vartojimas

- *Sveikatos įstaigų sektorius ir ligoninės.* VVKT duomenimis, tiesiogiai sveikatos priežiūros įstaigų sektoriui parduota 26,74 kg (t. y. 3,8 % visų suvartotų) makrolidų grupės antibiotikų. Naujausiais šalies duomenimis, ligoninėse lieka nepavartota tik nedidelė dalis vaistų [114]. Daryta prielaida, kad tik 5 % vaistų pateko į pavojingų atliekų tvarkymo įrenginius dėl pasibaigusio galiojimo termino ar netinkamo vaistų laikymo, o likusius 95 % suvartojo pacientai. 33 % visų tikslinių makrolidų grupės antibiotikų, patenkančių į sveikatos įstaigų sektorių, aktyvia forma išsiskyrė su išmatomis ir šlapimu ir pateko į nuotekų surinkimo tinklus (ekskrecijos rodiklius žr. 2.2. skyriuje) [115].
- *Namų ūkiai.* Visos įstaigos, kurios nėra tiesiogiai susijusios su gydymo veikla, buvo priskirtos namų ūkių šaltiniui. Nagrinėjamų vaistinių medžiagų tarša gali atsirasti tokiose vietose, kaip senelių globos namai, pensionai ar kalėjimai. Tyrime buvo daroma prielaida, kad nesuvartotų vaistų dalis sudaro apie 8 % [116]. Manoma, kad likusieji 92 % buvo suvartoti ir išsiskyrė su šlapimu ir išmatomis. Namų ūkių apkrovų matricą žr. 3.12 paveiksle. Matrica apibrėžia tik valstybinių įstaigų ir namų ūkių išvesties duomenis. Didžioji dalis matricoje pateiktų duomenų buvo priimti remiantis Latožienės (2017) atliktu tyrimu [114].

|  |            | Farmacinių medžiagų atliekų tvarkymo tipas |  |  |  |       | Žmonių dalis, nežinanti kaip toliau tvarkyti pasenusius vaistus  | Komentarai |
|--|------------|--|--|--|--|-------|--|------------|
| Namų ūkiai ir viešos įstaigos          | Deginimas  | Sąvartynai                                 | Miesto nuotekų valymo įrenginiai       | Individualus nuotekų tvarkymas, kaupiant jas nuotekų duobėse ir septikuose | Nevalytų nuotekų išleidimas į paviršinius vandenis |       |  |            |
| Vaistai su pasibaigusiu galiojimu      | 8% - [118] | 19.1% - sudeginti namuose                  | 26.1% - išmesta į atliekų konteinerius | 15.4% - išmesta į nuotekų surinkimo tinklus                                |  | 21.6% | Pagal Latožienės atliktą tyrimą (2017) pasibaigusio galiojimo vaistus toliau vartojo 6.2 proc. žmonių. Todėl šiai daliai buvo taip pat taikytas ekskrecijos koeficientas. Ekskrecijos vertės kiekvienai tirtai farmacinei medžiagai, aptartos 2.1 skyrelyje. Nuoroda į apklausos tyrimą - [114].<br>Buvo priimta, kad apklaustieji, nurodę nežinantys ką toliau daryti su nepanaudotais vaistais, arba juos šalindavo kartu su komunalinėmis atliekomis arba nuleisdavo į nuotekų surinkimo tinklus. |            |
|  |            | 11.6% - sugrąžinti į vaistines             |  | 6.2% - vartota toliau  |  |       |  |            |
|  |            | <i>Netaikoma</i>                           | 75% - išmesta į atliekų konteinerius   | 25% - išmesta į nuotekų surinkimo tinklus                                  |  |       |  |            |
| Suvaldyti žmonių (su galiojančia data) | 92%        | <i>Netaikoma</i>                           | <i>Netaikoma</i>                       | 100.0%   |  |       | Šiai šaliai taip pat buvo taikomas ekskrecijos koeficientas. Jų dydžiai aptarti 2.1 skyrelyje.   |            |
|  |            |  |  | 76.5%  | 21.0%  | 2.5%  | Farmacinių medžiagų apkrovos dalis tarp nuotekų buvo įvertinta visuose aukščiau aprašytuose etapuose. Nuotekų tvarkymo dalis Lietuvoje buvo priimta remiantis Valstybės audito ataskaita [117].  |            |

3.12 pav. Vaistų vartojimo matrica valstybinių įstaigų ir namų ūkių išleidimo duomenims įvertinti

- *Vaistinių medžiagų gamyba.* Tyrimo metu nustatyta, kad tikslinės medžiagos Lietuvoje nėra gaminamos, o laboratorijose naudojamos tik moksliniams tikslams arba atitikčiai kokybės reikalavimams patikrinti. Todėl MSA schemoje ši sritis vadinasi *Laboratorijos ir tyrimų centrai*. Nors susidaranti tik laboratorijų nuotekų dalis šiuo konkrečiu atveju Lietuvoje gali būti nereikšminga ar nesvarbi likučiams vertinti, ji vis tiek yra taršos vaistinėmis medžiagomis šaltinis, kuris gali būti itin svarbus makrolidų grupės antibiotikų gamybos įrenginius turinčioje šalyje. Šiuo atveju buvo daroma prielaida, kad tik 0,01 % visų suvartotų antibiotikų buvo suvartota šiame MSA bloke, t. y. vaistų gamyboje. Tokiuose šaltiniuose susidaro apie 10 % pavojingų nuotekų, kurios bus tvarkomos kaip pavojingos, o likusi dalis bus pašalinta į bendrą kanalizacijos sistemą [43].
- b) Šalinimas
- *Nuotekų valymo įrenginiai.* Vertinant vaistų likučių išleidimą su nuotekomis į paviršinius vandenį per nuotekų valymo įrenginius (NVĮ), buvo priimtas 78,6 % nuotekų valymo efektyvumas vertinant AZI medžiagą, 53,3 % ERY ir 54 % CLA. Vidutinės normos buvo apskaičiuotos remiantis tikslinių antibiotikų moksliniais tyrimais, atliktais įvairiose pasaulio šalyse, NVĮ, naudojančiuose biologinį nuotekų valymą [118,119,120,121,122]. Tikslinių makrolidų grupės antibiotikų dalis, kuri buvo pašalinta iš nuotekų, atsidūrė dumble. 2014–2019 metais Aplinkos apsaugos departamentas atliko 3 028 patikrinimus įrenginiuose, centralizuotai tvarkančiuose komunalines nuotekas, ir nustatė 8 % komunalinių nuotekų tvarkymo pažeidimų. 70 % tokių pažeidimų – į paviršinius vandenį buvo išleistos nevisiškai išvalytos nuotekos, 16 % – nevalytos, o 14 % patikrinimų buvo nustatyti kiti tvarkymo pažeidimai – užsikimšusios nuotekų surinkimo sistemos, netinkamas įrangos montavimas ar eksploatavimas ir kt. Remiantis parengta ataskaita, tai sudarė 1 % visų apklaustųjų [117]. Taigi, daroma prielaida, kad dėl nuotekų surinkimo sistemų, kurios nėra iki galo suremontuotos ar tinkamos eksploatuoti, iš nuotekų surinkimo tinklų į paviršinius vandenį patenka 1 % nuotekų. Tai apibrėžia tik nuotekų dalį, patekusią į dirvą.
  - *Nepakankamai išvalytos ir nevalytos nuotekos.* Pagal metines nacionalines nuotekų tvarkymo ir valymo ataskaitas, į aplinką kasmet išleidžiama 24,2 % centralizuotai nevalytų ir nepakankamai išvalytų komunalinių nuotekų. Kadangi nėra apibrėžiamas nepakankamai išvalytų nuotekų bent jau apytikslis išvalymo laipsnis, todėl MSA buvo daroma prielaida, kad 24,2 % nuotekų iš NVĮ nėra išvaloma. Šis blokas apima tik įvestis iš NVĮ. Daryta prielaida, kad, netinkamai eksploatuojant nuotekų surinkimo tinklus, prarandama 15 % nuotėkio į gruntą, o likę 85 % patenka į paviršinius vandenį.
  - *Individualus nuotekų valymas.* 21 % Lietuvos gyventojų nuotekas, susidariusias namų ūkio veikloje, tvarko individualiai [117]. Nuotekas gyventojai valo keliais būdais: išleidžia nuotekas į rezervuarus ir ten jas kaupia, surenka nuotekas į septikus ir juos periodiškai gabena į artimiausius nuotekų valymo įrenginius ar nudrenuoja tiesiog į dirbamus laukus arba

naudoja individualius valymo įrenginius, dažniausiai mažos galios biologinius nuotekų valymo įrenginius [117]. Lietuvos vandentiekio ir nuotekų valymo analizė parodė, kad dažniausiai rezervuarai ir septikai yra netinkami naudoti, nes yra seni, nesandarūs, netinkamai eksploatuojami. Daugeliu atvejų konstrukcijos nėra sandarios, atviru dugnu, o tai sudaro puikias sąlygas teršalams patekti į dirvožemį ir gruntinius vandenis. Daryta prielaida, kad nuotekų išleidimas iš individualaus valymo skirstomas į 60 % teršalų nuotėkį į gruntą iš septikų ir nuotekų duobių, 30 % į NVĮ iš septikų ir 10 % į paviršinius vandenis iš mažos galios individualių valymo įrenginių.

- *Deginimas.* Visi nesuvaržyti vaistai, surinkti iš gyventojų vaistinėse, taip pat iš sveikatos įstaigų ar laboratorijų, perduodami pavojingų atliekų tvarkytojams ir išsiunčiami deginti. Išanalizuota literatūra atskleidė, kad antibiotikų likučių koncentracijos ore neišlieka [123], todėl daroma prielaida, kad aktyvūs antibiotikai visiškai suyra deginant.
- *Sąvartynai.* Sąvartynai vis dar kelia pavojų, nes besikaupianti sąvartynų sunka, arba kitaip filtratas, gali užteršti požeminius ir paviršinius vandenis, net jei jie dažniausiai nukreipiami į komunalinius NVĮ [124,123,125]. Peržiūrėjęs regioninių atliekų tvarkymo centrų (RATC) pateiktą informaciją paaiškėjo, kad vienuolikoje šiuo metu eksploatuojamų sąvartynų yra įrengtos filtrato surinkimo sistemos. Devyni iš jų surenka nuotekas į rezervuarus ir grąžina jas valyti miesto nuotekų valymo įrenginiuose, du iš jų nuotekas valo biologiniuose nuotekų valymo įrenginiuose, naudodami atvirkštinio osmoso metodą vietoje, vienas apvalo nuotekas rezervuare, iš dalies naudodamas atvirkštinio osmoso sistemą, ir iš dalies grąžina į centrinius nuotekų valymo tinklus (t. y. apie 60 % konkrečiai šiam sąvartynui). Remiantis regioniniu mastu susidariusių komunalinių atliekų dalimi, 77 % išleidžiama atgal į miesto NV, o 23 % išvaloma vietoje ir išleidžiama į paviršinius vandenis. Nustatytas antibiotikų šalinimo rodiklis biologinio ir atvirkštinio osmoso nuotekų valymo įrenginiuose, naudojamuose sąvartynuose, buvo atitinkamai 37 % ir 79 % [126]. Be to, šiuose dviejuose srautuose reikia atsižvelgti į nuotėkį į požeminius vandenis. Visame pasaulyje mokslininkų atlikti tyrimai sąvartynų zonoje rodo, jog dirvožemyje ir požeminiuose vandenyse yra aptinkama antibiotikų likučių [127,128,129]. Nors Lietuvoje tokie tyrimai dar nebuvo atlikti, remiantis RATC teikiamomis metinėmis požeminio vandens stebėsenos sąvartynų aikštelėse ataskaitomis, sistemingai nustatoma, kad chlorido, amonio ir kiti kontroliuojami parametrai (jie skiriasi regionuose) viršija ribines koncentracijos vertes, nurodytas Paviršinių nuotekų tvarkymo reglamente. Ataskaitose teigiama, kad didesnės vertės nekelia galimo pavojaus aplinkai ir turi būti stebimos, tačiau tai taip pat rodo galimą taršos kelią į aplinką. Daroma prielaida, kad į dirvą patenka atitinkamai 5 % antibiotikų likučių.
- *Dumblas.* Nuotekų dumblas yra šalutinis nuotekų valymo produktas. Lietuvos aplinkos apsaugos agentūros 2020 metų išvalytų nuotekų kiekių suvestinės duomenimis, 38 % miesto nuotekų valymo dumblo buvo perdirbta (14,6 % panaudota biodujoms išgauti), 31,6 % buvo sudeginta, 26,8 % panaudota

žemėje ir 3,6 % nuotekų dumblo buvo pašalinta kitais būdais. Apskritai daroma prielaida, kad atitinkamai 68,4 % tikslinių medžiagų patenka į dirvožemį, o likusieji 31,6 % – į deginimą.

c) Paplitimas aplinkoje

- *Dirvožemis ir paviršiniai vandenys.* Vaistų likučiai, patekę į akvakultūras su nuosėdomis, filtravimo būdu pateks į dirvą, o dėl vandens cirkuliacijos ilgainiui per geriamąjį vandenį pateks į mitybos grandinę [130,131,132]. Aktyvių medžiagų srautai tarp vandens telkinių šiame MSA nebuvo tiriami. Priimama, kad išleidžiamos medžiagos patenka į dirvožemį ir paviršinius vandenis. Buvo daroma prielaida, kad vaistai migruoja, nes po poveikio akvakultūrai ir absorbcijos jie nusėda ir patenka į gruntinius vandenis.

*Makrolidų grupės antibiotikų srautų analizės rezultatų apibendrinimas*

39,6 % visų parduotų makrolidų grupės antibiotikų yra išleidžiami į individualius NVĮ, komunalinius NVĮ, sudeginami ir patenka į sąvartynus, likusi dalis suardoma virškinant. Daugiausia vaistinių medžiagų išleidžiama iš namų ūkių (96,3 %). Makrolidų grupės antibiotikų srautų dalis po vartojimo etapo pasiskirsto taip:

- Tvarkoma individualiai (neefektyviai) – 17,3 %
- Surenkama per centrinius nuotekų tinklus ir išvaloma NVĮ – 66,0 %
- Sutvarkoma deginant – 6,4 %
- Šalinama sąvartynuose – 8,3 %
- Patenka iš namų ūkių tiesiogiai į paviršinius vandenis – 2,0 %

Pagrindiniai makrolidų grupės antibiotikų srautai į aplinką patenka per vandens telkinius. Gamtinę aplinką veikiančys išmetimai pasiskirsto taip:

- Dirvožemis – 40,8 %
- Paviršiniai vandenys – 41,4 %
- Visiškai sudeginama ir manoma, kad po šio degimo nelieka jokių aktyvių junginių, – 16,7 %
- Susikaupia sąvartynuose valomame filtrato dumble – 1,1 % ir, galima manyti, kad atsidurs dirvožemyje.

MSA analizės rezultatai apibrėžti 3.12 pav. Atlikta medžiagų srautų analizė neakcentuoja gruntinio vandens ir oro užterštumo, tikslinių medžiagų išlikimas gamtinėje aplinkoje nėra šio tyrimo objektas, todėl teršalų srautai baigiasi dirvožemio ir paviršinio vandens sistemomis.

*MSA rezultatų, gautų skirtingu laikotarpiu, aptarimas ir diskusija*

Sudarytos sistemos farmacinių medžiagų balansams analizuoti 2013 ir 2021 metais nedaug, bet skiriasi. Kiekviena sistema buvo sudaryta pagal tiems metams būdingus bruožus, remiantis naujausia mokslinė literatūra bei viešai prieinama informacija iš aplinkosauginius duomenis Lietuvos lygiu skelbiančių valstybinių institucijų.

Pagal 2021 metų duomenis sudarytoje sistemoje atskirai nenagrinėjami nuotekų surinkimo tinklai. Šis blokas priimtas kaip nereikšmingas, todėl, kad nuotėkius į paviršinius vandenis bei dirvožemį galima nagrinėti tiesiogiai iš centralizuoto nuotekų valymo. Schemoje taip pat nedalyvauja srautai tarp požeminių vandenų bei dirvožemio, kadangi šioje sistemoje nėra nagrinėjama farmacinių medžiagų

degradacija ir išbuvimas paviršiniuose vandenyse ar dirvožemyje, priimta, kad vertinti tiesioginį srauto pasiskirstymą tarp jų būtų per daug netikslu. Pagrindinis skirtumas tarp sistemų būtų procentinis farmacinių medžiagų pasiskirstymas tarp nagrinėtų blokų. Taip yra dėl daugelio priežasčių, tokių kaip, pavyzdžiui, pagerėjusi situacija dėl nuotekų surinkimo ir tvarkymo, dėl ko 2013 metais farmacinių medžiagų dalis su nevalomomis nuotekomis (iš namų ūkių) sudarė apie 35 %, 2021 m. tik 0,9 %. Toks didelis pokytis taip pat gali reikšti, kad šiomis dienomis gyventojai atsakingiau žiūri į nuotekų tvarkymą, deklaruoja, kaip jas prižiūri, dėl ko atsakingoms instancijoms galima daug detaliau išanalizuoti su aplinkosauga susijusius duomenis, taip juos iš dalies padarant dar patikimesnius. Kad pokytis vyksta tik į gera, parodo ir prie centralizuoto nuotekų tinklų prijungtų gyventojų skaičius 2013 metais buvęs ~62% Lietuvos gyventojų ir jau ~77% – 2021 m. 2013 m. DCF kiekis, patekęs į privačias nuotekų tvarkymo sistemas, sudarė 2 %, 2021 m. farmacinių medžiagų dalis, sutvarkoma individualiuose įrenginiuose, septikuose ar grėbimo duobėse, jau išaugo iki 17,3 %. Pagerėjusi situacija yra ir su nesuvartotų farmacinių medžiagų tvarkymu. 2013 metais į sąvartynus pakliuvusi vaistų dalis sudarė 11,8 %, 2021 metais – 3,3 %. 2013 metais nesuvartotų vaistų dalis, grąžinama į vaistines, buvo 1,8 %, 2021 metais paaugo iki 2,4 % (į šią dalį pakliuvo ir nesuvartoti vaistai, sudeginti namų sąlygomis). Bendrai tokie maži pasiskirstymai 2021 metais tiek šalinimo su komunalinėmis atliekomis, tiek deginimo atžvilgiu rodo, kad žmonės vaistus daugiau suvartoja savalaikiškai, dėl to mažesnė jų dalis turi būti sutvarkoma kaip nesuvartoti vaistai. Taigi farmacinių medžiagų srautų analizė, atlikta skirtingais laikotarpiais, parodė, kad gerėja duomenų, susijusių su aplinkosauga, apskaita, jie tampa išsamesni. Nedaug, tačiau gerėja ir visuomenės suvokimas dėl farmacinių atliekų, arba kitaip, nesuvartotų vaistų tvarkymo, didesnė jų dalis yra grąžinama atgal į vaistines.

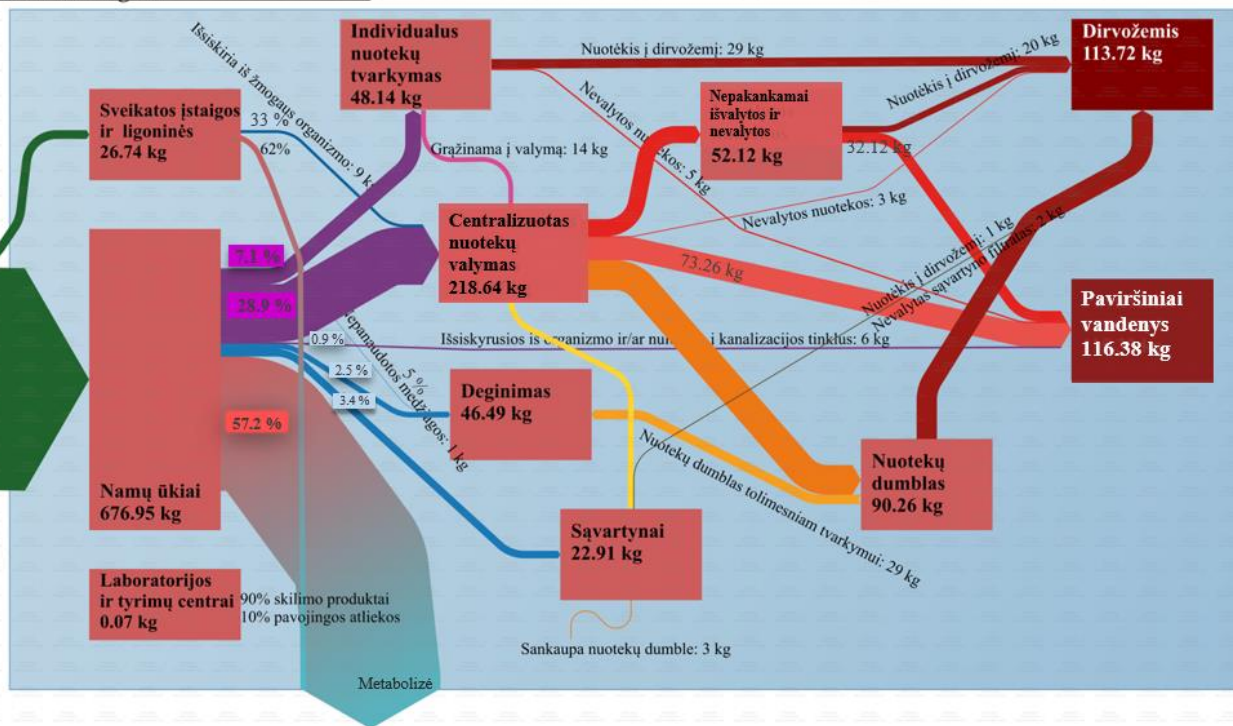


**Makrolidų grupės antibiotikų (azitromicino, eritromicino, klaritromicino) pasklidimas aplinkoje  
Pagrindinis funkcinis vienetas - kg/m.**

**Lietuvos atvejo analizė**

Makrolidų grupės antibiotikai:  
-Eritromicinas  
-Azitromicinas  
-klaritromicinas

Importuotas kiekis:  
703.76 kg



- Makrolidų grupės antibiotikų pardavimai
- Išsiskiria iš žmogaus organizmo
- Nepanaudotos medžiagos
- Išsiskyrusius iš organizmo ir/ar nuleistos į kanalizacijos tinklus
- kiti skilimo produktai
- Gražinama į valymą
- Nuotėkis į dirvožemį
- Nevalytos nuotekos
- Valytos nuotekos
- Sankaupa nuotekų dumble
- Nuotekų dumblas tolimesniam tvarkymui
- Sunka gražinama į valymą
- Nevalytas sąvartyno filtratas
- Metabolizuojasi

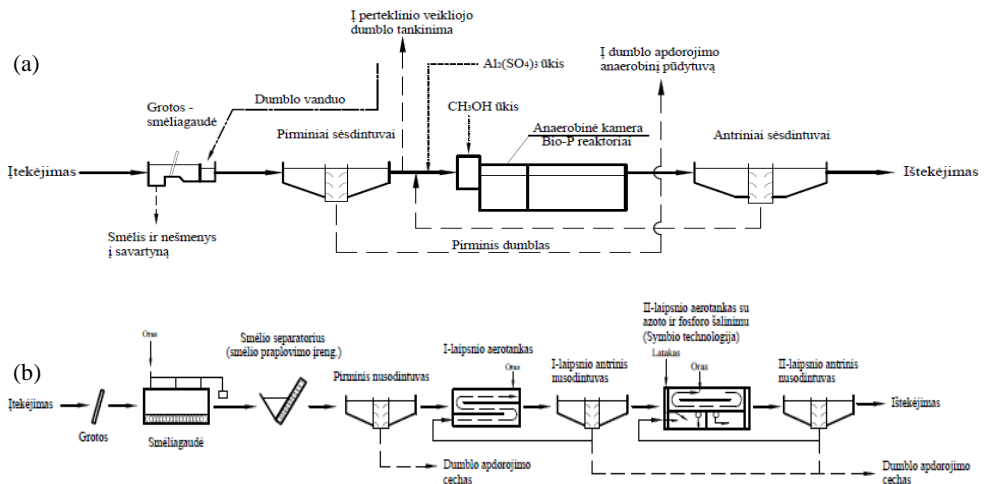
**3.13 pav.** Makrolidų grupės antibiotikų (eritromicino, klaritromicino ir azitromicino) šrantai Lietuvoje 2021 metais

### 3.3. Tiriamų farmacinių medžiagų, DCF, E1, E2 ir EE2, kiekių nustatymas Kauno ir Marijampolės miestų nuotekose 2013 metais

#### 3.3.1. DCF, E1, E2 ir EE2 koncentracijoms nuotekose matuoti pasirinktos vietos

Nuotekų tyrimams buvo pasirinkti Kauno ir Marijampolės miestai. 2013 metais Kaune gyveno 306 888 gyventojai (t. y. 10,3 % visų šalies gyventojų), tai antras pagal dydį miestas Lietuvoje. Kauno miesto nuotekų valykla įsikūrusi kairiajame Nemuno krante. Marijampolėje, 2013 metų duomenimis, gyvena 59 483 gyventojai, tai 7 pagal dydį Lietuvos miestas. Marijampolės nuotekų valymo įrenginiai yra pastatyti dešiniajame Šešupės krante. Abu įrenginiai dirba naudodami kombinuotą mechaninio-biologinio nuotekų valymo technologiją.

Tiek Šešupės upė, tiek Neris priklauso Nemuno baseinui. Abi nuotekų valyklos atitinka reikalavimus ir išvalo nuotekas efektyviau negu reikalaujama pagal LR Nuotekų tvarkymo reglamentą. 2014 m. pirmame ketvirtyje išvalymo efektyvumas pagal BDS<sub>7</sub> (mg O<sub>2</sub>/l) rodiklį Kauno NVĮ buvo 98,2 %, Marijampolės NVĮ 98,6%; išvalymo efektyvumas nuo bendro fosforo siekė 97,5 % Kaune ir 97,6 % Marijampolėje, nuo bendro azoto 43,2 % Kaune ir 78,6 % Marijampolėje, o nuo skendinčių medžiagų 97,2 % Kaune ir 96,3 % Marijampolėje.



**Pastaba.** Nuotekų valymo technologinės schemas buvo paruoštos pagal technologijos aprašus/procesų fragmentus iš oficialių Kauno ir Marijampolės vandenų internetinių puslapių.

3.14 pav. a) Kauno miesto NVĮ technologinė schema; (b) Marijampolės miesto NVĮ technologinė schema

#### 3.3.2. Farmacinių medžiagų nuotekose tyrimo rezultatai

Ištyrus atitekančių nuotekų mėginius, buvo nustatyta, kad į Kauno NVĮ atiteka 1590 ng/l koncentruotas DCF, o į Marijampolės NVĮ 1520 ng/l. Vidutinis išvalymo efektyvumas nuo DCF Kauno NVĮ siekė 12,25 %. Marijampolės NVĮ išvalymo efektyvumas nustatytas didesnis už Kauno 2,5 karto (žr. 3.3 lent).

### 3.3 lentelė. Diklofenako koncentracijos nuotekose nustatymo rezultatai

| Farmacinė medžiaga | Kauno NVĮ                 |                            |                     | Marijampolės NVĮ          |                            |                     |
|--------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|
|                    | Įtekančios nuotekos, ng/l | Ištekančios nuotekos, ng/l | Išvalymo efektas, % | Įtekančios nuotekos, ng/l | Ištekančios nuotekos, ng/l | Išvalymo efektas, % |
| DCF                | 1590                      | 1420-1370                  | 10,7–13,8           | 1520                      | 1060                       | 30,3                |

Tyrimo metu dėl laboratorinės įrangos nepakankamai žemos jautrumo ribos (62,5–3,4 ng/l) nepavyko nustatyti hormoninių medžiagų E2 ir EE2 koncentracijų įtekančiose ir ištekančiose nuotekose (žr. 3.4 lent.), tačiau, be analizuojamų medžiagų, nuotekose buvo nustatyta estrono (E1) koncentracija.

Kokybinio tyrimo metu buvo nustatytos šių medžiagų žemiausios analizių, kai galima patikimai nustatyti koncentracijas, ribos (žr. 3.4 lent.). Įvertinus šių medžiagų aptikimo ribas, matoma, kad ištekančiose nuotekose E2 ir EE2 koncentracijos būtų mažesnės nei 15,04 ng/l. Manoma, kad į įrenginius patekusi hormoninių medžiagų dalis suyra įrenginiuose ir į paviršinius vandenis patenka tik labai mažomis koncentracijomis. Nuotekose tiriant EE2 koncentraciją buvo nustatyta, kad 5,68 ng/l yra mažiausia riba, kai neaptikta EE2. E1 pavyko nustatyti ir tiek Kauno, tiek Marijampolės NVĮ ši medžiaga yra sulaikoma iki 90 %.

### 3.4 lentelė. E1, E2 ir EE2 koncentracijų nuotekose nustatymo rezultatai

| Kauno NVĮ        | Įtekančiose nuotekose, ng/l |           | Ištekančiose nuotekose, ng/l |           | Išvalymo efektyvumas, %     |
|------------------|-----------------------------|-----------|------------------------------|-----------|-----------------------------|
|                  | HK1                         | HK2       | HK1                          | HK2       |                             |
| <b>E1</b>        | 60,54                       | 72,62     | <8                           | <7        | <86,8-90,4                  |
| <b>E2</b>        | Neaptikta                   | Neaptikta | Neaptikta                    | Neaptikta | -                           |
| <b>EE2</b>       | Neaptikta                   | Neaptikta | Neaptikta                    | Neaptikta | -                           |
| <b>E1</b>        | 9,40                        | 7,10      | 8,02                         | 7,16      | <b>Aptikimo ribos, ng/l</b> |
| <b>E2</b>        | 62,50                       | 18,72     | 8,48                         | 8,04      |                             |
| <b>EE2</b>       | 23,99                       | 13,44     | 15,04                        | 8,11      |                             |
| Marijampolės NVĮ | Įtekančiose nuotekose, ng/l |           | Ištekančiose nuotekose, ng/l |           | Išvalymo efektyvumas, %     |
|                  | HM1                         | HM2       | HM1                          | HM2       |                             |
| <b>E1</b>        | 22,07                       | 39,99     | <5                           | <4        | <77,3-90,0                  |
| <b>E2</b>        | Neaptikta                   | Neaptikta | Neaptikta                    | Neaptikta | -                           |
| <b>EE2</b>       | Neaptikta                   | Neaptikta | Neaptikta                    | Neaptikta | -                           |
| <b>E1</b>        | 5,96                        | 13,60     | 4,68                         | 3,38      | <b>Aptikimo ribos, ng/l</b> |
| <b>E2</b>        | 51,85                       | 16,00     | 12,76                        | 6,42      |                             |
| <b>EE2</b>       | 27,14                       | 34,39     | 5,68                         | 9,65      |                             |

*H – hormoninė medžiaga, K – Kauno NVĮ paimtas mėginys, M – Marijampolės NVĮ paimtas mėginys.*

DCF koncentracijos paviršiniuose vandenyse, palyginti su aplinkos kokybės standartais (VM-AKS 100 ng/l pagal Loos [100]), yra mažesnės nuo 19,2 Nemune iki 56 karto Šešupės upėje. Svarbu tai, kad čia neįvertinama atitekančių nuotekų tarša, taigi taršos koncentracija paviršiniuose vandenyse galėtų būti dar didesnė.

### 3.3.3. Farmacinių medžiagų likučių nuotekose ir paviršiniuose vandenyse palyginimas su kitomis šalimis Šitas pakeistas, yra atskirai

2014 m. bendradarbiaujant su Rusijos mokslininkais buvo išanalizuoti diklofenako likučių nevalybose ir valybose nuotekose Sankt Peterburgo bei Kauno ir Marijampolės miestų NVĮ.

Sankt Peterburgas yra antras pagal dydį Rusijos miestas, vienas iš Baltijos jūros uostų, esantis Šiaurės Vakarų Rusijoje, įsikūręs Nevos upės žiotyse, strategiškai dėl pasklidusios taršos aplinkoje svarbus ir visam Baltijos jūros regionui. Sankt Peterburge miesto gyventojų skaičius yra didesnis už Kauno 16,5 karto, už Marijampolės – 85,1, tačiau vaistinių preparatų su DCF yra suvartojama vos du kartus daugiau (žr. 3.5 lent.). DCF pardavimai atskirose Lietuvos savivaldybėse nėra viešai prieinami, tačiau, įvertinus gyventojų skaičių mieste, galima apytiksliai apskaičiuoti parduotą vaistų kiekį konkrečiame mieste (ta pati formulė yra naudojama vertinant riziką aplinkai – formulė 2.2).

**3.5 lentelė.** Diklofenako suvartojimo aptikimo aplinkoje Rusijoje ir Lietuvoje palyginimas

| Miestas                   | NVI apdorotų nuotekų kiekis, tenkantis 1 gyventojui per metus, m <sup>3</sup> /gyven. | Parduota vaistų su DCF, kg/m. | DCF koncentracija vandenyje, ng/l | Tyrimo vieta ir metai              |
|---------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Sankt Peterburgas, Rusija | 0,18  | 700                           | 408                               | Įtekančios nuotekos (NVI), 2014    |
|                           |   |                               | 270                               | Upė Neva, žemiau NVI, 2011         |
|                           |   |                               | 13,3                              | Upė Malaya Nevka, žemiau NVI, 2012 |
| Kaunas, Lietuva           | 66,4  | 244                           | 1590                              | Įtekančios nuotekos (NVI), 2014    |
|                           |   |                               | 5,1-7,3*                          | Nemuno upė, 2014                   |
| Marijampolė, Lietuva      | 13,3  | 47                            | 1520                              | į NVI, 2014                        |
|                           |   |                               | 17,8*                             | Šešupės upė, 2014                  |

\*vertės išskaičiuotos pagal formulę 2.2.

Sankt Peterburgo NVĮ, kaip ir Kauno ar Marijampolės, veikia naudodami veikliojo dumblo technologiją. Nustatyta, kad išvalymo efektyvumas nuo DCF NVI vidutiniškai siekia 13 %, taigi yra artimas Lietuvos atvejams. Nustatytos diklofenako koncentracijos taip pat yra panašios į išmatuotąsias kitose šalyse, pavyzdžiui, Austrijoje ar Ispanijoje [41,45,133]. O nuotekų išvalymo efektyvumas yra ribotas ir sąlyginai mažas (26 % [41]; 12–49 % [45 %]), panašus kaip ir kitose atliktose Europos šalių atvejų studijose. Daugiau diklofenako bei visų kitų tyrimuose analizuotų farmacinių medžiagų pavyzdžių palyginimų galima rasti 1.3 lentelėje, literatūros analizės dalyje.

### 3.4. Pasirinktų farmacinių medžiagų rizikos aplinkai vertinimas skirtingais laikotarpiais

#### 3.4.1. DCF, E2 ir EE2 PNEC ir PEC koncentracijos 2013 metais

*PEC nuotekų valymo įrenginiuose.* Mokslininkų ištirta, kad 57–65% tiriamųjų medžiagų aktyviose formose ekskrecijos būdu patenka į aplinką kartu su nuotekomis [25,45,92,93], tai teorinis dydis, toliau  $E_j$ , % (žr. 3.6 lent.). Farmacinių medžiagų išvalymo efektyvumas ( $R_j$ , %) iš nuotekų buvo įvertintas atsižvelgiant į nuotekų tvarkymo technologiją [45]. Šis dydis nurodo procentinę dalį medžiagos iš nuotekų, pašalintos adsorbcijos dumbļu, hidrolizės ir biodegradacijos būdais kartu paėmus. Tiek Kauno, tiek Marijampolės NV technologija yra iš dalies panašios, nuotekos yra valomos naudojant aktyviojo dumblo technologiją, vyksta visiškas fosforo ir azoto šalinimas, dumblo apdorojimas ir biodujų išgavimas, todėl  $R_j$  yra naudojamas tas pats. 2013 metais Kaune buvo parduota apie 10 % visos DCF, E2 ir EE2 produkcijos, Marijampolėje – apie 2 % (žr. 3.6 lent.). Skaičiavimas neįvertina lokalios koncentracijos ir tinka įvertinti riziką visos valstybės lygiu.

**3.6 lentelė.** DCF, E2 ir EE2 suvartojimo kiekis (kg/m.) tiriamojoje teritorijoje (2013 m.), įtekančių ir ištekančių nuotekų PEC, ekskrecija į aplinką ir išvalymo iš nuotekų efektyvumas

| Farmacinė medžiaga | Suvartojimo kiekis Kaune, kg/m. | Suvartojimo kiekis Marijampolėje, kg/m. | PEC <sub>j,ikt.</sub> , ng/l | PEC <sub>j,iš.</sub> , ng/l | E <sub>j</sub> , % | R <sub>j</sub> , % |
|--------------------|---------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| DCF                | 244,318                         | 47,265                                  | 7121,15                      | 5241,17                     | 65                 | 26,4               |
| E2                 | 1,678                           | 0,325                                   | 47,46                        | 17,99                       | 63                 | 62,1               |
| EE2                | 0,135                           | 0,026                                   | 3,44                         | 1,96                        | 57                 | 42,9               |

Informacijos šaltiniai: E<sub>j</sub>(%): DCF – [25]; E2 – [92], EE2 – [93]; R<sub>j</sub>(%) – [45].

*PEC paviršiniuose vandenyse.* Įvertinus valytų nuotekų praskiedimą priimtuve, nustatytas nepriimtinas teorinis DCF ir EE2 koncentracijų poveikis aplinkai (PEC/PNEC>1) (žr. 3.7 lent.).

**3.7 lentelė.** Tiriamųjų medžiagų prognozuojamos koncentracijos paviršiniuose vandenyse ir jų rizikos aplinkai vertinimo rezultatai

| Farmacinė medžiaga | PEC <sub>pav.</sub> , ng/l | PNEC, ng/l        | PEC/PNEC, ng/l |
|--------------------|----------------------------|-------------------|----------------|
| DCF                | 524,117                    | 100 <sup>1</sup>  | <b>5,24</b>    |
| E2                 | 1,799                      | 2 <sup>2</sup>    | 0,90           |
| EE2                | 0,196                      | 0,01 <sup>2</sup> | <b>1,96</b>    |

Literatūros šaltiniai: 1 – [134], 2 – [135].

Prognozuojama neveiki koncentracija (PNEC) pasirinkta įvertinus blogiausią scenarijų, tačiau atlikti tyrimai rodo, kad koncentracija, kada nepastebimas joks poveikis (NOEC), gali būti kur kas mažesnė. Pagal literatūros apžvalgą, jautriausias yra ankstyvojo brendimo žuvies toksikologinis testas (žr. 3.8 lent.).

**3.8 lentelė.** DCF, E2 ir EE2 maksimali dienos dozė (mg) ir toksikologinės medžiagų reikšmės

| Farmacinė medžiaga | Maksimali dienos dozė, mg | PNEC                     | Dumblių augimo inhibicijos testas | Daphnia sp. reprodukcijos testas | Ankstyvojo brendimo toksikologinis testas (žuvis) |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---|
| DCF                | <sup>2</sup> 450          | <sup>1</sup> 0,1 µg/l    | <sup>2</sup> NOEC 10 mg/l         | <sup>2</sup> NOEC 10 mg/l        | <sup>2</sup> 0,5 µg/l                             |
| E2                 | <sup>5</sup> 0,5          | <sup>3</sup> 0,002 µg/l  | <sup>4</sup> NOEC 80 µg/l         | <sup>4</sup> NOEC 100 µg/l       | <sup>4</sup> NOEC 40 ng/l                         |
| EE2                | <sup>2</sup> 0,035        | <sup>3</sup> 0,0001 µg/l | <sup>2</sup> 0,84 mg/l            | <sup>2</sup> 0,1 mg/l            | <sup>2</sup> 0,001 µg/l                           |

Literatūros šaltiniai: 1 – [134], 2 – [135]; 3 – [136]; 4 – [137]; 5 – [138].

DCF koncentracija vietose, kur yra išleidžiamos valytos nuotekos,  $MEC/PNEC > 9$ , todėl rizika iškyla šalia NVĮ esančiai biotai ir gamtinei aplinkai (žr. 3.9 lent.). Tačiau įvertinus nuotekų praskiedimą, DCF koncentracija aplinkai yra priimtina.

**3.9 lentelė.** Išmatuotos (*MEC*) ir prognozuojamų (*PNEC* ir *PEC*) DCF koncentracijų nuotekose palyginimas

| Vieta                        | <i>MEC</i> |             | <i>MEC/PNEC</i> |             | <i>PEC/MEC</i> |             |
|------------------------------|------------|-------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|
|                              | Kaunas     | Marijampolė | Kaunas          | Marijampolė | Kaunas         | Marijampolė |
| Įtekančiose nuotekose, µg/l  | 1,59       | 1,52        | 15,9            | 15,2        | 4,6            | 4,7         |
| Ištekančiose nuotekose, µg/l | 1,42       | 1,06        | 14,2            | 10,6        | 3,7            | 4,9         |

3.9 lentelėje pateikiamas *PEC/MEC* santykis. Šis dydis parodo, ar naudotas vertinimo metodas yra tikslus, ar medžiagos yra pakankamai įvertinamos [139]. Ištekančiose nuotekose, kuriose yra diklofenako, Kaune  $PEC/MEC < 4$ , tai parodo, kad vertinimo metodika yra priimtina su nedidele paklaida, kitose vietose  $PEC/MEC > 4$  rodo, kad paklaida yra reikšminga. Pagal Coetsier kriterijų rinkinį, kai  $4 < PEC/MEC < 8$ , *PEC* yra reikšmingai pervertintas [139].

**3.4.2. DCF, E2 ir EE2 rizikos aplinkai vertinimo rezultatų aptarimas**

*PEC/PNEC* rezultatai parodė, kad apskaičiuotą reikšmingą riziką aplinkai gali kelti diklofenako ir etilnestradiolio medžiagos, nes *PEC/PNEC* gautos didesnės nei 1. Jeigu valytose nuotekose E2 ir EE2 (*MEC*) koncentracija būtų nustatyta bent 5 ng/l, palyginti su prognozuojama neveikia koncentracija (*PNEC*), – E2 ir EE2 koncentracijos būtų laikomos nepriimtiniomis, o reikšmės siektų atitinkamai 2,5 ir 50, tačiau, įvertinus jų praskiedimą paviršiniuose vandenyse, *MEC/PNEC* santykis yra mažesnis nei 1, kas parodo medžiagų teorinį priimtinumą vandens aplinkai.

Tai pat, lyginant diklofenako išmatuotąsias koncentracijas su prognozuojama neveikia koncentracija, matoma, kad priklausomybė yra didesnė nei 10, kas rodo išleidžiamų valytų nuotekų keliamą riziką vandens biotai prie išleistuvo. Įvertinus

nuotekų praskiedimą paviršiniu vandeniu ( $D = 10$ ), DCF koncentracija aplinkai teoriškai tampa priimtina.

Svarbu tai, kad abiem (hormoninių medžiagų ir DCF) atvejais įvertinamas tik valytų nuotekų praskiedimas upės vandeniu, tačiau neįvertinama atitekančių nuotekų tarša, kuri galimai galėtų padidinti teršalo koncentraciją vandenyje.

Atlikta rizikos vertinimo analizė parodė, kad naudojant šią rizikos tyrimo metodiką apskaičiuojamos prognozuojamos koncentracijos gali būti reikšmingai didesnės vietovėse, kur gyventojų skaičius yra mažesnis ir, atvirkščiai – tinkama, kur gyventojų skaičius ir tankis yra didesnis. Tai gali priklausyti nuo daugelio socialinių rodiklių konkrečioje vietovėje, lemiančių didesnę ar mažesnę vaistų suvartojimą, tokių kaip, pavyzdžiui, pragyvenimo lygis, vyraujantis gyventojų amžiaus ir kt.

Tiek prognozuojamos koncentracijos ( $PEC$ ), tiek išmatuotos koncentracijos aplinkoje ( $MEC$ ) palyginimas su prognozuojama neveikia aplinkai koncentracija parodė, kad diklofenakas kelia potencialų poveikį aplinkai. Abu rezultatai yra palyginami, o tai taip pat parodo  $PEC$  metodikos patikimumą. Ši metodika pakankamai tiksliai apibrėžė prognozuojamą diklofenako koncentraciją aplinkoje, vertinant tik analizuojamų metų diklofenako suvartojimą bei gyventojų skaičių tais pačiais metais.

### 3.4.3. AZI, CLA, ERY antibiotikų $PNEC$ ir $PEC$ koncentracijos 2021 metais

Šalinimo ( $R_j$ ), išskyrimo ( $E_j$ ) faktoriai ir numatomos poveikio nesukeliančios koncentracijos ( $PNEC$ ) vertė buvo gauti iš literatūros ir pateikti 3.10 lentelėje.

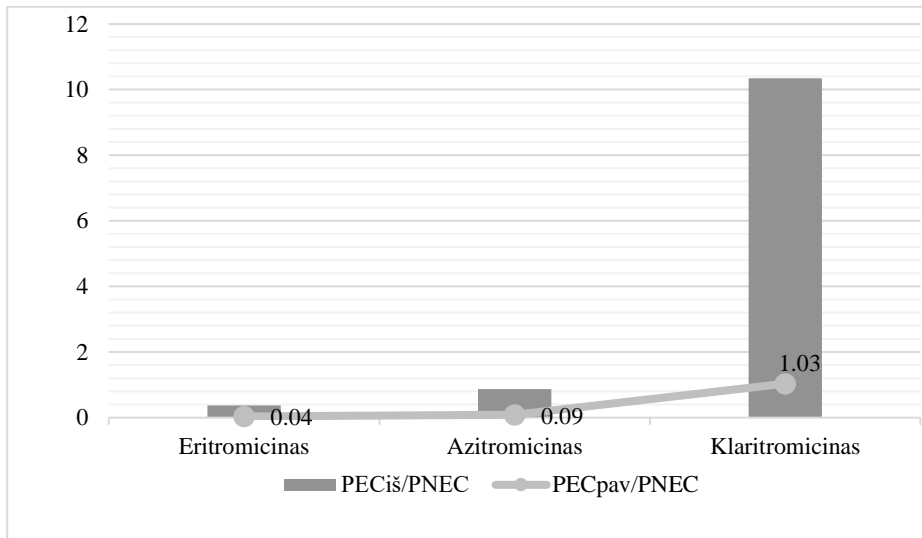
**3.10 lentelė.** Bandomųjų medžiagų suvartojimas (kg/m) tiriamoje teritorijoje, prognozuojama koncentracija aplinkoje ( $PEC_{(j,iš)}$ ) nuotekose,  $PEC_{(j,pav)}$  paviršiniuose vandenyse,  $E_j$  ir  $R_j$  frakcijos,  $PNEC$ .

| Tikslinė vaistinė medžiaga | Vaistinių medžiagų pardavimas Klaipėdoje, Palangoje, Kretingoje ir Nidoje, kg/a | $PEC_{j,iš}$ , ng/l | $PEC_{j,pav}$ , ng/l | $^1E_j$ , % | $^2R_j$ , % | $^3PNEC$ , ng/l |
|----------------------------|---|---------------------|----------------------|-------------|-------------|-----------------|
| Azitromcinas               | 9,06  | 17,32               | 1,73                 | 0,12        | 0,786       | 20              |
| Klaritromicinas            | 52,89   | 724,45              | 72,45                | 0,4         | 0,54        | 70              |
| Eritromicinas              | 1,42  | 7,42                | 0,74                 | 0,15        | 0,533       | 20              |

Literatūros šaltinis: 1 - [91]; 2 - [118,120,121,122,140]; 3 - [98,141,142].

$PNEC$  vertės buvo parinktos kaip 1000 kartų mažesnės nei jautriausių rūšių, ištirtų ūmaus toksiškumo bandymų metu, remiantis [98,141]. Klaritromicino  $RQ$  ( $PEC_{iš}/PNEC$ ) buvo didžiausia paviršinių vandenų vertė, šiek tiek didesnė nei 1, rodanti, kad suvartojamas klaritromicino lygis šiandien yra potencialiai keliantis poveikį aplinkai. Klaritromicino  $RQ > 10$  nuotekose prie išleistuvo, o tai rodo didelę grėsmę gamtinei aplinkai, biotai, esančiai netoli nuotekų valyklos. Tiek eritromicino, tiek azitromicino  $RQ < 1$  paviršiniuose vandenyse, kas esant šių antibiotikų suvartojimui šiomis dienomis reiškia, kad abu antibiotikai neturėtų būti rizikingi aplinkai, tačiau jei suvartojimo lygis augtų labiau, palyginti su žmonių populiacijos augimu,  $RQ$  vertėtų perskaiciuoti ir įsitikinti, ar rizika aplinkai vis dar yra

nereikšminga. Ištekantių nuotekų ( $PEC_{i\delta}/PNEC$ ) ir paviršinio vandens ( $PEC_{pav}/PNEC$ )  $RQ$  koeficientai pateikti 3.15 pav.



**3.15 pav.** Makrolidų grupės antibiotikų prognozuojamos koncentracijos aplinkoje ( $PEC$ ) santykis tarp nuotekų valymo įrenginių (NVĮ) nuotekose ir paviršiniuose vandenyse Klaipėdos rajone ir numatomos poveikio nesukeliančios koncentracijos ( $PNEC$ )

#### 3.4.4. AZI, CLA, ERY koncentracijų aplinkoje verčių aptarimas

Koncentracijos tikslinių miestų nuotekų valymo įrenginių (NVĮ) įtekančiose / ištekantiuose nuotekose buvo parinktos pagal MORPHEUS projekto išvesties duomenis [78]. Tuo metu tai buvo naujausi atlikti antibiotikų tyrimai aplinkoje, todėl buvo priimta, kad tai yra tinkamiausi duomenys vertinant rizikos vertinimo rezultatus.

Klaipėdos apskritis yra viena iš 10 Lietuvos apskričių. Tai vienintelė apskritis, besiribojanti su jūros pakrante. Koordinatės: 55°43 šiaurės platumos, 21°07 rytų ilgumos. Apskritis užima 5222 km<sup>2</sup> plotą, joje gyvena 320 014 gyventojų. Klaipėdos apskrityje yra septynios savivaldybės: Klaipėdos miesto, Klaipėdos, Kretingos, Neringos, Palangos, Šilutės ir Skuodo rajonų.

Tiriamoms medžiagoms tirti buvo atrinktos keturios savivaldybės: Klaipėdos, Palangos, Kretingos ir Neringos (Nida). Pagal Bendrąją vandens politikos direktyvą, visi keturi nuotekų valymo įrenginiai yra Lietuvos pajūrio upių baseinų rajone, priskirtame Nemuno upių baseinų rajonui (UBR) ir užima 1077 km<sup>2</sup> plotą. Tai sudaro 2,3 % viso Nemuno UBR ploto [143]. 2018 metais Lietuvoje gyveno apie 2 794 184 gyventojų; 147 892 gyventojų gyveno Klaipėdos m., 15 664 – Palangoje, 16 820 – Kretingoje, 3 641 – Nidoje. 3.16 pav. pateiktas NVĮ geografinis išsidėstymas Lietuvoje.





**3.16 pav.** Tikslinių Lietuvos nuotekų valymo įrenginių (NVI) lokacijos – mėginių ėmimo vietos

Visuose keturiuose nuotekų valymo įrenginiuose nuotekos valomos mechanškai ir biologiškai, įrenginiai atitinka standartus ir turi pakankamai pajėgumų efektyviai valyti nuotekas. Vadovaujantis Lietuvos Respublikos aplinkos ministro įsakymu parengtu Nuotekų tvarkymo reglamentu, šiuose nuotekų valymo įrenginiuose nuotekos valomos pagal nustatytą poreikį [118].

Tiriamosios medžiagos azitromicinas (AZI), klaritromicinas (CLA) ir eritromicinas (ERY) aptiktos Klaipėdos, Kretingos, Palangos ir Nidos nuotekų valymo įrenginių primamose nuotekose [78]. Didžiausios tiriamųjų medžiagų koncentracijos prieš nuotekų valymą 2018 metų žiemą buvo nustatytos Kretingoje: AZI – 593,8 ng/l, CLA – 4113,9 ng/l, ERY – 147,5 ng/l. Mažiausios tiriamųjų medžiagų koncentracijos prieš nuotekų valymą 2017 metų vasarą buvo nustatytos Nidoje: AZI – 11,9 ng/l, ERY – 2,5 ng/l, CLA – 46,7 ng/l (žr. 3.11 lent.).

Didžiausios tiriamųjų medžiagų koncentracijos po nuotekų valymo 2018 metų žiemą buvo nustatytos Palangoje: AZI – 127,6 ng/l, CLA – 1297,7 ng/l, ERY – 147,5 ng/l. Mažiausios tiriamųjų medžiagų koncentracijos po nuotekų valymo nustatytos Nidoje – 0,6 ng/l (žr. 3.11 lent.). Visuose keturiuose miestuose po nuotekų valymo didžiausia iš visų tiriamųjų medžiagų buvo klaritromicino koncentracija. 2017 ir 2018 metais rastų ir ištirtų tiriamųjų vaistinių medžiagų, patenkančių į keturis pakrančių nuotekų valymo įrenginius, bendra vidutinė cheminė apkrova buvo 47,35 kg/m.

Bendra metinė trijų vaistinių medžiagų apkrova nuotekose (po valymo) buvo 14,49 kg/m. Didžiausia apkrova tenka Klaipėdos miesto NVĮ, o mažiausia – Nidos NVĮ.

**3.11 lentelė.** Vaistinių medžiagų koncentracija [78,118] ir šalinimo efektyvumas pasirinktuose nuotekų valymo įrenginiuose

|     |            | 2017 m. vasaros sezonas |           |           |            | 2018 m. žiemos sezonas |             |           |             |
|-----|------------|-------------------------|-----------|-----------|------------|------------------------|-------------|-----------|-------------|
|     |            | K                       | P         | KR        | N          | K                      | P           | KR        | N           |
| AZI | Įt. (ng/l) | 37                      | 76,4      | 182,4     | 11,9       | 582,6                  | 205,4       | 593,8     | 14,3        |
|     | Iš. (ng/l) | 13,4                    | 19,9      | 12,1      | 11         | 127,6                  | 52,5        | 36,3      | 12,7        |
|     | RE (%)     | <b>64</b>               | <b>74</b> | <b>93</b> | <b>8</b>   | <b>78</b>              | <b>74</b>   | <b>94</b> | <b>11</b>   |
| CLA | Įt. (ng/l) | 126,5                   | 474,8     | 1327      | 243,6      | 2871                   | 662,3       | 4114      | 46,7        |
|     | Iš. (ng/l) | 229,3                   | 150,2     | 73,7      | 62         | 1298                   | 532,8       | 507,8     | 197,4       |
|     | RE (%)     | <b>-81</b>              | <b>68</b> | <b>94</b> | <b>75</b>  | <b>55</b>              | <b>20</b>   | <b>88</b> | <b>-323</b> |
| ERY | Įt. (ng/l) | 95,5                    | 49,9      | 359,2     | 2,5        | 76,1                   | 10,1        | 147,5     | -           |
|     | Iš. (ng/l) | 75,2                    | 29,3      | 33        | 3,9        | 85,2                   | 20,2        | 57,4      | 0,6         |
|     | RE (%)     | <b>21</b>               | <b>41</b> | <b>91</b> | <b>-56</b> | <b>-12</b>             | <b>-100</b> | <b>61</b> | <b>NA</b>   |

Lentelėje vartojamų santrumpų reikšmė: įtekančios nuotekos (Įt.); ištekančios nuotekos (Iš.); šalinimo efektyvumas (RE); K – Klaipėdos miestas; P – Palangos miestas; KR – Kretingos miestas; N – Nidos miestas; NA – netaikytina.

Luczkiewicz ir kt. atliktas tyrimas (2018) rodo didelę sezoniškumo įtaką AZI ir CLA antibiotikų likučių pašalinimui iš nuotekų. Per analizuojamą sezoną gautas tik apie 38 % bendras tiriamųjų antibiotikų pašalinimo efektyvumas. Eliminavus Nidoje nustatytą daugiau negu keturis kartus didesnę CLA koncentraciją, daroma prielaida, kad buvo blogai nustatyta medžiagos koncentracija įtekančiose nuotekose. Bendras atskirų antibiotikų išvalymo efektyvumas: AZI – 62 %, CLA – 46 %, ERY – 7 %. Sudėtinga pagrįsti, o ir mokslininkai patys nepaaiškina, kodėl 5 kartus buvo gautas neigiamas valymo efektyvumas. Priėmus, kad tai netinkamai nustatytos antibiotikų koncentracijos po nuotekų valymo ar iki jo ir jų nevertinant, matomas vidutinis 62 % valymo nuo antibiotikų efektyvumas. Vasarą bendras antibiotikų šalinimo efektyvumas svyruoja nuo 51 iki 79 %, žiemą – nuo 54 iki 64 %.

#### 3.4.5. AZI, CLA, ERY rizikos aplinkai vertinimo rezultatų aptarimas

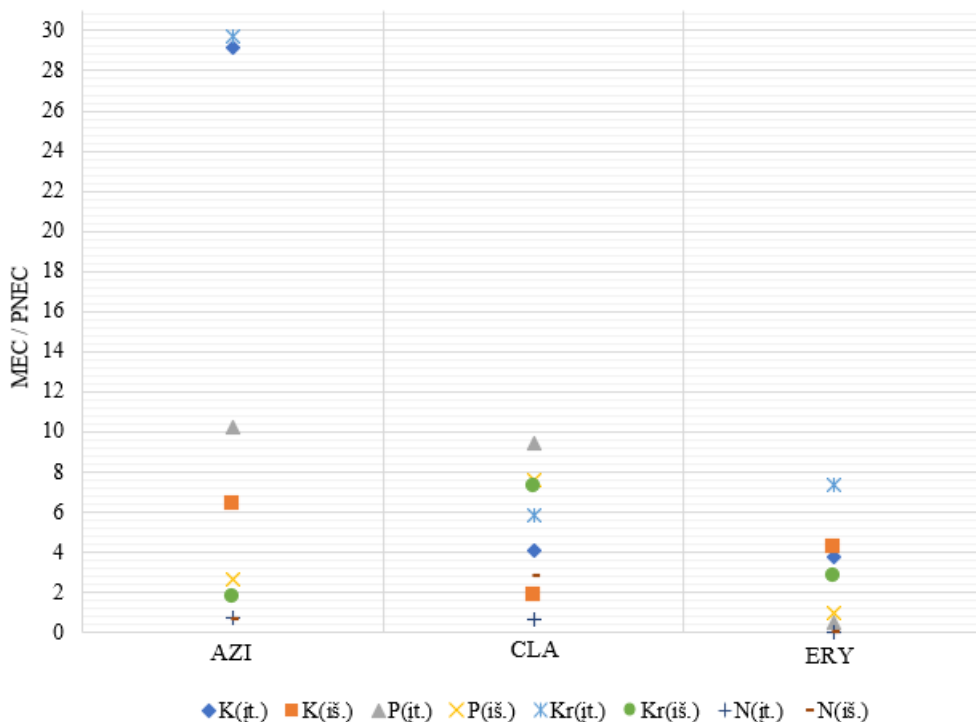
Rizikos aplinkai vertinimas dėl antibiotikų paviršiniuose vandenyse buvo atliktas keturių Klaipėdos apskrities miestų nuotekų valyklose, priskiriamose Nemuno UBR. Visuose NVĮ nuotekoms valyti naudojamas kombinuotas mechaninis-biologinis valymas, įrenginiai atitinka standartus ir turi pakankamai pajėgumų efektyviai valyti nuotekas pagal Nuotekų tvarkymo reglamentą.

Rizikos vertinimo rezultatams išanalizuoti buvo naudojamos antibiotikų koncentracijos iš miestų nuotekų (prieš ir po valymo). Koncentracijos buvo parinktos pagal naujausius viešai prieinamus duomenis iš MORPHEUS projekto [78].

Rizikos koeficientams (MEC/PNEC) nustatyti buvo naudojamos išmatuotos tikslinės farmacinės koncentracijos įtekančiose ir ištekančiose nuotekose, nustatytos

žiemos sezonu. *MEC* buvo daug didesnis, daroma prielaida, kad dėl didesnio antibiotikų suvartojimo tuo metų sezonu.

3.17 pav. parodytas *MEC* santykis tikslinių NVĮ įtekančiose ir ištekančiose nuotekose bei numatomos bandomųjų medžiagų poveikio nesukeliančios koncentracijos (*PNEC*). *PNEC* buvo naudojami pagal [98, 141, 142, 143].



Paveiksle vartojamos santrumpos reikšmės: K – Klaipėda; P – Palanga; Kr – Kretinga; N – Nida; it. – įtekančios nuotekos; iš. – ištekančios nuotekos.

**3.17 pav.** Makrolidų grupės antibiotikų, išmatuotų koncentracijų aplinkoje (*MEC*) santykis tarp NVĮ įtekančiose ir ištekančiose nuotekose bei *PNEC*

Tyrimas parodė, kad visi trys tiksliniai makrolidų grupės antibiotikai kelia potencialų pavojų vandens aplinkai, nes rodikliai beveik visais atvejais viršija 1. Didžiausias santykis nustatytas Klaipėdos, Kretingos įtekančiose į NVĮ nuotekose, kur reikšmės artimos 30 vertinant azitromiciną, o išleidžiamose nuotekose didžiausias *RQ* (didesnis nei 7) vertinant klaritromiciną nustatytas Palangoje ir Kretingoje. Tikslinga *RQ* būtų vertinti tik valybose nuotekose, žinant, kokios tiksliai koncentracijos patenka į paviršinius vandenį. Klaritromicino *RQ* visų keturių valyklų valybose nuotekose yra didesnis nei vienetą, tai kelia potencialų poveikį aplinkai ir varijuoja nuo 1,85 (Klaipėdoje) iki 7,61 (Palangoje). Azitromicino *RQ* < 1 buvo tik nuotekose iš Nidos NVĮ, kitose trijose NVĮ varijavo nuo 1,80 (Kretingoje) iki 6,40 (Klaipėdoje), taip pat rodydamas potencialų poveikį aplinkai. Eritromicino *RQ* > 1 yra Klaipėdos ir Kretingos valybose nuotekose, o Palangos ir Nidos valyklų valybose nuotekose *RQ* < 1.

Išmatuotų ir numatomų bandomųjų medžiagų koncentracijų rizikos vertinimo patikimumas vertinamas pagal Coetsier kriterijų rinkinį. Apskaičiuotos *PEC* gali būti priimtinos ( $0,1 < PEC/MEC < 1$ ), priimtinos su nedideliu viršijimu ( $1 < PEC/MEC < 4$ ), gerokai viršytos ( $4 < PEC/MEC < 8$ ) arba labai viršytos ( $PEC/MEC > 8$ ) [139]. 3.12 lentelėje pateikti santykio tarp *PEC<sub>j,k</sub>* ir *MEC* rezultatai. AZI, CLA ir ERY *PEC* patikimumas yra priimtinas arba priimtinas su nedideliu viršijimu trijuose iš keturių nuotekų valymo įrenginių. Nidos NVĮ šiek tiek viršytos CLA ir AZI numatomos koncentracijos aplinkoje (*PEC*) išleidžiamose nuotekose, o ERY rezultatas yra gerokai viršytas (žr. 3.12 lent.).

**3.12 lentelė.** *PEC* (priimtinos, viršytos ir sumažintos) patikimumo reikšmės, pagrįstos *PEC* ir *MEC* santykiu (pagal Coetsier kriterijų rinkinį)

|  |            | Klaipėda      |               | Palanga       |               | Kretinga       |                | Nida          |               |
|--|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
|  |            | <b>K(inf)</b> | <b>K(eff)</b> | <b>P(inf)</b> | <b>P(eff)</b> | <b>Kr(inf)</b> | <b>Kr(eff)</b> | <b>N(inf)</b> | <b>N(eff)</b> |
| <b><i>PEC<sub>j,k</sub></i></b><br><b><i>MEC</i></b> | <b>AZI</b> | 0,14          | 0,12          | 0,39          | 0,29          | 0,14           | 0,43           | 5,78          | 1,20          |
|  | <b>CLA</b> | 5,49          | 5,58          | 2,38          | 1,36          | 3,83           | 1,43           | 33,51         | 3,68          |
|  | <b>ERY</b> | 0,21          | 0,09          | 1,59          | 0,37          | 0,11           | 0,13           | -             | 12,37         |

*Komentarai: Lentelėje vartojamų santrumpų reikšmė: azitromicinas (AZI), klaritromicinas (CLA) ir eritromicinas (ERY).*

Tinkamai įvertinus rezultatų nuokrypius, ši rizikos vertinimo metodika galėtų būti taikoma, kai neįmanoma išmatuoti vaistinių medžiagų ar kitų teršalų koncentracijų.

### 3.5. Aplinkos valdymo sistemos teorijos taikymas farmacinių medžiagų koncentracijai nuotekose kontroliuoti

Medžiagų srautų analizės metu buvo patvirtintas taip pat ir literatūros analizės metu nustatytas pagrindinis aplinkos taršos farmacinėmis medžiagomis šaltinis – nuotekos iš namų ūkių. Todėl akivaizdu, kad pagrindinis tyrimo objektas aplinkos valdymo sistemoje turėtų būti buitinės nuotekos. Galbūt tikslinga būtų analizuoti tik nuotekų valymo įrenginius, tačiau, kaip literatūros analizė parodė, Lietuvoje vis dar didelė namų ūkių dalis nėra prijungta prie nuotekų valymo tinklų, jie yra prižiūrimi individualiai. Tokia padėtis ypač matoma miestų rajonuose, kaimuose. Apytiksliai tai būtų apie 12,6 % visų nuotekų iš namų ūkių. Šios nevalytos nuotekos patenka tiesiai į gruntą. Todėl, kaip jau buvo minėta, svarbu kontroliuoti ne tik miesto valymo įrenginius, bet ir pačių nuotekų iš namų ūkių sudėtį.

Aplinkos valdymo sistemai reikšmingi parametrai ar kitaip sistemos būsenos kintamieji yra suvartojamas farmacinių medžiagų kiekis per metus Lietuvos lygiu (kg/m) bei taršos šiomis medžiagomis koncentracija nuotekose (ng/l), kartu tai būtų ir pagrindinis kontroliuojamas nuotekose parametras.

#### 3.5.1. Sistemos apibrėžimas ir diskusija apie jos pritaikomumą

Aplinkos valdymo sistema analizuoja šiandien įdiegtus įprastai Lietuvoje vyraujančio kombinuoto biologinio-mechaninio valymo įrenginius, dėl ko reiktų stebėti, ar nevyksta svarbūs pokyčiai valstybėje dėl nuotekų valymo įrenginių

tobulinimo. Ypač pažangūs nuotekų valymo būdai, tokie kaip ozonavimas, atvirkštinio osmoso būdas ar mikrofiltracija, nuotekų kokybę leidžia pagerinti kur kas efektyviau.

Aplinkos valdymo sistema yra sudaroma konkrečiam Lietuvos atvejui. Funkcija apibrėžtas sistemos tikslas yra:

$$X_{it}(t) = 0.$$

Pagrindinis strateginis sprendimas vandens politikos srityje, kuris paaiškintų funkciją: laipsniškas taršos farmacinėmis medžiagomis mažinimas ir jų nuotėkio nutraukimas. Tam pasiekti siūloma valdymo sistemos tikslą  $X_{is}(t)$  laipsniškai mažinti, t. y. iki 2025:  $X_{it} \rightarrow 1/4 X_{is}$ ; nuo 2025 iki 2030:  $X_{it} \rightarrow 1/2 X_{is}$ ; nuo 2030 iki 2035:  $X_{it} \rightarrow 0 X_{is}$ .

Pavyzdys. Konkrečiu Kauno miesto atveju taršos diklofenaku pokytis galėtų atrodyti taip:

- iki 2025 metų:  
 $X_{it} = 1590 \text{ ng/l} \rightarrow 1/4 X_{is} (1420 \text{ ng/l}) = 1065 \text{ ng/l}$ ;
- nuo 2025 iki 2030 metų:  
 $1/4 X_{it} = 1192,5 \text{ ng/l} \rightarrow 1/2 X_{is} (1064,9 \text{ ng/l}) = 532,5 \text{ ng/l}$ ;
- nuo 2030 iki 2035 metų:  
 $1/2 X_{it} = 795 \text{ ng/l} \rightarrow X_{is} = 0$ .

Toliau bus siūlomi ir aptariami sprendiniai, kokiais būdais reiktų šio tikslo siekti.

### 3.5.2. Nuotekų, kuriose yra farmacinių medžiagų, aplinkos valdymo sistema

Šiame skyrelyje analizuojami pagrindiniai sistemai siūlomi valdymo įrankiai bei juos palaikantys ir skatinantys valdymo sprendimai, trikdžiai ar ketikliai, t. y. visos sistemą sudarančios dalys. Kiekvienu valdikliu ar sprendiniu yra pasiūlomos rekomendacijos taršai farmacinėmis medžiagomis nuotekose kontroliuoti ir jų nuolatiniam nuotėkiui į aplinką mažinti.

Kaip pagrindiniai realūs ir ypač trumpalaikėje perspektyvoje efektyviausiai veiksiantys sistemos valdikliai Lietuvoje, kurių reikia išsikeltam tikslui nuotekų tvarkymo ir vandens politikos srityje pasiekti, yra:

- a) Ekonomiška ir aplinkosaugos požiūriu veiksmingų valymo procesų integravimas miesto nuotekų valymo įrenginiuose;
- b) Nuotekų srautų atskyrimas iš sveikatos priežiūros įstaigų.

VALDIKLIS A. Kaip jau buvo aptarta literatūros ir tiriamosios dalies analizėse, Lietuvoje didžioji dalis nuotekų valymo įrenginių naudoja aktyviojo dumblo technologiją. Nustatyta, kad hormoninėms medžiagoms iš nuotekų valyti aktyvusis dumbblas yra veiksminga technologija, leidžianti nuotekas išvalyti iki 90 %, o, priklausomai nuo sąlygų, ir didesniu laipsniu. Tyrimų metu buvo nustatyta, kad Lietuvos biologiniuose NVĮ nuotekos nuo DCF yra išvalomos 10–30 % režiuose, o makrolidų grupės antibiotikai – AZI – 62 %, CLA – 46 %, ERY – 7 % Todėl toliau yra pasiūlomi keletas VALDIKLIUI A galimi taikyti sprendiniai.

Kaip keletas pagrindinių technologijų integravimui į miesto nuotekų valyklą, jų išvalymo efektyvumui nuo farmacinių medžiagų didinti galėtų būti taikoma dirbtinės pelkės technologija (*išvalymo efektyvumas > 90 %* [146]) arba tretinis valymas – taikant kombinuotą koaguliaciją / flokuliaciją, plokštelių išsodinimą, mikrofiltraciją ir chloravimą (*išvalymo efektyvumas 60 %* [41]). Taip pat atlikta literatūros analizė parodė, kad filtracija naudojant aktyviąją bioanglį yra efektyvesnė šalinant farmacines medžiagas, palyginti su filtracija smėliu, kur šalinimas iš esmės paremtas biologiniu farmacinių medžiagų skilimu. Be to, bioanglies filtras dar pasižymi ir adsorbcinėmis savybėmis (*išvalymo efektyvumas >90 %* [147]). Pasak Reungoat [147], šis nuotekų valymo nuo farmacinių medžiagų metodas yra ekonominiu atžvilgiu veiksmingas ir technologiškai efektyvus.

Svarbu paminėti, kad, projektuojant naujus valymo įrenginius, vertėtų įvertinti ir iškart numatyti mikroteršalų numatomą valymą iš nuotekų, tačiau, svarstant apie pažangaus valymo technologijas, iš pradžių naudinga išanalizuoti literatūrą ir patikrinti, ar technologija veikliasis vaistų medžiagas biodegraduos į saugius aplinkai metabolitus.

*Numatomi trikdžiai, galintys paveikti naujų technologijų integravimą:*

- teisinės bazės nebuvimas (reglamentuojantis normas ir ribines medžiagų ribas, apibrėžiantis nuotekų su šiomis medžiagomis tvarkymą);
- tyrimų stoka, siekiant nustatyti potencialius technologinius procesus specifiniams įrenginiams, galinčius eliminuoti nagrinėjamas medžiagas iš nuotekų;
- sezoniškumas, galintis įtakoti įrenginių efektyvumą;
- dideli įrenginių, papildomo ploto bei montavimo kaštai bei finansavimo šaltinis.

**VALDIKLIS B.** Atlikus medžiagų srautų analizę nustatyta, kad farmacinių medžiagų kiekis, suvartojamas sveikatos priežiūros įstaigose, yra apie 8 % visų Lietuvoje suvartotų medžiagų, todėl būtų efektyvu buitinių nuotekų srautus iš sveikatos priežiūros įstaigų atskirti ir valyti iki joms patenkant į miesto NVĮ. Toks sprendimas leistų sumažinti farmacinių medžiagų nuotėkį iš jos susidarymo šaltinio. Taip būtų iš karto išvengta ar sumažinta tarša kitomis farmacinėmis medžiagomis bei infekcinėmis bakterijomis ir virusais, esančiais ligoninių nuotekose.

*Numatomi trikdžiai, galintys paveikti nuotekų srauto iš sveikatos įstaigų atskyrimą:*

- teisinės bazės nebuvimas (reglamentuojantis normas ir ribines medžiagų ribas, apibrėžiantis nuotekų su šiomis medžiagomis tvarkymą);
- dideli įrenginių, papildomo ploto bei montavimo kaštai bei finansavimo šaltinis.

Toliau yra aptariami trikdžius kompensuojantys sprendiniai. Pagal sukurtą sistemą jų yra 6:

1. *Medžiagos pakeitimas ir vartojimo apribojimas.* Gydytojų ir farmacininkų švietimas dėl vaistų su tiriamosiomis medžiagomis keliamo poveikio

aplinkai, žmogaus sveikatai dėl pakartotinio vartojimo su geriamuoju vandeniu. Rekomenduojama atlikti DCF, E2 ar EE2, AZY, CLA, ERY alternatyvų panaudojimo praktikoje analizę ir pacientui skirti vaistų alternatyvas, netgi jei jos yra brangesnės. Vaistus su šiomis farmacinėmis medžiagomis rekomenduoti vartoti tik būtiniais atvejais, kai vaisto veiklioji medžiaga pacientui yra efektyviausia. Taip pat vaistų dozę skirti minimaliausia, kokia yra naudinga gydymui. Tokiais būdais bus sumažinamas suvartojimas bei nesuvartotų vaistų susidarymas.

Siūlomus sprendinius taip pat veiks trikdžiai. Šiuo atveju tai būtų tiriamųjų medikamentų nekontroliuojamas vartojimas, informacijos stoka bei rinkos pokyčiai.

2. *Vartotojų švietimas.* Šviesti vartotoją dėl farmacinių medžiagų keliamos rizikos aplinkai ir žmogaus sveikatai pavyzdžiui, vykdant viešąsias kampanijas ar skleidžiant informacines žinutes vaistinėse, žurnaluose, informaciniuose internetiniuose puslapiuose ir t. t., nepažeidžiant rinkodaros teisių. Sveikatos apsaugos ministerija kartu su Aplinkos apsaugos ministerija turėtų numatyti veikas, kurių imantis būtų užtikrintas gyventojų švietimas ir informacijos sklaida.

Galintys pasitaikyti trikdžiai: nekontroliuojamas medikamentų vartojimas, informacijos stoka.

3. *Keitimasis informacija.* Didinti kooperaciją bei informacijos keitimąsi tarp įvairių tikslinių grupių: vartotojų, gydytojų, veterinarų, farmacininkų.

Galintys pasitaikyti trikdžiai: nekontroliuojamas medikamentų vartojimas, informacijos stoka.

4. *Naujų vaistų kūrimas.* Ieškoti naujų vaistų, palankesnių žmogaus sveikatai ir aplinkai. Pavyzdžiui, UAB „Aconitum“ 2013 metais yra įvykdžiusi projektą – „Priešuždegiminio preparato EM 1201 poveikio palyginimas su diklofenaku“. Buvo nustatyta, kad preparatas pasižymi uždegimą slopinančiu ir antioksidaciniu poveikiu, tyrimo metu gerino kraujo rodiklius, reikšmingai sumažino sąnarių patinimą ir histologinius pokyčius juose [148]. Auginis preparatas EM 1201 gali būti gaminamas Lietuvoje, parduodamas ir eksportuojamas į įvairias šalis, ir dėl to, ištyrus ir paruošus prekybai minimą preparatą, padidėtų Lietuvos prestižas tarptautinėje erdvėje ir ekonominė nauda valstybei, taip pat būtų sukurta naujų darbo vietų.

Tačiau ši sritis turi tam tikrų trikdžių, stabdančių šį valdymo pasiūlymą: ilgas naujo vaisto aprobavimo procesas, dideli kaštai.

5. *Teisiniai pakeitimai.* Naudojant aplinkos kokybės standartus yra įvertinama rizika paviršiniuose vandenyse, tačiau daug svarbiau yra ribines vertes nustatyti jau nuotekų išleidimo vietose. Todėl tikėtina, kad bus suformuota nauja teisinė reguliacinė aplinka nuotekų kokybiniais parametrams, taip pat gamybai ar farmacijos rinkai, pavyzdžiui, importui.

Galimas trikdis: ilgas naujos reguliacijos įgyvendinimo laikas.

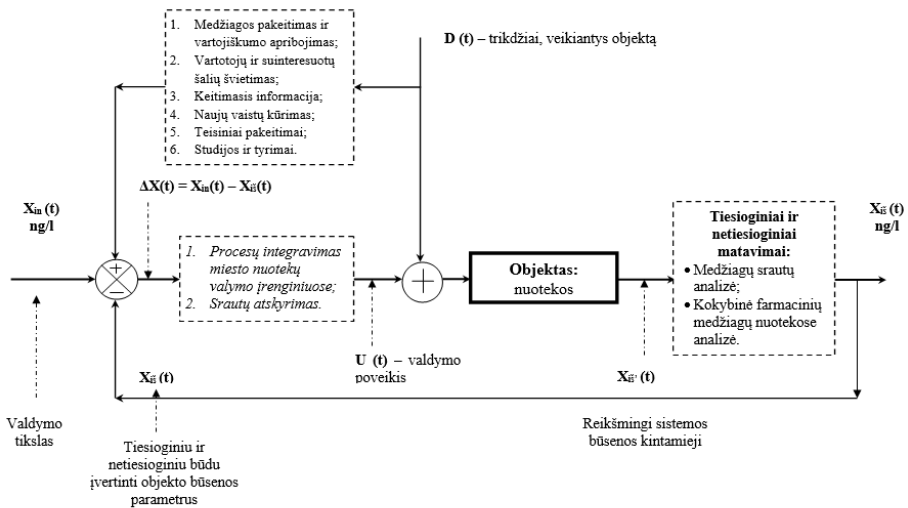
6. *Studijos ir tyrimai.* Siekiant sudaryti palankesnes sąlygas pigiau ir ekonomiškai efektyviau valyti nuotekas, galėtų būti skatinami novatoriškų nuotekų valymo technologijų, pritaikytų Lietuvos nuotekų valymo

technologijoms, tyrimai. Kita studijų sritis turėtų būti vaistų alternatyvų ieškojimas ir jų parinkimo pagrindimas.

Galimas trikdis: tyrimų stoka.

*Pagrindiniai sistemos keitikliai-jutikliai.* Tiesioginiais ir netiesioginiais matavimais tikrinami objekto išėjimo parametrai. Tikrinimui siūloma: farmacinių medžiagų srautų analizė Lietuvos lygiu (kg/m.) ir kokybinė farmacinių medžiagų nuotekose analizė (ng/l).

Valdymo sistema pateikta 3.18 paveiksle.



Tikslas:  $X_{in} \rightarrow 0 X_{fi}$

### 3.18 pav. Nuotekų, kuriose yra farmacinių medžiagų, aplinkos valdymo sistema

Taigi Lietuvos nuotekų valymo įrenginiuose nuotekoms valyti naudojami mechaniniai ir biologiniai valymo procesai, daugiausia – aktyviojo dumblo technologija. Nuotekos yra gana gerai išvalytos ir dažnai atitinka norminius reikalavimus. Tačiau yra labai mažai informacijos ir atlikta labai mažai tyrimų, kaip iš nuotekų galima būtų pašalinti farmacinės medžiagas ir sumažinti taršą jomis. Siūloma diegti ketvirtojo etapo valymo technologiją, papildant esamas sistemas ozonavimo arba aktyvios anglies technologijomis [118,150]. Modernizavus nuotekų valymo įrenginius, teoriškai tiesioginė teršalų apkrova paviršiniams vandenims iš nuotekų valymo įrenginių turėtų iš karto sumažėti maksimaliai (~90 %). Vertinant Lietuvos lygmeniu pagal gautus MSA rezultatus, tarša į aplinką tirtomis farmacinėmis medžiagomis turėtų sumažėti 51 % diklofenaku bei apie 71 % bendrai makrolidų grupės antibiotikais. Be to, kuriamos naujos pažangios nuotekų valymo technologijos, tokios kaip elektrocheminis valymas ir fermentų, fentono, grybelių, koaguliacijos ar flokuliacijos naudojimas. Taip pat gali būti taikomos kitos pažangios oksidacijos technologijos. Siekiant geresnio valymo efektyvumo, galima būtų naudoti kombinuotą ozonavimo ir filtracijos sistemą.



## IŠVADOS

1. Atlikus medžiagų srautų analizės taikymo farmacinių medžiagų tyrimams aplinkoje analizę nustatyta, kad *MSA* padeda nuosekliai nustatyti teršalų likučius bei potencialius taršos šaltinius farmacinėmis medžiagomis vandens aplinkoje. Taip pat nustatyta, kad medžiagų srautų analizė gali būti taikoma dideliu mastu (t. y. regionų, miestų, valstybės, upių baseinų rajonams ir pan.), yra tinkama cheminių medžiagų aplinkoje išlikimui ir paplitimui modeliuoti. Nustatyta, kad nebuvo atlikta tyrimų, nagrinėjančių farmacinių medžiagų poveikį aplinkai, vertinant visą farmacinių medžiagų gyvavimo ciklą nuo gamybos iki jų patekimo į aplinką dėl antropogeninės veiklos visos šalies mastu.
2. Atlikus tiriamųjų farmacinių medžiagų suvartojimo analizę nustatyta, kad nuo 2009 iki 2021 metų bendras vaistų poreikis Lietuvoje išaugo 56 %. Buvo nustatyta, kad diklofenako suvartojimas nuo 2009 iki 2021 metų buvo labai panašus, siekė apie 20,5 DDD/1000 Lietuvos gyventojų/per dieną. 2017–2021 metais suvartojimo vidurkis per metus buvo 2060 kg. O estradiolio suvartojimas stipriai augo ir nuo 2009 metų iki 2021 metų kito 337 %. Makrolidų grupės antibiotikų suvartojimo tendencijų tyrimu buvo nustatyta, kad bendra antibiotikų suvartojimo tendencija 2017–2021 metais buvo kintanti, apžvelgiant bendrai – mažėjanti.
3. Atlikus diklofenako srautų Lietuvoje analizę nustatyta, kad į atliekų sąvartynus patenka 11,7 %, sutvarkyta kaip pavojingos atliekos 3,2 %, žmogaus organizme metabolizuojasi 28,8 %, o į nuotekas patenka 56,3 % viso Lietuvoje parduoto DCF. Į nuotekų valymo įrenginius su nuotekomis patenka 51 % viso po vartojimo šalinamo DCF. Atlikus pasirinktų makrolidų grupės medžiagų srautų Lietuvoje analizę buvo nustatyta, kad 96,3 % visų generuojamų teršalų į aplinką patenka per namų ūkius. Nustatyta, kad 71 % visų išleidžiamų teršalų į aplinką patenka per nuotekų valymo įrenginius. Tai pat nustatyta, kad vis dar didelė dalis veikliųjų vaistinių preparatų medžiagų patenka į aplinką kartu su nevalytomis nuotekomis iš miesto nuotekų valymo įrenginių. Remiantis medžiagų srautų analize, su nevalytomis nuotekomis į aplinką patenka 18,7 % viso vertinto makrolidų grupės antibiotikų kiekio.
4. Diklofenako bei estradiolių rizikos vertinimo metu buvo nustatyta, kad apskaičiuota prognozuojama DCF ir EE2 koncentracija paviršiniuose vandenyse yra nepriimtina aplinkai ( $RQ > 1$ ). Taip pat nustatyta, kad *PEC/PNEC* ( $RQ$ ) bei *MEC/PNEC* rezultatai yra palyginami tarpusavyje, kad išmatuotos DCF koncentracijos valybose nuotekose tiek Kauno, tiek Marijampolės nuotekų valyklose taip pat yra potencialiai keliančios riziką aplinkai ( $MEC/PNEC > 10$ ).

Makrolidų grupės antibiotikų azitromicino, klaritromicino ir eritromicino rizikos vertinimas parodė, kad numatomos koncentracijos nuotekose pagal šių vaistų suvartojimo lygį 2021 metais taip pat gali kelti pavojų vandens aplinkai. Klaritromicino  $RQ > 10$  ištekančiose nuotekose, bei  $RQ > 1$  paviršiniuose vandenyse, kas rodo potencialų antibiotiko poveikį aplinkai. Makrolidų grupės antibiotikų *MEC* valybose nuotekose palyginimas su *PNEC* parodė, kad visi trys antibiotikai kelia potencialų pavojų vandens aplinkai, nes koeficientas beveik visais atvejais viršija 1. Visų tirtų farmacinių medžiagų atvejais ypač reikšmingas poveikis gamtinei aplinkai gali būti keliamas vietose, kur yra išleidžiamos valytos nuotekos.

5. Atlikus tiriamųjų farmacinių medžiagų tyrimus pasiūlyta uždaroji trikdžių kompensavimo aplinkos valdymo sistema koncentracijoms nuotekose valdyti su integruotomis rekomendacijomis. Sukurtoje vadybos sistemoje pateikiamos rekomendacijos yra susijusios su technologijų modernizavimu, analizių ir tyrimų atnaujinimu, teisės aktų tobulinimu ir projektų finansavimu, naujų vaistų kūrimu ir vartotojų informuotumo didinimu. Įgyvendinus ir kontroliuojant siūlomas technologines valdymo priemones tarša farmacinėmis medžiagomis į paviršinius vandenis iki 2025 metų azitrocino, eritrocino ir klaritrocino atvejais turėtų sumažėti ~71 %, diklofenako ~51 %.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO SPRENDIMAS (ES) 2015/495 2015 m. kovo 20 d. kuriuo sudaromas medžiagų, stebėtinų Sąjungos mastu vykdančią vandens politiką pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2008/105/EB, sąrašas, Nr. C(2015) 1756)
2. Hu, Y., Yan, X., Shen, Y., Di, M., Wang. Antibiotics in surface water and sediments from Hanjiang River, Central China: Occurrence, behavior, and risk assessment, *Ecotoxicol Environ Saf*, **2018**, 157:150-158. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.03.083;
3. Gelband, H., Miller-Petrie, M., Pant, S., Gandra, S., Levinson, J., Barter, D., et al. 2015. *The State of the World's Antibiotics*. Washington, DC: Centre for Disease Dynamics, Economics & Policy, <https://hdl.handle.net/10520/EJC180082>;
4. Ben, Y., Fu, C., Hu, M., Liu, L., Wong, M.H., Zheng, C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review, *Environ Res*, **2019**, 169:483-493. doi: 10.1016/j.envres.2018.11.040;
5. Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., Larsson, D.G.J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, **2018**, 42:68-80. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>;
6. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of The Regions Pharmaceutical Strategy For Europe, COM/2020/761, Final, online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52020DC0761>;
7. Chen, Y., Cui, K., Huang, Q., Guo, Z., Huang, Y., Yu, K., He, Y. Comprehensive insights into the occurrence, distribution, risk assessment and indicator screening of antibiotics in a large drinking reservoir system, *Sci Total Environ*, **2020**, 716:137060. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.137060;
8. Baranauskaitė, I. and Dvarionienė, J. Presence and Detection of Pharmaceutical Substances (Diclofenac, 17-beta-estradiol, 17-alfa-etilinėstradiol) in the Environment. Future Challenges for Lithuania. *Environmental Research, Engineering and Management*, **2014**, 68(2):27-43. <https://doi.org/10.5755/j01.erem.68.2.7378>;
9. Wang, J., Zhuan, R. Degradation of antibiotics by advanced oxidation processes: An overview, *Sci. Total Environ.*, **2020**, vol. 701, p. 135023, doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.135023;
10. Baranauskaitė, I. and Dvarionienė, J. (2014a), Presence and Detection of Pharmaceutical Substances (Diclofenac, 17-beta-estradiol, 17-alfa-etilinėstradiol) in the Environment. Future Challenges for Lithuania, *Environmental Research, Engineering and Management*, 2014. No. 2(68), P. 27-43;
11. Lasinskas, M. (2008). Magistro baigiamasis darbas. Analgetikų suvartojimas Lietuvoje 2005 - 2007 metais, Sofdent publications, Lithuania;
12. Valstybinė vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) vaistų suvartojimo duomenų bazė. Vaistų suvartojimo 2021 m. ataskaita. Internetė: <https://www.vvkt.lt/index.php?699814992>;
13. Huang, C., Vause, J., Ma, H.W. and Yu, C.P. (2012), Using material/substance flow analysis to support sustainable development assessment: a literature review and outlook. *Resour Conserv Recycl*, 68, 104–16;
14. Montangero, A., Viet, Anh N., Lüthi, Ch., Schertenleib, R. and Belevi, H. (2006). Building the Concept of Material Flow Analysis into the Household Centred

- Environmental Sanitation Planning Approach, Proceedings of the Conference on Renewed Efforts to Plan for Sustainable Development. European Academy for the Urban Environment and Technical University Berlin, Germany;
15. Sellman S. (2000), *Hormone Heresy : What Women Must Know About Their Hormones*, monografija, ISBN 0-958-72520-9;
  16. Wilks J. (1997), *A Consumer's Guide to the Pill and Other Drugs Mass Market Paperback* – October 1;
  17. Kidd K. A., Blanchfield P. J., Mills K. H., Palace V.P., Evans R. E., Lazorchak J.M., Flick R.W. (2007); Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen; % *Natl. Acad. Sci. USA*, 104, pp. 8897–8901;
  18. European Medicines Agency (EMA). Su saugumu susijusios rekomendacijos dėl diklofenako. EMA/592685/2013;
  19. Valevičius V. (2013), Siūlo atsisakyti diklofenako, straipsnis VLmedicina.lt, Internetė: <http://www.vlmedicina.lt/2013/02/siulo-atsisakyti-diklofenako/>;
  20. Oaks J. L., Gilbert M., Virani M. Z., Watson R. T., Meteyer C. U., Rideout B. A., Shivaprasad H. L., Ahmed S., Chaudhry M. J. I., Arshad M., Mahmood S., Ali A. ir Khan A. A. (2004), Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan, *Nature* , Nr. 427, psl. 630-633;
  21. Doerr-MacEwen A. N. (2007), *The Management of Human Pharmaceuticals in the Environment*, University of Waterloo, PhD thesis, Waterloo, Ontario, Canada, 2007;
  22. Naidoo V., Wolter K., Cuthbert R., Duncan N. (2009). Veterinary diclofenac threatens Africa's endangered vulture species, *Regul Toxicol Pharmacol*, 53(3):205-8, doi: 10.1016/j.yrtph.2009.01.010;
  23. Peters A., Crane M., Merrington G., Ryan J. (2022). Environmental quality standards for diclofenac derived under the European water framework directive: 2. Avian secondary poisoning. *Environ Sci Eur*, **34**, 28. <https://doi.org/10.1186/s12302-022-00601-7>;
  24. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. (2011) Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolids (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline), *Med Clin N Am*, 95, 761–791, doi:10.1016/j.mcna.2011.03.012;
  25. Plant J.A., Voulvoulis N., Ragnarsdottir K.V. (2012), Teršalai, Žmogaus sveikata ir Aplinka (En.: Pollutants, Human Health and the Environment – A Risk Based Approach), Chapter 8 - pharmaceutical substances and personal care products, p. 207, ISBN 978-0-470-74261-7;
  26. Oficialus Europos komisijos pranešimas spaudai: Sveikatos sąjunga. HERA pateikė 3 didžiausių grėsmių sveikatai sąrašą, kad joms būtų galima pasirėngti. Interete: [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/lt/IP\\_22\\_4474](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/lt/IP_22_4474);
  27. ES veiksmų planas „Siekiant nulinės oro, vandens ir dirvožemio taršos“, Briuselis, 2021 05 12, COM(2021) 400. Internetė: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX:52021DC0400>;
  28. Jiping L., Wei L., Kai L., Yanhui G., Chun D., Jiangang H., Pingping L. (2022) Global review of macrolide antibiotics in the aquatic environment: Sources, occurrence, fate, ecotoxicity, and risk assessment, *J Hazard Mater*, 2022 Oct 5;439:129628. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.129628;
  29. Li Y. and J. Zhang, “The effect of acute erythromycin exposure on the swimming ability of Zebrafish (*Danio rerio*) and medaka (*oryzias latipes*),” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 17, no. 10, 2020;

30. Hoeger B., Kollner B., Dietrich D. R., Hitzfeld B. (2005), Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*); *Aquat Toxicol*, Nr. 75, psl. 53–64;
31. Carlsson C., Johansson A. K., Alvan G., Bergman K., Kuhler T. (2006), Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients, *Science of Total Environment*, Nr. 364, psl. 67–87;
32. Lyssimachou A., Arukwe A. (2007), Alteration of brain and interrenal StAR protein, P450<sub>scc</sub>, and Cyp11b mRNA levels in Atlantic salmon after nominal waterborne exposure to the synthetic pharmaceutical estrogen ethynylestradiol, *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, Nr. 70, psl. 606–613;
33. Baumann M., Weiss K., Maletzki D., Schüssler W., Schudoma D., Kopf W., Kühnen U. (2015) Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites, *Chemosphere*, Vol120, 192-198. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.05.089>;
34. KOMISIJOS KOMUNIKATAS. Europos Sąjungos strateginis požiūris į vaistus aplinkoje, Briuselis, 2019 03 11, COM(2019) 128. Internetete: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX:52019DC0128>;
35. ES vaistų strategija. KOMISIJOS KOMUNIKATAS Briuselis, 2020 11 25 COM(2020) 761. Internetete: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX:52020DC0761>;
36. KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO SPRENDIMAS (ES) 2015/495, 2015 m. kovo 20 d. kuriuo sudaromas medžiagų, stebėtinų Sąjungos mastu vykdančią vandens politiką pagal Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2008/105/EB, sąrašas, dokumentu Nr. C(2015) 1756;
37. KOMISIJOS REGLAMENTAS (ES) Nr. 37/2010, 2009 m. gruodžio 22 d. dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, jų klasifikacijos ir didžiausios leidžiamosios koncentracijos gyvūniniuose maisto produktuose. Internetete: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A32010R0037>;
38. Al Granberg. The Flow of Pharmaceuticals. Water science School. Internetete: Pharmaceuticals move throughout the aquatic environment. | U.S. Geological Survey ([usgs.gov](http://usgs.gov));
39. Belfroid A. C., Van der Horst A., Vethaak A. D. ir kt. (2009), Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronids in surface water and waste water in the Netherlands. *Science of the Total Environment*, 225:101-108;
40. Cui C.W., Ji S.L., Ren H.Y. (2006), Determination of steroid estrogens in wastewater treatment plant of a contraceptives producing factory, *Environmental monitoring and assessment*, Nr. 121 (1-3), psl. 409-419;
41. Jelic A., Meritxell G., Antoni G., Raquel Cespedes-Sa'ñchez, Francesc V., Mira P., Damia B. (2011), Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment, *Water research*, Nr. 45, psl. 1165-1176;
42. Gao L., Shi Y., Li W., Niu H., Liu J., Cai Y. (2012), Occurrence of Antibiotics in Eight Sewage Treatment Plants in Beijing, China, *Chemosphere*, Nr. 86, psl. 665–671;
43. Baranauskaite-Fedorova, I., Dvarioniene, J., Nikiforov, V.A. Management of pharmaceutical substances in the environment: Lithuanian case study, *Water Sci Technol*, 2016, 74(6):1255–1265. <https://doi.org/10.2166/wst.2016.289>;

44. Vethaak A.D., Lahr J., Schrap S.M., Belfroid A.C., Rijs G.B.J., Gerritsen A., de Boer J., Bulder A.S., Grinwis G.C.M., Kuiper R.V., Legler J., Murk T.A.J., Peijnenburg W., Verhaar H.J.M., de Voogt P. (2005) An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of The Netherlands, *Chemosphere*, 59(4):511-24. doi: 10.1016/j.chemosphere.2004.12.053;
45. Martín J., Camacho-Muñoz D., Santos J.L., Aparicio I., Alonso E. (2012), Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal, *J. Hazard. Mater.*, Nr. 40(4), psl. 239-240;
46. Stülten D., Zühlke S., Lamshöft M., Spiteller M. (2008) Occurrence of diclofenac and selected metabolites in sewage effluents, *Science of The Total Environment*, 405, 1–3, p. 310-316;
47. Bhagyashree Tiwari, Yassine Ouarda, Patrick Drogui, Rajeshwar D. Tyagi, Marc Antoine Vaudreuil, Sébastien Sauvé, Gerardo Buelna Rino Dubé (2021) Fate of Pharmaceuticals in a Submerged Membrane Bioreactor Treating Hospital Wastewater, *Front. Water, Sec. Water and Human Systems*, <https://doi.org/10.3389/frwa.2021.730479>;
48. Swartz C.H., Reddy S., Benotti M.J., Yin H., Barber L.B., Brownawell B.J., Rudel R.A. (2006) Steroid estrogens, nonylphenol ethoxylate metabolites, and other wastewater contaminants in groundwater affected by a residential septic system on Cape Cod, MA, *Environ Sci Technol*, 40(16):4894-902. doi: 10.1021/es052595;
49. Pan M., Yau P.C. (2021) Fate of Macrolide Antibiotics with Different Wastewater Treatment Technologies, *Water Air Soil Pollut*, 232(3): 103, doi: 10.1007/s11270-021-05053-y;
50. Prachi Kulkarni, Nathan D. Olson, Greg A. Raspanti, Rachel E. Rosenberg Goldstein, Shawn G. Gibbs, Amir Sapkota, Amy R. Sapkota (2017), Antibiotic Concentrations Decrease during Wastewater Treatment but Persist at Low Levels in Reclaimed Water, *Int J Environ Res Public Health*, 14(6): 668. doi:10.3390/ijerph14060668;
51. Moles S., Gozzo S., Ormad M.P., Mosteo R., Gómez J., Laborda F., Szpunar J. (2022) Long-Term Study of Antibiotic Presence in Ebro River Basin (Spain): Identification of the Emission Sources, *Water*, 14(7), 1033; <https://doi.org/10.3390/w14071033>;
52. Senta I., Kostanjevecki P., Krizman-Matasic I., Terzic S., Ahel M. (2019) Occurrence and Behavior of Macrolide Antibiotics in Municipal Wastewater Treatment: Possible Importance of Metabolites, Synthesis Byproducts, and Transformation Products, *Environ. Sci. Technol.*, 53, 7463–7472, DOI: 10.1021/acs.est.9b01420;
53. Zhou H., Zhang Q., Ma L., Tu B., Li H., Zhou Y. (2013), Removal of Clofibric Acid and Diclofenac During Anaerobic Digestion of Sewage Sludge, *Environment Protection Engineering*; Nr. 4 (39), DOI: 10.5277/epe130406;
54. Andersen H., Siegrist H., Sørensen B.H., Ternes T.A. (2003) Fate of Estrogens in a Municipal Sewage Treatment Plant, *Environ. Sci. Technol.* 2003, 37, 18, 4021–4026, <https://doi.org/10.1021/es026192a>;
55. Ajibola, A. S., Tisler, S., & Zwiener, C. (2020). Simultaneous determination of multiclass antibiotics in sewage sludge based on QuEChERS extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Methods*, 12, 576–586. <https://doi.org/10.1039/c9ay02188d>;
56. Chen F., Ying G. G., Kong L. X., Wang L., Zhao J. L., Zhou L. J., Zhang L. J. (2011), Distribution and accumulation of endocrine-disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China, *Environ. Pollut.*, Nr. 159, psl. 1490–1498;

57. Labadie P, Hill EM. (2007) Analysis of estrogens in river sediments by liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry, Comparison of tandem mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2007;1141(2):174–81.10.1016/j.chroma.2006.12.045;
58. Zhang X, Li Q, Li G, Wang Z, Yan C. (2009) Levels of estrogenic compounds in Xiamen Bay sediment, China. *Mar Pollut Bull* 2009;58(8):1210–6.10.1016/j.marpolbul.2009.03.011;
59. Lv Y.Z., Luo X.J., Zhao J.L., Wang S.Q., Mai B.X. (2021), Occurrence and distribution of antibiotics in sediments from black-odor ditches in urban areas from China, *Science of The Total Environment*, 787, p. 147554;
60. Isobe T., Serizawa S., Horiguchi T., Shibata Y., Managaki S., Takada H., Morita M., Shiraishi H. (2006). Horizontal distribution of steroid estrogens in surface sediments in Tokyo Bay, *Environmental Pollution*, 144, 632–638;
61. Travis A. Hanselman, Donald A. Graetz, Ann C. Wilkie (2003) Manure-Borne Estrogens as Potential Environmental Contaminants: A Review, *Environ. Sci. Technol.*, 37, 24, 5471–5478, DOI: 10.1021/es034410+;
62. Pal A., Gin K.Y., Lin A.Y., Reinhard M. (2010), Impacts of Emerging Organic Contaminants on Freshwater Resources: Review of Recent Occurrences, Sources, Fate And Effects, *Science of Total Environment*, Nr. 408, psl. 6062–6069;
63. Rodil R., Quintana J. B., Concha-Graña E., López-Mahía P., Muniategui-Lorenzo S., Prada-Rodríguez D. (2011), Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia (NW Spain), *Chemosphere*, Nr. (86) 10, psl. 1040–1049;
64. Vumazonke S., Khamanga S.M., Ngqwala N.P. (2020) Detection of Pharmaceutical Residues in Surface Waters of the Eastern Cape Province, *Int J Environ Res Public Health*, 17(11): 4067. doi: 10.3390/ijerph17114067;
65. Kolodziej E.P., Harter T., Sedlak D.L. (2004) Dairy wastewater, aquaculture, and spawning fish as sources of steroid hormones in the aquatic environment, *Environ Sci Technol*, 38(23):6377–84, doi: 10.1021/es049585d;
66. Benotti MJ, Trenholm RA, Vanderford BJ, Holady JC, Stanford BD, et al. (2009) Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ Sci Technol*;43(3):597–603.10.1021/es801845a;
67. Huerta-Fontela M., Galceran M. T., Ventura F. (2011), Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment, *Water Research*, Nr. 45(3), Issue 3, psl. 1432–1442;
68. Boleda M.R., Alechaga E., Moyano E., Galceran M.T., Ventura F. (2014) Survey of the occurrence of pharmaceuticals in Spanish finished drinking waters *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 21(18), p. 10917-10939;
69. Fritsche S., Steinhart H. (1999): Occurrence of hormonally active compounds in food: A review. *Eur. Food Res. Technol.*, 209, 153–179;
70. Valstybinė maisto ir veterinarijos tarnyba (VMVT). 2013 m. Valstybinė Gyvūninio Maisto Kontrolė. Internetinė prieiga: [http://vmvt.lt/uploads/file/Veiklos%20ataskaitos/Gyvuninio%20maisto%20kontrolė\\_2013m.pdf](http://vmvt.lt/uploads/file/Veiklos%20ataskaitos/Gyvuninio%20maisto%20kontrolė_2013m.pdf);
71. Chabilan A., Landwehr N., Horn H., Ewa Borowska E. (2022) Impact of log(Kow) Value on the Extraction of Antibiotics from River Sediments with Pressurized Liquid Extraction, *Water*, 14, 2534. [https:// doi.org/10.3390/w14162534](https://doi.org/10.3390/w14162534),
72. Mompelat S., Le Bot B., Thomas O. (2009), Occurrence And Fate Of Pharmaceutical Products And By-Products, From Resource To Drinking Water, *Environ. Int.*, Nr. 35, psl. 803–814;

73. Li W.C. (2014), Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil, *Environmental Pollution*, Volume 187, April 2014, Pages 193–201;
74. Pharmaceuticals in wastewaters – levels, impacts and reduction. MEDWwater project. Project LLI-527, Newsletter, 2021;
75. Pharmaceuticals in wastewaters – levels, impacts and reduction. MEDWwater project. Newsletter, 2022, March. [https://www.kurzemesregions.lv/wp-content/uploads/2022/03/MEDWwater\\_Newsletter\\_No2.pdf](https://www.kurzemesregions.lv/wp-content/uploads/2022/03/MEDWwater_Newsletter_No2.pdf);
76. Reikalavimų (Kriterijų) iš Biologiškai Skaidžių Atliekų Pagamintiems Produktams Rengimas. Ataskaita. 2016. LAMMC Agrocheminių tyrimų laboratorija, UAB „EcoIri Solution“, Kaunas;
77. Pavojingų Medžiagų Inventorizacijos ir Monitoringo Programos Optimizavimas. Ataskaita. 2016. Internetete: <https://Old.Gamta.Lt/Files/Ataskaita%20final%20su%20priemonemis.Pdf>;
78. Langas, V., Garnaga-Budrė, G., Björklund, E. et al. Determination of the Regional Pharmaceutical Burden in 15 Selected WWTPs and Associated Water Bodies using Chemical Analysis. Status in four coastal regions of the South Baltic Sea Germany, Lithuania, Poland and Swede. Project MORPHEUS 2017 – 2019;
79. McItyre N.R., Daktaro disertacija, Analysis of uncertainty in river water quality modelling, Londono Universitetas, 2004;
80. Lienert J., Bürki T., B. I. Escher B.I. (2007) Reducing Micropollutants with Source Control: Substance Flow Analysis of 212 Pharmaceuticals in Faeces and Urine, *Water Science & Technology*, 56(5):87-96, DOI:10.2166/wst.2007.560;
81. Chèvre, N., Coutu, S., Margot, J., Wynn, H. K., Bader, H.-P., Scheidegger, R. ir Rossi, L. (2013), Substance flow analysis as a tool for mitigating the impact of pharmaceuticals on the aquatic system. *Water Res.*, 47(9), 2995-3005;
82. Donald B., Disertacija. The Occurrence, Fate, Environmental Impact, and Management Implications of Pharmaceutical and Personal Care Products in Wastewater and the Environment; University of Wisconsin Milwaukee, 2014;
83. Cook S.M., Disertacija. Sustainable Wastewater Management: Modeling and Decision Strategies for Unused Medications and Wastewater Solid, Mičigano Universitetas, 2014;
84. Jagiello K., Mostrag-Szlichtyng A., Gajewicz A., Kawai T., Imaizumi Y., Yamamoto H., Tatarazako N., Mizukawa K., Aoki Y., Suzuki N., Watanabe H., Puzyn T., (2015) Towards modelling of the environmental fate of pharmaceuticals using the QSPR-MM scheme, *Environmental Modelling & Software*, 72, p. 147-154, <https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2015.06.013>;
85. Tettenborn F.; Hillenbrand T. (2015). The potential of SFA for deriving measures for the reduction of micropollutant-emissions. Deriving measures to reduce micropollutant emissions into the aquatic environment - potential of SFA. Tarptautinėje konferencijoje: Micropol & Ecohazard Conference 9/2015, Singapūras;
86. Fuchs S. ir Toshovski S. Modelling of micro pollutant emissions to water and evaluation of reduction measures. Novatech 2016 - 9ème Conférence internationale sur les techniques et stratégies pour la gestion durable de l'Eau dans la Ville / 9th International Conference on planning and technologies for sustainable management of Water in the City, Jun 2016, Lyon, France. fhal-03322089;
87. European Commission (2012): Technical guidance on the preparation of an inventory of emissions, discharges and losses of priority and priority hazardous substances. Brussels: European Commission (Common implementation strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC));



88. European Environmental Agency Technical report, Feasibility assessment of using the substance flow analysis methodology for chemicals information at macro level, ISBN 978-92-9167-915-7, ISSN 1725-2237, Danija, Kopenhaga, 2007;
89. Bader, H.P., Scheidegger, R. MMFA (Mathematical Material Flow Analysis) Framework. Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology (Eawag), 2017, p 1-56, [https://www.dora.lib4ri.ch/eawag/islandora/object/eawag%3A22071/datastream/PDF/Bader-2017-MMFA\\_%28mathematical\\_material\\_flow\\_analysis%29\\_framework-%28published\\_version%29.pdf](https://www.dora.lib4ri.ch/eawag/islandora/object/eawag%3A22071/datastream/PDF/Bader-2017-MMFA_%28mathematical_material_flow_analysis%29_framework-%28published_version%29.pdf);
90. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2021, ATC classification index with DDDs, Oslo, Norway. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/);
91. The electronic medicines compendium (EMC), 2022. Data of medicines available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/>;
92. Liu Z., Kanjo Y., Mizutani S. (2009), Urinary excretion rates of natural estrogens and androgens from humans, and their occurrence and fate in the environment: A review, *Science of The Total Environment*, Nr. 407 (18), psl. 4975–4985;
93. Johnson A. C., Williams R. J. (2004), A Model To Estimate Influent and Effluent Concentrations of Estradiol, Estrone, and Ethinylestradiol at Sewage Treatment Works, *Environment of Science Technology*, Nr. 38, psl. 3649-3658;
94. Nikoforov V. A. (2014), Mėginių paruošimo metodika hormonų ir diklofenako analizei iš nuotekų (Ru: Пробоподготовка проб сточной воды для анализа на содержание гормонов и диклофенака), *Chemijos fakultetas, Leningrado valstybinis universitetas*;
95. European Medicines Agency (EMA). Guidance for RA, 2006, no. June, p 1–12, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf);
96. Karlsson C. (2008), Risk assessment of compounds that could impair the aquatic environment; Support for the Swedish Environmental Protection Agency in their work to propose new priority substances within the water Framework Directive; Uppsala University;
97. Aysto, L., Siimes, K., Junttila, V., Joukola, M., Liukko, N. Emissions and environmental levels of pharmaceuticals – Upscaling to the Baltic Sea Region. 2020, Project CWPharma activity 2.3 report, <http://hdl.handle.net/10138/321722>;
98. Cardini, A., Pellegrino, E., Ercoli, L. Predicted and Measured Concentration of Pharmaceuticals in Surface Water of Areas with Increasing Anthropogenic Pressure: A Case Study in the Coastal Area of Central Italy, *Water*, **2021**, *13*(20), 2807, <https://doi.org/10.3390/w13202807>;
99. Karlsson, C. Risk assessment of compounds that could impair the aquatic environment. Report, 2013, no. 131, p 1–56; chrome-extension://efaidnbmninnipocajpgclcfndmkaj/[https://www.ibg.uu.se/digitalAssets/176/c\\_176850-l\\_3-k\\_karlsson-camilla-report.pdf](https://www.ibg.uu.se/digitalAssets/176/c_176850-l_3-k_karlsson-camilla-report.pdf);
100. Loos R., JRC Scientific and policy report, Analytical methods relevant to the European Commission's 2012 proposal on Priority Substances under the Water Framework Directive, European Commission, 2012, ISBN 978-92-79-26642-3; ISSN 1831-9424;
101. RSN 1991. LR Statybos ir Urbanistikos ministerija ir LR Aplinkos Apsaugos departamentas, "Vandens vartojimo normos RSN 26-90" nr. 79, 1991 // RSN 1991. Ministry of Construction and Urban Development of the Republic of Lithuania and

- Department of Environmental Protection of the Republic of Lithuania, "Water consumption norms RSN 26-90" no. 79, 1991;
102. Bolster C. H., Jones S. H., Bromley J. M. (2003), Evaluation of Effects of Wastewater Treatment Discharge on Estuarine Water Quality, Department of Natural Resources and Jackson Estuarine Laboratory/Center for Marine Biology, University of New Hampshire, Durham, New Hampshire 03824;
  103. Keller V., Whelan M. J., Rees H. G. (2006), A global assessment of chemical effluent dilution capacities from a macro-scale hydrological model. In: *Climate variability and change: hydrological impacts. Proceedings of the fifth FRIEND World Conference, Havana, Cuba, November 2006*. International Association of Hydrological Sciences;
  104. Staniškis, J., Stasiškiene, Ž., Kliopova, I., Varžinskas, V. Darniosios inovacijos Lietuvos pramonėje: kūrimas ir diegimas // Sustainable Innovations in Lithuania Industry: Development and Implementation. Technologija, 2010, Kaunas;
  105. Stankovičienė D. ir Bružienė E. Magistro Baigiamasis Darbas. NERECEPTINIŲ VAISTŲ NUO SKAUSMO VARTOJIMO TENDENCIJOS LIETUVOJE. 2017, Vilniaus Universitetas, Medicinos Fakultetas, Patologijos, Teismo Medicinos Ir Farmakologijos Katedra;
  106. Vaistų suvartojimo 2012 metų ataskaita. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Internetinė prieiga: <http://www.vvkt.lt/>.
  107. Monnet, D.L., Harbarth, S. (2020). Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance?. *Eurosurveillance*. 12;25(45):2001886. Internete: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886>;
  108. Tomczyk, S., Taylor, A., Brown, A., de Kraker, M.E., El-Saed A., Alshamrani M., ir kt. (2021). Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: a global survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 76(11):3045–3058. doi:10.1093/jac/dkab300;
  109. Langford, B.J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J.R., Westwood, D., Daneman, N., ir kt. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 27(4):520-531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018;
  110. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region A status report International Initiative on Water Quality-IIWQ, HELCOM, 2017, no. 149, <https://helcom.fi/media/publications/BSEP149.pdf>;
  111. Baltic Marine Environment Protection Commission. Implementation of the Baltic Sea Action Plan 2018, HELCOM, 2018, p 1-91, <https://helcom.fi/wp-content/uploads/2019/06/Implementation-of-the-BSAP-2018.pdf>;
  112. Längin, A., Alexy, R., König, A., Kümmerer, K. (2009). Deactivation and transformation products in biodegradability testing of  $\beta$ -lactams amoxicillin and piperacillin, *Chemosphere*, Nr. 75, psl. 347-354;
  113. Kruopienė, J., Dvarionienė, J. (2007), Farmacinių medžiagų patekimo į Lietuvos gamtinę aplinką keliai, *Environmental Research, Engineering & Management*, Nr. 3(41), p 33-39;
  114. Latožienė, R., Patašienė, D. Master degree thesis. Farmacinių atliekų susidarymas ir tvarkymas visuomenės vaistinėje // The accumulation and management of pharmaceutical waste in the community pharmacy., Vilnius University, 2017, p 1-67;
  115. Aydın, S, Aydın, M.E., Ulvi, A., Kilic, H. Antibiotics in hospital effluents: occurrence, contribution to urban wastewater, removal in a wastewater treatment

- plant, and environmental risk assessment. *Environ Sci Pollut Res Int*, **2019**, 26(1):544–558. doi: 10.1007/s11356-018-3563-0;
116. Mehtonen, J., Aysto, L., Junttila, V., Perkola, N., Lehtinen, T., Bregendahl, J., Leisk, Ü., Kõrgmaa, V., Aarma, P., Schütz, J., Stapf, M., Kublina, A., Karkovska, I., Szumska, M., Bogusz, A., Kalinowski, R., Spjuth, S., Nyhlén, K., Jakobsson, T., Suzdalev, S., Kaskelainen, E. Good practices for take back and disposal of unused pharmaceuticals in the Baltic Sea region. Clear Waters from Pharmaceuticals (CWPharma) Activity 4.1 Report. 2020, Reports of the Finnish Environment Institute 34/2020. 103 p. <http://hdl.handle.net/10138/319009>;
  117. Laurinkevičius, A., Pacevičiūtė, T., Pupeikytė-Usačiova, R., Aliulis, A., Musteikis, T., Blinkevičiūtė, D., Perlė, B. State control audit report, Vandens Tiekimas ir Nuotekų Tvarkymas/ Water supply and sewage treatment. 2020, November 19, No. VAE-12;
  118. Luczkiewicz, A., Fudala-Ksiazek, S., Jankowska, K.; Szopinska, M. Overview of advanced technologies in wastewater treatment for removal of pharmaceuticals and other micropollutants. Project MORPHEUS 2017 – 2019, Gdansk University of Technology, Poland, [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgglefindmkaj/https://eucc-d-inline.databases.eucc-d.de/files/documents/00001221\\_morpheus\\_deliverable\\_5.2.pdf](https://eucc-d-inline.databases.eucc-d.de/files/documents/00001221_morpheus_deliverable_5.2.pdf);
  119. Jessick, A.M. Dissertation. Detection, fate, and bioavailability of erythromycin in environmental matrices., Iowa State University, 2010, p 1-99;
  120. Min, P., Pui, C.Y. Fate of Macrolide Antibiotics with Different Wastewater Treatment Technologies. *Water Air Soil Pollut*, **2021**, 232(3): 103. doi: 10.1007/s11270-021-05053-y;
  121. Rodriguez-Mozaz, S., Vaz-Moreira, I., Varela, S., Giustina, D., Llorca, M., Barceló, D., Schubert, S., Berendonk, T.U., Michael-Kordatou, I., Fatta-Kassinos, D., Martinez, J.L., Elpers, C., Henriques, I., Jaeger, T., Schwartz, T., Paulshus, E., O'Sullivan, K., Pärnänen, K.M.M., Virta, M., Manaia, C.M. Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment. *Environmental International*, **2020**, 140:10573. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105733>;
  122. Wang, K., Zhuang, T., Su, Z., Chi, M., Wang, H. Antibiotic residues in wastewaters from sewage treatment plants and pharmaceutical industries: Occurrence, removal and environmental impacts. *Science of The Total Environment*, **2021**, 788:147811. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147811>;
  123. Pruden, A., Larsson, D.G.J., Amézquita, A., Collignon, P., Brandt, K.K., Graham, D.W., Lazorchak, J.M., Suzuki, S., Silley, P., Snape, J.R., Topp, E., Zhang, T., Zhu, Y.G. Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment, *Environ Health Perspect*, **2013**, 121(8): 878–885. doi: 10.1289/ehp.1206446,
  124. Kačinskaja, I., Bazienė, K., Vasarevičius, S. Kokybiniai Sąvartyno Filtrato Tyrimai ir Vertinimas. (En: Qualitative Research and Evaluation of Landfill Leachate) *Environmental Protection Engineering*, **2013**, 5(4): 356–362, doi:10.3846/mla.2013.5;
  125. Utpal, A., Bhaskar, R., Vipin, K.S., Amit, K.S., Kavindra, K.K., Pooja, T., Pradeep, K., Vijay, T., and Jesus, S. Potential Environmental and Human Health Risks Caused by Antibiotic-Resistant Bacteria (ARB), Antibiotic Resistance Genes (ARGs) and Emerging Contaminants (ECs) from Municipal Solid Waste (MSW) Landfill Antibiotics (Basel). *Antibiotics*, 2021, 10(4): 374, doi: 10.3390/antibiotics10040374;

126. Xia, Y., Qian, S., Shuguang, L., Wentao, Z., Jianguo, L., Zhenxiao, C., Gang, Y., Damia, B. Municipal solid waste landfills: An underestimated source of PPCPs in the water environment. *Environ. Sci. Technol.*, **2020**, 54, 16, 9757–9768, <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c00565>;
127. Behr, R., Stahler, D., Pistell, A. Preliminary characterization of the pharmaceutical content of municipal solid waste landfill leachate from three landfills in Maine. *Nature*, **2010**, 259, 404406;
128. Wang, Y., Tang, W., Qiao, J., Song, L., Occurrence and prevalence of antibiotic resistance in landfill leachate, *Environ Sci Pollut Res*, **2015**, 22:12525-12533, DOI:10.1007/s11356-015-4514-7;
129. Yi, X., Tran, N.H., Yin, T., He, Y., Gin, K. Removal of selected PPCPs, EDCs, and antibiotic resistance genes in landfill leachate by a full-scale constructed wetlands system. *Water Research*, **2017**, 121, 46-60, <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.05.008>;
130. He, X., Deng, M., Wang, Q., Yang, Y., Nie, X. Residues and health risk assessment of quinolones and sulfonamides in cultured fish from Pearl River Delta, China. *Aquaculture*, **2016**, 458:38–46. doi: 10.1016/j.aquaculture.2016.02.006;
131. Yamaguchi, T., Okihashi, M., Harada, K., Konishi, Y. Detection of antibiotics in chicken eggs obtained from supermarkets in Ho Chi Minh City, Vietnam, *J Environ Sci Health B*, **2017**, 52(6):430-433. doi: 10.1080/03601234.2017.1293457;
132. Yamaguchi, T., Okihashi, M., Harada, K., Konishi, Y., Uchida, K., Do, M.H.N., Bui, H.D.T., Nguyen, T.D., Nguyen, P.D., Chau, V.V., Dao, K.T.V., Nguyen, H.T.N., Kajimura, K., Kumeda, Y., Bui, C.T., Vien, M.Q., Le, NH., Hirata, K., Yamamoto, Y. Antibiotic residue monitoring results for pork, chicken, and beef samples in Vietnam in 2012-2013, *J Agric Food Chem*, **2015**, Jun 3;63(21):5141-5, doi: 10.1021/jf505254y;
133. Clara M., Strenn B., Gans O., Martinez E., Kreuzinger N., Kroiss H. (2005). Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants, *Water Research*, Nr. 39, psl. 4797–4807;
134. Ort C., Hollender J., Schaerer M., Siegrist H. (2009), Model-Based Evaluation of Reduction Strategies for Micropollutants from Wastewater Treatment Plants in Complex River Networks, *Environ. Journal of Science Technology*, Nr. 43, psl. 3214–3220;
135. Hamre H. T. (2006), Initial assessment of eleven pharmaceuticals using the EMEA guideline in Norway, TA-2216/2006, ISBN 82-7655-295-1, Oslas, Norvegija, 2006;
136. Caldwell D. J., Mastrocco F., Anderson P. D., Länge R., Sumpter J. P. (2012), Predicted-no-effect concentrations for the steroid estrogens estrone, 17 $\beta$ -estradiol, estriol, and 17 $\alpha$ -ethinylestradiol, *Environ Toxicol Chem.* 2012 Jun; Nr. 31(6); psl. 1396-406. DOI: 10.1002/etc.1825;
137. Wu F., Fang Y., Li Y., Cui X., Zhang R., Guo G., Giesy J.P. (2014), Predicted no-effect concentration and risk assessment for 17-[Beta]-estradiol in waters of china, *Reviews of environmental contamination and toxicology*, Nr. 228 (31), psl. 56, DOI:10.1007/978-3-319-01619-1\_2;
138. Warren M. P. (2008), Evolution toward Lower Doses of Postmenopausal Estrogen Therapy, *Menopause management, Primary Care for midlife health*. Internetinė prieiga: <http://www.menopausegmt.com/evolution-toward-lower-doses-of-postmenopausal-estrogen-therapy/>;

139. Mustafa, A.A. Dissertation. Environmental Risk of Pharmaceuticals in Waters: Investigation on their Occurrence and Removal in Conventional Treatment Plants. 2011, University of Ferrara, Ferrara, Italy, p 1-304;
140. Jessick, A.M. Dissertation. Detection, fate, and bioavailability of erythromycin in environmental matrices., Iowa State University, 2010, p 1-99;
141. Mortimer, M., Winchell, A., Holden, P.A. Evaluation of frameworks proposed as protective of antimicrobial resistance propagation in the environment, *Environment International*, **2020**, vol 144, 106053, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106053>;
142. Page, G.L., Gunnarsson, L., Snape, J., Tyler, C.R. Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: A critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial resistance. *Environ Int*, **2017**, Dec;109:155-169. doi: 10.1016/j.envint.2017.09.013;
143. Environmental Protection Agency (EPA). Ministry on Environment of the Republic of Lithuania. Used data base of statistical data. 2021, online: <https://gamta.lt/cms/index>;
144. Loos, R., Marinov, D., Sanseverino, I., Napierska, D. ir Lettieri, T., Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List, EUR 29173 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2018, ISBN 978-92-79-81838-7 (print), 978-92-79-81839-4 (pdf), doi:10.2760/614367 (online), 10.2760/701879 (print), JRC111198;
145. Baranauskaitė, I. and Dvarionienė, J. (2014b). Occurrence and Removal Possibilities of Diclofenac, 17-beta-Estradiol and 17-alfa-Ethinylestradiol in Wastewater of Lithuanian Urban Areas. 12<sup>th</sup> international conference Littoral 2014, Abstract book, p-101;
146. Avila C., Pedescoll A., Matamoros V., Bayona J. M., García J. (2010), Capacity of a horizontal subsurface flow constructed wetland system for the removal of emerging pollutants: An injection experiment, *Chemosphere*, Nr. 81, psl.1137–1142;
147. Reungoat J., Escher B.I., Macovab M., Keller J. (2011), Biofiltration of wastewater treatment plant effluent: Effective removal of pharmaceuticals and personal care products and reduction of toxicity, *Water research* Nr. 45, psl. 2751-2762;
148. UAB „Aconitum“, oficialus įmonės internetinis puslapis. Įgyvendintas projektas „Priešuždegiminio preparato EM 1201 poveikio palyginimas su diklofenaku“. Internetinė prieda: <http://www.aconitum.lt/ltu/index.php/27-naujienos/204-igyvendintas-projektas-priesuzdegiminio-preparato-em-1201-poveikio-palyginimas-su-diklofenaku>;
149. MORPHEUS project's reports. 2019. Available online: <https://southbaltic.eu/-/morheus-model-areas-for-removal-of-pharmaceutical-substances-in-the-south-baltic>,
150. Baresel, C., Cousins, A.P., Hörsing, M., Ek, M., Ejhed, H., Allard, A.S., Magnér, J., Westling, K., Wahlberg, C., Fortkamp, U., Söhr, S. Pharmaceutical Residues and Other Emerging Substances in the Effluent of Sewage Treatment Plants – Review on Concentrations, Quantification, Behaviour, and Removal Options. 2015, Report 2226, IVL Swedish Environmental Research Institute, Stockholm, Sweden, [https://sjostad.ivl.se/download/18.15a855cb14c38029e641382/1430315031950/B22\\_26.pdf](https://sjostad.ivl.se/download/18.15a855cb14c38029e641382/1430315031950/B22_26.pdf);
151. Zhang Y., Sven-Uwe G., Carmen Gal (2008), Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies, *Chemosphere*, No. 73 (8), p. 1151–1161.

## MOKSLINIAI STRAIPSNIAI

*Mokslinė veikla, susijusi su disertacijos tema*

*Moksliniai straipsniai:*

1. **Baranauskaite-Fedorova, Inga**; Dvarionienė, Jolanta. *Management of macrolide antibiotics (erythromycin, clarithromycin and azithromycin) in the environment: a case study of environmental pollution in Lithuania* // Water. Basel : MDPI. ISSN 2073-4441. **2023**, vol. 15, iss. 1, art. no. 10, p. 150-158. DOI: 10.3390/w15010010. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; DOAJ] [IF: 3,400; AIF: 5,450; IF/AIF: 0,623; Q2 (2022, InCites JCR SCIE)] [M.kr.: T 004];
2. **Baranauskaitė-Fedorova, Inga**; Dvarionienė, Jolanta; Nikiforov, Vladimir A. *Management of pharmaceutical substances in the environment: Lithuanian case study* // Water science and technology. London : IWA Publishing. ISSN 0273-1223. eISSN 1996-9732. **2016**, vol. 74, iss. 6, p. 1255-1265. DOI: 10.2166/wst.2016.289. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 1,197; AIF: 3,449; IF/AIF: 0,347; Q3 (2016, InCites JCR SCIE)];
3. **Baranauskaitė, Inga**; Dvarionienė, Jolanta. *Presence and detection of pharmaceutical substances (diclofenac, 17-β-estradiol, 17-α-etilnestradiol) in the environment. Future challenges for Lithuania = Farmacinių medžiagų (diklofenako, 17-β-estradiolio, 17-α- etilnestradiolio) buvimas ir aptikimas aplinkoje. Ateities iššūkiai Lietuvai* // Environmental research, engineering and management = Aplinkos tyrimai, inžinerija ir vadyba. Kaunas : KTU. ISSN 1392-1649. **2014**, Vol. 68, no. 2, p. 25-40. DOI: 10.5755/j01.irem.68.2.7378. [TOC Premier; Pollution Abstracts; INSPEC].

*Konferencijos:*

1. Beigaitė, Reda; **Baranauskaite-Fedorova, Inga**; Dvarionienė, Jolanta. *Assessment and management of pharmaceutical substances in the environment* // Computational science and its applications – ICCSA 2021: 21st international conference, Cagliari, Italy, September 13–16, 2021: proceedings, Part II / O. Gervasi, B. Murgante, S. Msra, ... et al. (eds.). Cham : Springer, **2021**. ISBN 9783030869595. eISBN 9783030869601. p. 712-717. (Lecture notes in computer science, ISSN 0302-9743, eISSN 1611-3349 ; vol. 12950). DOI: 10.1007/978-3-030-86960-1\_55. [Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science); Scopus];
2. **Baranauskaitė-Fedorova I.**, Dvarionienė J., **2016**. "Substance Flow Analysis and Occurrence of Emerging Pollutants: Lithuania case study". Tarptautinės konferencija: "Ecotechnologies for Wastewater Treatment" - 3-ioji IWA ecoSTP 2016 specializuota konferencija Kembridže, Didžiojoje Britanijoje;

3. Dvarionienė, Jolanta; **Baranauskaitė, Inga**; Nikiforov, Vladimir. *Management of pharmaceutical substances in the environment: case study in Baltic Sea region country* (MPOL-142) // Micropol and eohazard conference 2015 : 9th IWA specialist conference on assessment and control of micropollutants and hazardous substances in water, 22-26 November 2015, Singapore. [S.l.] : [s.n.]. **2015**, p. 39;
4. **Baranauskaitė, Inga**; Dvarionienė, Jolanta. *Occurrence and removal possibilities of diclofenac, 17-β-estradiol and 17-α-ethinylestradiol in wastewater of Lithuanian urban areas* // Littoral 2014 : Facing present and future coast challenges : 12th coastal conference, 22-26 September 2014, Klaipėda, Lithuania : abstract book / Marine Science and Technology Center of Klaipėda University, the Baltic States Office of EUCC – Coastal and Marine Union and Association “Baltic Valley”. [Klaipėda : Klaipėdos universitetas. **2014**, p. 101.

#### *Kita mokslinė veikla*

#### *Išspausdinti straipsniai:*

1. Dvarionienė, Jolanta; **Baranauskaitė, Inga**; Kruopienė, Jolita; Lenkaitytė, Aistė. *Sustainability assessment of the wastewater treatment plant in the Baltic Sea region: a case study in Lithuania* // Environmental engineering and management journal. Iasi : Gh. Asachi Technical University of Iasi. ISSN 1582-9596. eISSN 1843-3707. **2018**, vol. 17, iss. 5, p. 1069-1078. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Chemical Abstracts (CAplus)] [IF: 1,186; AIF: 3,980; IF/AIF: 0,297; Q4 (2018, InCites JCR SCIE)];
2. Kliopova, Irina; **Baranauskaitė-Fedorova, Inga**; Malinauskienė, Milda; Staniškis, Jurgis Kazimieras. *Possibilities of increasing resource efficiency in nitrogen fertilizer production* // Clean technologies and environmental policy. Berlin : Springer. ISSN 1618-954X. eISSN 1618-9558. **2016**, vol. 18, iss. 3, p. 901-914. DOI: 10.1007/s10098-015-1068-9. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); INSPEC; SpringerLink] [IF: 3,331; AIF: 4,248; IF/AIF: 0,784; Q2 (2016, InCites JCR SCIE)];
3. Kliopova, Irina; Malinauskienė, Milda; **Baranauskaitė-Fedorova, Inga** (2014). *Išteklius Tausojančių Švaresnės Azoto Trąšų Gamybos Inovacijų Įvykdomumo Analizės Studija*. Studija parengta, vykdant mokslinių tyrimų projektą Išteklius tausojanti ir švaresnė azoto trąšų gamyba (ŠATG), Projekto nr.: PP77/141, Projekto finansavimas: Dr. Bronislovo Lubio vardo labdaros ir paramos fondas.

#### *Konferencijos:*

Dvarionienė, Jolanta; **Baranauskaitė, Inga**; Kruopienė, Jolita. Sustainability assessment of the WWTP in the Baltic Sea region: a case study in Lithuania // 2nd

IWA specialized international conference, ecoSTP2014 EcoTechnologies for wastewater treatment: technical, environmental and economic challenges : Verona, Italy, 23-27 June **2014** : conference proceedings / Edited by F. Fatone and R. Canziani; Università degli Studi di Verona. [S.l. : s.n, 2014. ISBN 9788869250026. p. 365-369.



## CURRICULUM VITAE

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Asmeninė informacija</b> |  |
| Vardas Pavardė              | <b>Inga Baranauskaitė-Fedorova</b>   |
| Adresas                     | Čiurlių g. 8-1, Sergeičikai II, Kauno r. sav.  |
| El. paštas(-ai)             | <a href="mailto:inga.baranauskaite22@gmail.com">inga.baranauskaite22@gmail.com</a> ; inga.baranauskaite@ktu.lt |
| Gimimo data                 | 1989 06 01   |
| <b>Išsilavinimas</b>        |  |
| <b>Datos</b>                | <b>2014–2022 m.</b>  |
| Kvalifikacija               | Aplinkos inžinerijos ir kraštotvarkos daktaras   |
| Įstaiga                     | Kauno technologijos universitetas, Aplinkos inžinerijos institutas (APINI)                                     |
| <b>Datos</b>                | <b>2012–2014</b>   |
| Kvalifikacija               | Aplinkos apsaugos inžinerijos magistras  |
| Įstaiga                     | Kauno technologijos universitetas, Aplinkos inžinerijos institutas (APINI)                                     |
| <b>Datos</b>                | <b>2008 – 2012</b>   |
| Kvalifikacija               | Aplinkos apsaugos inžinerijos bakalauras   |
| Įstaiga                     | Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Aplinkosaugos technologijų katedra       |

## **PADĖKA**

Didžiausią padėką norėčiau skirti savo mokslinei vadovei prof. Jolantai Dvarionienei už nuostabią kooperaciją, jos rūpinimąsi, patarimus ir svarbiausia – padaršinius nenuleisti rankų ir siekti užsibrėžto tikslo visų doktorantūros studijų metu. Esu dėkinga už nuoširdumą, už reikalingus patarimus ir pastabas formuluojant, performuluojant disertacijos tikslą ir uždavinius. Esate nuostabus žmogus ir mentorius, mokantis nuraminti ir padaršinti tada, kada to labiausia reikia.

Nuoširdžiai dėkoju Vladimirui A. Nikiforovui (Sankt Peterburgo mokslinių tyrimų centras), prižiūrėjusiam pirminius diklofenako bei estradiolių Lietuvoje tyrimus, už suteiktas žinias farmacinių medžiagų nuotekose nustatymo metodikų klausimais, už pastabas ir indėlių į pirmąją publikaciją.

Norėčiau padėkoti visiems trims disertacijos recenzentams prof. dr. Arvydui Povilaičiui (VDU), dr. Jūratei Kriauciūnienei (LEI) bei dr. Jolitei Kruopienei (KTU APINI) už išsamias pastabas, už įdomias diskusijas bei įžvalgas, leidusias smarkiai patobulinti ir pagerinti darbo kokybę.

Labai noriu padėkoti savo vyrui ir sūnui už kantrybę, palaikymą ir prablaškymą, kai to reikėdavo, už ilgus vakarus kartu, skatinant siekti užsibrėžto tikslo. Taip pat tėčiui bei visiems šeimos nariams už moralinę paramą ir paskatinimus.

Dėkui visiems, vienaip ar kitaip prisidėjusiems prie mano baigiamojo darbo.

# PRIEDAS

## Stebėsenos sąrašo medžiagų monitoringo rezultatai [82]

| Medžiagos Nr. | Medžiagos pavadinimas                | KJR, ng/l | LTR41 Šušvė žiotyse | LTR401 Rausvė ties Nadrausve | LTR99 Daugyvenė žiotyse | LTR450 Ringuva žemiau Užringuvio | LTR1488 Neris aukščiau Panerių | LTR136 Nemunas žemiau Kauno ties Kulautuva | LTR77 Akmena-Danė žiotyse | LTR498 Kulpė ties Kryžių kalnu | Baltijos jūra 7 | Baltijos jūra 6 | Baltijos jūra 3 | Baltijos jūra B-1 |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
|---------------|--------------------------------------|-----------|---------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|---|--|--|--|--|------------|--|--|--|------------|--|--|--|
|               |                                      |           |                     |                              |                         |                                  |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   | 2016-06-08                              |  |  |  |  | 2016-03-09 |  |  |  | 2016-08-25 |  |  |  |
|               |                                      |           |                     |                              |                         |                                  |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   | Nustatyta koncentracija vandenyje, ng/l |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 1             | 17- $\alpha$ -etinėstriadiolis (EE2) | 0.035     |                     |                              |                         |                                  | <0,035                         | <0,035                                     | <0,035                    | <0,035                         |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 2a            | 17- $\beta$ -estradiolis (E2)        | 0.4       |                     |                              |                         |                                  | <0.4                           | <0.4                                       | <0.4                      | <0.4                           |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 2b            | Estronas (e1)                        | 0.4       |                     |                              |                         |                                  | <0.4                           | <0.4                                       | <0.4                      | <0.4                           |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 3             | Diklofenakas                         | 10        |                     |                              |                         |                                  | <10                            | <10  | <10                       | <10                            |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 4             | 2,6-Ditert-butil-4-metilfenolis      | 3160      |                     |                              |                         |                                  | <3160                          | <3160                                      | <3160                     | <3160                          |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 5             | 2-etilheksil 4 metoksicinamatas      | 6000      |                     |                              |                         |                                  |                                |  |                           |                                | <6000           | <6000           | <6000           | <6000             |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 6a            | Eritromicinas                        | 90        |                     |                              |                         |                                  | <90                            | <90  | <90                       | <90                            |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 6b            | Klaritromicinas                      | 90        |                     |                              |                         |                                  | <90                            | <90  | <90                       | <90                            |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 6c            | Azitromicinas                        | 90        |                     |                              |                         |                                  | <90                            | <90  | <90                       | <90                            |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 7             | Metiokarbas                          | 10        | <10                 | <10                          | <10                     | <10                              |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 8a            | Imidaklopridas                       | 9         | <9                  | <9                           | <9                      | <9                               |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 8b            | Tiaklopridas                         | 9         | <9                  | <9                           | <9                      | <9                               |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 8c            | Tiametoksamas                        | 9         | <9                  | <9                           | <9                      | <9                               |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 8d            | Klotianidinas                        | 9         | <9                  | <9                           | <9                      | <9                               |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 8e            | Acetamipridas                        | 9         | <9                  | <9                           | <9                      | <9                               |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 9             | Oksadiazonas                         | 88        | <88                 | <88                          | <88                     | <88                              |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |
| 10            | Triatatas                            | 670       | <670                | <670                         | <670                    | <670                             |                                |  |                           |                                |                 |                 |                 |                   |   |  |  |  |  |            |  |  |  |            |  |  |  |

SL344. 2023-11-09, 12,5 leidyb. apsk. I. Tiražas 14 egz. Užsakymas 196.  
Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas  
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas