

Anna SZYMONIK, Joanna LACH

Politechnika Częstochowska, Instytut Inżynierii Środowiska  
ul. Brzeźnicka 60a, 42-200 Częstochowa

## Zagrożenie środowiska wodnego obecnością środków farmaceutycznych

Wraz z większym zużyciem leków wzrasta zanieczyszczenie środowiska farmaceutykami. Praca przedstawia problem zanieczyszczenia wód powierzchniowych substancjami leczniczymi. Substancje te m.in. w wyniku niewłaściwych procedur utylizacji leków, wydalania przez ludzi i zwierzęta, ze ścieków szpitalnych trafiają wraz ze ściekami komunalnymi do oczyszczalni komunalnych. W oczyszczalniach rzadko stosuje się nowoczesne metody oczyszczania ścieków ukierunkowane na tę grupę zanieczyszczeń. Substancje lecznicze wraz ze ściekami oczyszczonymi trafiają do wód powierzchniowych. W wodach powierzchniowych substancje czynne farmaceutyków z różną szybkością ulegają procesom biodegradacji (od kilku minut do kilkudziesięciu dni). Leki trudniej rozkładające się w wodzie mogą ulegać procesom akumulacji w ekosystemach wodnych, co prowadzi do wzrostu toksyczności wobec ryb i mikroorganizmów wodnych. Mogą również przenikać do wód gruntowych i są oznaczane w wodach pitnych, co stwarza zagrożenie dla zdrowia ludzkiego. Najczęściej wykrywanymi lekami w wodach powierzchniowych są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (stężenia w wodach powierzchniowych wynoszą np. dla diklofenaku  $25 \div 170 \text{ ng/dm}^3$  w Szwecji,  $17 \div 486 \text{ ng/dm}^3$  w Polsce, dla ibuprofenu  $13 \div 87 \text{ ng/dm}^3$  w Szwecji,  $12 \div 67 \text{ ng/dm}^3$  w Polsce, dla naproksenu  $387 \div 3140 \text{ ng/dm}^3$  w Hiszpanii), estrogeny, wchodzące w skład środków hormonalnych (np. stężenie dla estronu wynosi  $1,5 \text{ ng/dm}^3$  we Włoszech, estradiolu  $0,15 \div 3,6 \text{ ng/dm}^3$  w Niemczech, etynylostradiolu  $0,1 \div 4,3 \text{ ng/dm}^3$  w Holandii), leki regulujące gospodarkę lipidową, karbamazepina - lek przeciwpadaczkowy (stężenie w wodach powierzchniowych wynosi  $25 \div 1070 \text{ ng/dm}^3$  w Niemczech) i antybiotyki. Pozostałości farmaceutyków w wodach są oznaczane za pomocą chromatografii gazowej z detektorem mas oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

**Słowa kluczowe:** farmaceutyki, leki, wody powierzchniowe, wody gruntowe, toksyczność, organizmy wodne

### Wprowadzenie

Farmaceutyki są związkami chemicznymi o różnorodnej budowie chemicznej, wykazującymi różnokierunkowe działanie biologiczne na organizmy żywe. W Europie jest stosowanych około 4000 związków chemicznych aktywnych w farmaceutykach aplikowanych ludziom i zwierzętom. Wśród tych leków ilościowo dominują niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki, środki hormonalne, leki regulujące przemianę lipidową, leki przeciwpadaczkowe oraz  $\beta$ -blokery [1].

Dane firm KPMG i PMR wskazują, że polski rynek sprzedaży farmaceutyków zajmuje 6. miejsce w Europie, a pod względem dynamiki wzrostu sprzedaży Pol-

ska plasuje się na 2 miejscu (za Hiszpanią). Około 34% aptecznego rynku farmaceutycznego stanowią leki z grupy OTC (z j. ang. over the counter), czyli dostępne bez recepty, z czego 26% stanowią leki przeciwbólowe [2].

W 2003 r. przeprowadzono badania, które pokazały faktyczną ilość spożycia popularnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w Polsce, która dla ibuprofenu wynosiła - 79 325, dla diklofenaku - 21 453, ketoprofenu - 8 882, naproksenu - 40 165 kg/rok. Te dane zestawiono z wielkością populacji w 2003 r. w Polsce, kształtującą się na poziomie 38 639 000, i ustalono, ile leków zużywa przeciętny Polak w ciągu roku (tab. 1). Dane te porównano z danymi dotyczącymi konsumpcji leków w Finlandii [3].

Tabela 1

**Konsumpcja wybranych farmaceutyków w Polsce i Finlandii [3]**

Lek	POLSKA kg w 2003	POLSKA g/osoba rok	FINLANDIA kg w 2002	FINLANDIA g/osoba rok
Ibuprofen	79 325	2,05	70 200	13,46
Diklofenak	21 453	0,56	965	0,185
Ketoprofen	8882	0,23	1400	0,27
Naproksen	40 165	1,04	6700	1,29

Z zestawienia w tabeli 1 wynika, że spożycie diklofenaku, ketoprofenu i naproksenu jest wyższe w Polsce niż w Finlandii. Wyżej wymienione leki wykazują silne działanie przeciwbólowe, jak również nasilone działanie niepożądane (zaburzenia żołądkowo-jelitowe). W Finlandii zdecydowanie większe w porównaniu do Polski jest spożycie ibuprofenu. Wykazuje on słabe działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne, ale również mniej nasilone działania niepożądane i jest lepiej tolerowany w porównaniu do innych NLPZ.

Wzrost spożycia leków przekłada się na wzrost zanieczyszczenia środowiska wodnego substancjami leczniczymi i produktami ich rozkładu. Śladowe ilości farmaceutyków stwierdzono w próbkach pobranych ze ścieków oczyszczonych, wód powierzchniowych i gruntowych.

Najpowszechniejszymi lekami występującymi w środowisku są [4]:

- z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych: naproksen, kwas acetylosalicylowy, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen,
- z grupy antybiotyków: erytromycyna, trimetoprim, sulfametoxazol,
- z grupy leków regulujących gospodarkę lipidową: kwas kłofibrowy, bezafibrat,
- z grupy środków hormonalnych: estron (E1), estradiol (E2) etinyloestradiol (EE2),
- z grupy  $\beta$ -blokerów: metoprolol, atenolol, propanolol,
- z grupy leków psychotropowych: karbamazepina, fluoksetyna.

W pobranych próbkach środowiskowych stwierdzono także obecność kofeiny, która, poza tym, że występuje w kawie, herbacie, napojach energetyzujących, jest składnikiem złożonych preparatów farmaceutycznych, np. Coffepirine, Etopiryna, Coffepar i wielu innych, gdyż wykazuje właściwości psychoaktywne i stymulujące.

Polska jest jednym z najmniej zasobnych w wodę państw w Europie borykającym się z jej deficytem [5]. Wiele wodociągów jest zaopatrywanych z wód powierzchniowych, których jakość dotychczas nie jest analizowana pod kątem obecności leków. Celem niniejszego opracowania jest analiza zagrożeń wynikających z tej grupy zanieczyszczeń. Biorąc pod uwagę sygnały płynące z różnych europejskich państw, jest to problem, z którym powinniśmy się już dzisiaj lub w niedalekiej przyszłości zmierzyć.

## 1. Farmaceutyki w środowisku wodnym

Farmaceutyki przedostają się do środowiska wodnego wraz ze ściekami oczyszczonymi z oczyszczalni komunalnych i jako substancje czynne biologicznie stanowią zagrożenie dla organizmów wodnych oraz mogą ulegać akumulacji w środowisku wodnym i doprowadzać do zmian w ekosystemach.

Pierwsze dane o przedostawaniu się farmaceutyków do środowiska wodnego pojawiły się w Stanach Zjednoczonych w połowie lat 70. W trakcie badań wykazano obecność w ściekach oczyszczonych kwasu salicylowego i kofeiny [3]. W 1976 r. Garrison wraz ze współpracownikami wykrył w ściekach aktywny metabolit klofibratu - kwas klofibrowy w ilości  $800 \div 2000 \text{ ng/dm}^3$  [4]. W latach 1999-2000 agencja naukowo-badawcza U.S. Geological Survey przeprowadziła pierwsze rozpoznanie związków organicznych w wodach powierzchniowych, w tym leków. Badania wykazały, że najczęściej pojawiającymi się farmaceutykami w wodach powierzchniowych są niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki i hormony [6]. Obecność hormonów potwierdziły badania przeprowadzone w Pensylwanii (USA). Próbki pobrano z rzek przepływających przez tereny podmiejskie. W pobranych próbkach najczęściej występował estron (obecny w  $> 90\%$  badanych próbek) w stężeniu  $0,6 \div 2,6 \text{ ng/dm}^3$ . Drugim najczęściej oznaczanym hormonem był estriol (obecny w  $> 80\%$  badanych próbek) w stężeniu  $0,8 \div 19,0 \text{ ng/dm}^3$ . Progesteron był obecny w  $30\%$  badanych próbek w stężeniu  $9,4 \text{ ng/dm}^3$  [7]. Szacowane stężenia substancji leczniczych w wodach powierzchniowych Stanów Zjednoczonych wynoszą  $2000 \text{ ng/dm}^3$ , w wodach gruntowych  $1000 \text{ ng/dm}^3$ , a w ściekach  $10\,000 \text{ ng/dm}^3$  [8].

W próbkach wody z ujścia rzeki Elbe (Łaba) w Niemczech stwierdzono obecność diklofenaku w stężeniu  $6,2 \text{ ng/dm}^3$  i ibuprofenu w stężeniu  $0,6 \text{ ng/dm}^3$ . Ponadto w próbkach pobranych z rzeki Elbe stwierdzono obecność karbamazepiny, różnorodnych antybiotyków, regulatorów gospodarki lipidowej w stężeniu  $20 \div 140 \text{ ng/dm}^3$ . W Kolonii pobrano próbki z wód rzecznych i wody pitnej,

w wodach rzecznych zidentyfikowano wysoką obecność diklofenaku (średnie stężenie 15 000 ng/dm<sup>3</sup>) [4].

W rzekach w okolicach miasta Tromsø w Norwegii wykryto obecność leków przeciwdepresyjnych: fluoksetyny i paroksetyny, diklofenaku, ibuprofenu i kofeiny. W wyniku analizy ścieków i wód morskich Norwegii stwierdzono obecność kofeiny (20 000÷29 3000 ng/dm<sup>3</sup> w ściekach, 7÷87 ng/dm<sup>3</sup> w wodzie morskiej), triclosanu (200÷2400 ng/dm<sup>3</sup> w ściekach). Obecność ibuprofenu, diklofenaku, naproksenu, atenololu, metoprololu, propranololu, trimetoprimu, sulfametazolu, gemfibrozilu i karbamazepiny w stężeniu 120÷2200 ng/dm<sup>3</sup> zidentyfikowano w rzece Hoje w Szwecji. Pobrane próbki ścieków oczyszczonych z trzech szwedzkich oczyszczalni wykazały obecność antybiotyków: trimetoprimu (max 470 ng/dm<sup>3</sup>), sulfametozolu (max 130 ng/dm<sup>3</sup>), metronidazolu (max 80 ng/dm<sup>3</sup>). W szwedzkich jeziorach Malaren i Saltsjö wykryto obecność antybiotyków: norfloksacyny, ofloksacyny i trimetoprimu (max 10 ng/dm<sup>3</sup>). W wodach Morza Północnego stwierdzono obecność kwasu klofibrowego (1,3 ng/dm<sup>3</sup>) i kofeiny (16 ng/dm<sup>3</sup>) [4, 9].

Na obecność substancji leczniczych w wodach Europy Północnej ma wpływ pora roku. Badania wykazały, że farmaceutyki o charakterze kwasowym (diklofenak, naproksen, ibuprofen, ketoprofen i bezafibrat) zimą ulegają akumulacji w wodach jezior. Jest to związane ze znacznie obniżoną temperaturą wody, co utrudnia proces biodegradacji, oraz ze znacznie krótszym dniem, co mocno ogranicza proces fotolizy (tab. 2) [10].

Tabela 2

**Stężenia substancji czynnych leków w wodach powierzchniowych Europy  
(zestawienie własne)**

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE			
Lek	Państwo	Stężenie, ng/dm <sup>3</sup>	Literatura
Kwas acetylosalicylowy	Niemcy	100	[11]
Diklofenak	Szwecja	25÷170	[12]
	Słowenia	9÷49	[13]
	Polska	17÷486	[3]
	Hiszpania (Madryt)	313÷3363	[12]
Ibuprofen	Szwecja	13÷87	[10]
	Polska	12÷76	[3]
	Hiszpania (Madryt)	2234÷16886	[12]
Naproksen	Szwecja	6÷130	[10]
	Słowenia	17÷80	[13]
	Polska	25÷87	[3]
	Hiszpania (Madryt)	387÷3140	[12]
Ketoprofen	Szwecja	10÷163	[10]

	Polska	6÷47	[3]
	Hiszpania (Madryt)	43÷1567	[12]
Triclosan	Norwegia	200÷2400	[4]
Paracetamol	Hiszpania (Madryt)	188÷2813	[12]
LEKI REGULUJĄCE GOSPODARKĘ LIPIDOWĄ			
Kwas klofibrowy	Polska	1÷8	[3]
	Hiszpania (Madryt)	24÷185	[12]
Bezafibrat	Szwecja	6÷231	[10]
	Polska	1÷16	[3]
	Hiszpania (Madryt)	234÷2315	[12]
β-BLOKERY			
Atenolol	Hiszpania (Madryt)	318÷6167	[12]
Propranolol	Hiszpania (Madryt)	15÷178	[14]
HORMONY			
Estron	Niemcy	0,1÷4,1	[14]
	Włochy	1,5	[14]
	Holandia	<0,1÷3,4	[14]
Estradiol	Niemcy	0,15÷3,6	[14]
	Włochy	0,11	[14]
	Holandia	<0,3÷5,5	[14]
Etinylestradiol	Niemcy	0,1÷5,1	[14]
	Włochy	0,04	[14]
	Holandia	<0,1÷4,3	[14]
LEKI PSYCHOTROPOWE			
Karbamazepina	Niemcy	25÷1070	[15]
Diazepam	Niemcy	880	[11]
ANTYBIOTYKI			
Erytromycyna	Wielka Brytania	7÷22	[15]
Norfloksacyna	Szwajcaria	45÷120	[11]
Ciprofloksacyna	Szwajcaria	294÷405	[11]
INNE			
Kofeina	Norwegia	7÷87	[4]
	Niemcy	1900	[11]
	Morze Północne	16,0	[11]

Pobrano próbki wody z rzek w regionie Madrytu w Hiszpanii. W 21 z 24 analizowanych próbek wody stwierdzono obecność substancji leczniczych w stężeniu od 2 do 18 000 ng/dm<sup>3</sup>. Najwyższe stężenie określono dla leków z grupy NLPZ: ibuprofenu, diklofenaku i naproksenu (tab. 2). Wysokie stężenie wykazywały również leki: atenolol - normalizujący pracę serca, gemfibrozil - regulujący gospodarkę lipidową, furosemid i hydrochlorotiazyd - działające moczopędnie. Diklofenak

wykazał najwyższe stężenie (432 ng/dm<sup>3</sup>) spośród badanych NLPZ w wodach powierzchniowych Grecji [10, 16].

W 2002 r. w Wielkiej Brytanii monitorowano ilość leków w ściekach z pięciu oczyszczalni, na podstawie badań określono średnie stężenie dla leków (tab. 3).

Tabela 3

**Średnie stężenie i obecność farmaceutyków w ściekach odpływowych Wielkiej Brytanii [4]**

Lek	Średnie stężenie, ng/dm <sup>3</sup>	Częstotliwość występowania, %
Propanolol	76	100
Diklofenak	424	86
Ibuprofen	3086	84
Trimetoprim	70	65
Kwas mefenamowy	133	81

W rzece Somes w Rumunii wykryto kilkanaście różnych substancji leczniczych, należących do grupy leków przeciwbólowych, przeciwzapalnych, stymulujących, anksjolitycznych, przeciwpadaczkowych, przeciwbólowych, antybiotyków. Stężenie tych leków było w granicach od 30 do 10 000 ng/dm<sup>3</sup>. Stężenia kofeiny i acetyloaminofenazonu mieściły się w granicach 300÷10 000 ng/dm<sup>3</sup>. Stężenie kwasu acetylosalicylowego, karbamazepiny, diazepam (anksjolityk), triclosanu, kodeiny i cyklofosfamidu mieściło się w granicach 100 ng/dm<sup>3</sup>. W rzekach Po i Lambro we Włoszech zidentyfikowano obecność atenololu, bezafibratu, kwasu klofibrowego i diazepam [4].

Farmaceutyki zostały również zidentyfikowane w wodzie pitnej. Analiza wód pitnych Niemiec potwierdziła obecność: diklofenaku w stężeniu 6÷35 ng/dm<sup>3</sup>, ibuprofenu 3 ng/dm<sup>3</sup>, bezafibratu 27 ng/dm<sup>3</sup>, paracetamolu 210 ng/dm<sup>3</sup>, kwasu klofibrowego 50÷270 ng/dm<sup>3</sup>. W wodzie pitnej pobranej z ujęć w Mediolanie (Włochy) stwierdzono obecność kwasu klofibrowego w stężeniu 5,3 ng/dm<sup>3</sup>. Analiza wody kranowej w Stanach Zjednoczonych wykazała obecność ibuprofenu w stężeniu 1400 ng/dm<sup>3</sup> [12].

Analiza wód powierzchniowych w Polsce również potwierdziła obecność substancji leczniczych. Kasprzyk-Hordern i in. przeprowadzili badania, których celem było zidentyfikowanie leków występujących w Warcie. Próbkę pobrano wzdłuż rzeki Warta, w pobliżu oczyszczalni ścieków w Łęczycy, Poznaniu, Kozięglowach, Boleochowie. W każdym punkcie poboru zidentyfikowano obecność diklofenaku w stężeniu 17÷486 ng/dm<sup>3</sup>, ibuprofenu w stężeniu 12÷76 ng/dm<sup>3</sup>, ketoprofenu 6÷48 ng/dm<sup>3</sup>, naproksenu 25÷87 ng/dm<sup>3</sup>. Stężenie minimalne dla bezafibratu wynosiło poniżej 1, a maksymalne 16 ng/dm<sup>3</sup>. Minimalne stężenie dla kwasu klofibrowego wynosiło poniżej 2, a maksymalne 8 ng/dm<sup>3</sup>. Oznaczenia wymienionych substancji leczniczych przeprowadzono za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej [3].

Badania przeprowadzone w czerwcu 2003 r. potwierdziły obecność estrogenów w rzekach: Odrze (w Kędzierzynie Koźlu), Wiśle (w Krakowie) oraz w Kanale Gliwickim (w Gliwicach). Badane substancje lecznicze oznaczono metodą chromatografii gazowej z detektorem mas (tab. 4) [14].

Tabela 4

**Zawartość estrogenów w badanych wodach powierzchniowych [14]**

Lokalizacja	Zawartość estrogenów, ng/dm <sup>3</sup>		
	Estron	Estradiol	Etinyloestradiol
Odra	1,3	gom.	gom.
Wiśła	gom.	1,3	gom.
Kanał Gliwicki	1,1	gom.	gom.

gom. - granica oznaczenia metody wynosiła 0,5÷1,0 ng/dm<sup>3</sup>

Z tabeli 4 wynika, że stężenie naturalnych hormonów płciowych (estron i estradiol) jest zbliżone, a stężenie syntetycznego hormonu płciowego (etinyloestradiol) we wszystkich próbkach jest poniżej granicy oznaczenia metody.

Przeprowadzono badania wód powierzchniowych Gdańska. Próbki pobierano z oczyszczalni ścieków „Wschód” i rzeki Wierzycy od października 2011 do kwietnia 2012 r. Stężenie leków w ściekach wynosiło dla kwasu salicylowego 470 ng/dm<sup>3</sup>, ibuprofenu 110 ng/dm<sup>3</sup>, naproksenu 70 ng/dm<sup>3</sup>, diklofenaku 120 ng/dm<sup>3</sup>. W rzece Wierzycy stężenie substancji leczniczych znajdowało się poniżej granicy oznaczenia metody [17].

Z tabeli 2 wynika, że największe skażenie wód powierzchniowych lekami ma miejsce w pobliżu dużych aglomeracji miejskich. Przykładem jest Madryt, jeden z najgęściej zaludnionych regionów Europy (ludność regionu 6,3 mln), gdzie stężenia leków w badanych próbkach wód były zdecydowanie najwyższe z całego zestawienia.

## 2. Drogi przedostawania się leków do środowiska wodnego

Rocznie kupujemy tysiące preparatów zawierających substancje aktywne farmakologicznie, by leczyć choroby i im zapobiegać. Farmaceutyki po wprowadzeniu do organizmu ulegają następującym po sobie procesom, określanym akronimem LADME: uwolnieniu (liberation), wchłanianiu (absorption), dystrybucji (distribution), metabolizmowi (metabolism), wydaleniu (excretion). Przemiany leków w organizmie nazywamy metabolizmem lub biotransformacją. W ich wyniku dochodzi do chemicznych i strukturalnych zmian w cząsteczce leku. Biotransformacja zachodzi głównie w wątrobie (2/3 dawki) i polega na przekształceniu lipofilowej formy leku w hydrofilową, która jest szybciej wydalana. W procesie metabolizmu leków można wyróżnić:

- fazę pierwszą, do której zaliczamy procesy utleniania, redukcji i hydrolizy,

- fazę drugą, w której produkty fazy pierwszej są sprzęgane z kwasem glukuronowym i wydalane z moczem lub żółcią.

Niestety, leki nie są w organizmie metabolizowane w 100%, dlatego z organizmu są wydalane w formie zarówno zmetabolizowanej, jak i niemetabolizowanej (wolnej) [18].

Głównym źródłem zanieczyszczeń wód powierzchniowych i podziemnych lekami są: ścieki z produkcji leków, ścieki z wydalania leków, odcieki z wysypisk odpadów, leki wydalane przez zwierzęta, które trafiają do obornika stosowanego jako nawóz na polach, a z którego odcieki przedostają się do wód podziemnych. Gospodarstwa domowe też są źródłem zanieczyszczeń spowodowanych lekami (nieprawidłowa utylizacja przeterminowanych leków). Większość z nich jest wyrzucana z innymi odpadami domowymi (np. do umywalki lub do toalety). Duży ładunek leków niosą ścieki szpitalne. W Polsce własne oczyszczalnie ścieków posiadają jedynie szpitale, w których są oddziały zakaźne. Zadaniem większości oczyszczalni szpitalnych jest neutralizowanie patogenów chorobotwórczych (np. chlorownie), ale te metody nie rozkładają leków obecnych w ściekach. Leki trafiają do ścieków komunalnych, do oczyszczalni, a następnie ze ściekami oczyszczonymi do wód powierzchniowych.

Tradycyjne oczyszczalnie ścieków nie są zaprojektowane do oczyszczania polarnych związków, występujących w śladowych ilościach. Niektóre substancje lecznicze są rozkładane na drodze tradycyjnego oczyszczania do dwutlenku węgla i wody. Adsorpcja substancji leczniczych w osadach dennych uzależniona jest od oddziaływań elektrostatycznych leków z cząsteczkami stałymi oraz od charakteru fizykochemicznego danego leku. Leki o charakterze lipofilowym są lepiej adsorbowane na osadach dennych niż leki hydrofilowe. Przykładem związków o charakterze lipofilowym i dobrze adsorbowanym na osadach dennych są estrogeny, a lipofilowy charakter estrogenów i ich możliwość wiązania się z sedymentującymi cząsteczkami nieorganicznymi oraz solami sugeruje wartość współczynników podziału n-oktanol/woda (od 3,43 dla estronu do 4,15 dla etinyloestradiolu). Innym czynnikiem warunkującym adsorpcję leków na osadach jest kwasowość leków. Leki o charakterze kwasowym, takie jak: kwas acetylosalicylowy, diklofenak, tricloosan, ketoprofen, naproksen ( $pK_a$  w granicach od 4,9 do 4,1), kwas klofibrowy, bezafibrat ( $pK_a$  wynosi 3,9) i gemfibrozil są słabo adsorbowane i krążą w fazie wodnej. Lekami dobrze adsorbowanymi na osadach dennych są antybiotyki: fluoro-chinolony, tetracykliny, makrolidy i sulfonamidy. Leki dobrze adsorbowane przez osady denne mogą okazać się równie niebezpieczne dla środowiska, gdyż osady denne mogą być używane do uźyźniania gruntów uprawnych, a następnie przedostawać się do wód powierzchniowych i gruntowych [4, 14].

Farmaceutyki wraz ze ściekami surowymi wpływają do oczyszczalni, ale sprawność procesu oczyszczania dla każdej substancji leczniczej jest inna. Kwas acetylosalicylowy oczyszcza się w 81%, diklofenak w 20÷30%, ibuprofen w 99%, paracetamol w 100%, ketoprofen w 98%, bezafibrat w 91%, karbamazepina



w 7÷8%, metoprolol w 83%, propranolol w 96%, erytromycyna w 72%, sulfonamidy w 70÷85%, etinyloestradiol w 85%, kofeina w 85%. Z powyższych danych można wywnioskować, że niektóre substancje lecznicze są w wysokim stopniu usuwane poprzez tradycyjne metody oczyszczania (100% paracetamol, 97% ibuprofen). Inne farmaceutyki są trudno usuwalne ze ścieków (diklofenak, karbamazepina, kwas klofibrowy). Metodą usprawniającą oczyszczanie ścieków z pozostałości substancji leczniczych może być zastosowanie przez oczyszczalnie nowoczesnych metod polegających na naświetlaniu promieniami UV z chlorowaniem lub ozonowaniem. Ozonowanie jest skuteczną metodą usuwania ze ścieków mikrozanieczyszczeń spowodowanych lekami: diklofenakiem, karbamazepiną i sulfametozazolem [15, 19].

Leki po przedostaniu się do środowiska ulegają procesom biodegradacji i fotolizy. Niektóre leki, w tym karbamazepina i diklofenak, są odporne na procesy fotolizy, a okres połowicznego rozpadu ( $t_{1/2}$ ) zależy od trwałości farmaceutyków (od jednego do kilkudziesięciu dni, zależnie od temperatury, populacji bakterii, dostępności tlenu). Istotnym procesem eliminacji leków ze środowiska jest fotodegradacja, ale szybkość tego procesu jest różna dla poszczególnych leków i zależy od pory roku. Zimą proces fotodegradacji przebiega znacznie mniej efektywnie niż wiosną czy latem. Diklofenak i naproksen ulegają procesowi fotodegradacji w ciągu kilkudziesięciu minut ( $t_{1/2}$  wynosi kilkadziesiąt minut), dla propranololu czas fotodegradacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi kilkanaście dni, a karbamazepina - lek przeciwpadaczkowy - i kwas klofibrowy są odporne na proces fotodegradacji ( $t_{1/2}$  wynosi od 50 do 100 dni) [15]. Ibuprofen (jeden z najczęściej spożywanych w Europie NLPZ) i kwas mefenamowy również charakteryzują się trwałością w środowisku wodnym i odpornością na procesy fotolizy, a badania laboratoryjne wykazały, że proces fotodegradacji najefektywniej przebiegał przy  $\text{pH} = 3,0$  dla ibuprofenu i  $\text{pH} = 8,5$  dla kwasu mefenamowego, przy stężeniu  $\text{TiO}_2$  (katalizator) wynoszącym  $1,0 \text{ gdm}^3$  [20]. Równie trudna jest ocena procesów biodegradacji estrogenów w środowisku wodnym. Czas półtrwania ( $t_{1/2}$ ) tych związków w wodzie i osadach dennych wynosi 2-6 dób. W osadach dennych stwierdzono obecność estronu na poziomie  $1,5\div 33,0$  (średnio 11,43) ng/kg, estradiolu:  $0,71\div 16,0$  (średnio 5,43) ng/kg, etinyloestradiolu 8,43 ng/kg [14].

### 3. Wpływ farmaceutyków na organizmy wodne

Farmaceutyki to związki chemiczne wywierające określone działanie biologiczne na wszystkie organizmy żywe. Wprowadzone do środowiska mogą wywierać określony wpływ na mikroorganizmy wodne i ryby. Ponadto ze względu na trwałość chemiczną i wolny proces rozkładu leki ulegają akumulacji w ekosystemach. Wpływ na organizmy określa się za pomocą wskaźników:

- $\text{EC}_{50}$  - medialne stężenie substancji chemicznej wywołujące określony efekt u 50% badanych organizmów danej populacji w określonych warunkach,

- LC<sub>50</sub> - medialne stężenie śmiertelne substancji chemicznej, powodujące śmierć 50% organizmów danej populacji w określonych warunkach.

Kwas acetylosalicylowy należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych w stężeniu 1800 mg/dm<sup>3</sup> zaburza rozrodczość u gatunków rozwielitki (*D. magna*) i wioślarki z gatunku *D. longispina*. Diklofenak charakteryzuje się najwyższą toksycznością spośród NLPZ, wykazuje również toksyczność chroniczną - testy laboratoryjne przeprowadzone na pstrągu tęczowym (*O. mykiss*) wykazały ostrą hepatotoksyczność tego leku, ponadto lek spowodował zmiany patologiczne w nerkach i w skrzelach - testy przeprowadzono w warunkach ostrej toksyczności, okres ekspozycji na substancję leczniczą wynosił 28 dni. Diklofenak wykazuje ostrą toksyczność dla fitoplanktonu (EC<sub>50</sub> (96 h) = 14 500 mg/dm<sup>3</sup>) i zooplanktonu (EC<sub>50</sub> (96 h) = 22 430 mg/dm<sup>3</sup>, EC<sub>50</sub> - medialne stężenie wywołujące efekt testowy). Toksyczność naproksenu plasuje się na poziomie od 12 300 mg/dm<sup>3</sup> dla cyjanobakterii do 690 000 mg/dm<sup>3</sup> dla ryb z gatunku pstrąga tęczowego (*O. mykiss*). Jeszcze bardziej toksyczne dla organizmów wodnych są mieszanki niesteroidowych leków przeciwzapalnych z innymi substancjami leczniczymi. Mieszanina kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu, naproksenu i diklofenaku wykazuje silną toksyczność dla gatunków rozwielitki (*D. magna*) w porównaniu z toksycznością każdego z tych leków osobno, która jest na znacznie niższym poziomie. Mieszanina fluoksetyny, ibuprofenu i ciprofloksacyny zwiększa śmiertelność ryb. Mieszanina fluoksetyny i kwasu klofibrowego spowodowała śmierć 50% populacji *D. magna* (test przeprowadzono w warunkach laboratoryjnych - czas ekspozycji 6 dni) [21, 22].

Leki regulujące gospodarkę lipidową, do których należą: kwas klofibrowy, bezafibrat, gemfibrozil i fenofibrat, są lekami toksycznymi dla drobnych organizmów wodnych. Przeprowadzono badania toksyczności tych leków na gatunki sinici (*Anabaena*), bakterii (*Vibrio fischeri*) i rozwielitek (*Daphnia magna*). Dla *V. fischeri* największą toksyczność wykazał fenofibrat (EC<sub>50</sub> poniżej 1720 ng/dm<sup>3</sup>). Gemfibrozil okazał się toksyczny dla *Anabaea* (EC<sub>50</sub> wynosi 4420 ng/dm<sup>3</sup>). Badania wykazały również, że gatunek *Anabaea* jest wrażliwszy na bezafibrat, kwas klofibrowy i gemfibrozil niż gatunki *D. magna* i *V. fischeri*. Badania laboratoryjne przeprowadzone na jednym z podgatunków karasia złocistego wykazały, że gemfibrozil zaburza równowagę hormonalną samców ryb i powoduje zaburzenia spermatogenezy, co w rezultacie prowadzi do zaburzeń rozrodu karasi [23, 24].

Antybiotyki to różnorodna pod względem chemicznym grupa substancji leczniczych, takich jak: makrolidy, chinolony, tetracykliny, sulfonamidy. Związki te są tylko częściowo oczyszczane na drodze tradycyjnego oczyszczania ścieków i większość z nich przedostaje się do wód powierzchniowych. Obecność antybiotyków w środowisku może doprowadzić do wytworzenia się u niektórych gatunków bakterii lekooporności. Lekooporność może się wytworzyć u bakterii charakterystycznych jedynie dla środowisk wodnych, ale może również u bakterii chorobotwórczych. Antybiotyki również wpływają na inne organizmy wodne. Tetracykliny wykazują efekt toksyczny wobec alg zielonych i cyjanobakterii.

Streptomycyna, należąca do grupy antybiotyków aminoglikozydowych, hamuje wzrost roślin wodnych, powoduje wybielanie chloroplastów i hamuje syntezę protein [19, 25].

Dużym zagrożeniem są również hormony - etinyloestradiol ( $EE_2$ ) wchodzący w skład środków antykoncepcyjnych, który już w niewielkim stężeniu wywołuje efekt estrogenny. Samce ryb narażone na stężenie etinyloestradiolu w ilości  $4 \text{ ng/dm}^3$  tracą charakterystyczne drugorzędowe cechy płciowe, zaburzona zostaje równowaga hormonalna, co w rezultacie doprowadza do feminizacji samców, skutkuje zanikiem różnic między płciami i w konsekwencji zaburza rozród. Estron, estradiol i etinyloestradiol akumulują się w tkance tłuszczowej organizmów wodnych. Współczynnik bioakumulacji (*Bioaccumulation Factor* - *BCF*) dla ryb wynosi od 2,22 dla estronu do 2,83 dla etinyloestradiolu [14, 21].

Propranolol, należący do grupy  $\beta$ -blokerów, wykazuje większą toksyczność dla fitoplanktonu i zooplanktonu: rozwielitek *C. dubi* ( $EC_{50}$  48h) =  $800 \text{ mg/dm}^3$ ) i *D. magna* ( $EC_{50}$ (48 h) =  $1600 \text{ mg/dm}^3$ ) niż dla ryb. Ponadto propranolol zaburza cykl rozrodczy gatunku skorupiaków *H. azteca* (badania przeprowadzono w warunkach laboratoryjnych - stężenie leku  $10 \text{ mg/dm}^3$ , czas ekspozycji 27 dni). Metoprolol i werapamid wykazują niższą toksyczność dla planktonu [21].

Fluoksetyna - lek przeciwdepresyjny - jest toksyczna dla alg -  $EC_{50}$  wynosi od 24 do  $4\,339 \text{ mg/dm}^3$ . Fluoksetyna jest toksyczna dla bentosu ( $LC_{50}$  =  $15\div 43 \text{ mg/kg}$  sedymentu, 10 dni,  $LC_{50}$  - medialne stężenie śmiertelne). Toksyczność sertraliny, leku przeciwdepresyjnego, dla alg zielonych wynosi  $EC_{50}$  od 12 do  $764 \text{ mg/dm}^3$  [15, 25].

Karbamazepina hamuje wzrost alg zielonych z gatunku *S. capricornutum* w stężeniu od 2,1 do  $20\,000 \text{ mg/dm}^3$ . Dla *D. magna*  $EC_{50}$  =  $157\,000 \text{ mg/dm}^3$ , a dla glonów z gatunku *D. subspicatus*  $EC_{50}$  =  $85\,000 \text{ mg/dm}^3$  [26].

Przeprowadzono badania cytotoksyczności wybranych farmaceutyków; karbamazepiny, diklofenaku i metoprololu na pstrągu tęczowym (*O. mykiss*) i karpia pospolitym (*C. carpio*). Efekt toksyczny zaobserwowano przy stężeniu wybranych farmaceutyków w granicach  $1\div 20 \text{ mg/dm}^3$ . Przeprowadzono testy toksyczności diklofenaku, karbamazepiny, metoprololu, propranololu na algach zielonych (*D. subspicatus*), wartości  $EC_{50}$  wynosiły: dla diklofenaku  $72\,000 \text{ mg/dm}^3$ , karbamazepiny  $74\,000 \text{ mg/dm}^3$ , metoprololu  $7300 \text{ mg/dm}^3$ , propranololu  $5800 \text{ mg/dm}^3$  [27].

#### 4. Metody oznaczeń leków w próbkach środowiskowych

Metody oznaczeń substancji czynnych leków i ich metabolitów w próbkach środowiskowych wymagają użycia niezwykle czułych metod analitycznych ze względu na niewielką ilość analizowanej substancji w próbce. Aby oznaczenia były miarodajne, należy zachować odpowiednią procedurę analityczną, na którą składa się:

- konserwacja próbek,
- wzbogacenie lub izolacja analitów,
- odpowiednie przechowywanie ekstraktów,
- oczyszczanie ekstraktów [11].

Przygotowanie próbek. Ze względu na niską zawartość analitu pochodzenia farmaceutycznego stosuje się techniki izolacji i wzbogacenia próbek, a do najpopularniejszych należą ekstrakcja do fazy stałej (SPE), która nie wymaga specjalistycznej aparatury, ekstrakcja ciecz-ciecz (LLE), mikroekstrakcja do fazy stacjonarnej (SPME), ekstrakcja sorpcyjna na mieszkadle (SBSE) [1].

Techniki końcowe służące do oznaczania leków w próbkach środowiskowych też powinny się odznaczać czułością i selektywnością. Obecnie stosuje się metody chromatograficzne, w szczególności: chromatografię gazową (GC) i wysoko-sprawną chromatografię cieczową (HPLC). Należy pamiętać o doborze odpowiedniego detektora, pozwalającego na oznaczenie związków wykazujących aktywność farmakologiczną nawet na bardzo niskim poziomie. Systemy detekcji stosowane w technice HPLC to spektrofotometria, fluorescencja (FLD), spektrometria mas (MS) oraz spektrofotometria z matrycą diodową (DAD). Detektory stosowane w technice GC to: detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID) i spektrometr mas (MS) [14, 28].

Najpopularniejszymi metodami oznaczeń farmaceutyków są techniki łączone GC-MS i LC-MS. Technika chromatografii gazowej z detektorem mas łączy wysoką zdolność rozdzielczości chromatografii gazowej ze zdolnością identyfikacji spektrometrii mas. Technika GC-MS charakteryzuje się wysoką czułością i jest jedną z najlepszych metod analizy złożonych mieszanin związków organicznych [29]. Technika GC-MS pozwala na oznaczenie takich substancji leczniczych, jak: diklofenak, chloramfenikol, diazepam, ibuprofen, naproksen, kwas acetylosalicylowy. Za pomocą techniki LC-MS można oznaczyć takie farmaceutyki, jak: antybiotyki (penicyliny, tetracykliny, sulfonamidy, makroleidy), ciprofloksacyna, norfloksacyna, naproksen, diklofenak, ibuprofen, diazepam [11, 28].

Metodami rzadziej stosowanymi w oznaczaniu substancji leczniczych w próbkach środowiskowych są chromatografia cienkowarstwowa i metody immunochemiczne [11].

## Podsumowanie

Europejskie i polskie prawo jeszcze nie ustaliło limitu zanieczyszczenia wód lekami i hormonami, ale 31 stycznia 2012 roku Komisja Europejska zaproponowała dodanie 15 związków chemicznych do listy 33 związków zanieczyszczających, których stężenie powinno być monitorowane w wodach UE. Do tych związków należą: diklofenak, etinyloestradiol, 17  $\beta$ -estradiol [30].

Substancje lecznicze to różnorodna pod względem chemicznym grupa związków, które wywierają określone skutki farmakologiczne na organizmy żywe. Wraz

ze ściekami komunalnymi trafiają do oczyszczalni ścieków, ale tradycyjne metody oczyszczania nie eliminują zanieczyszczeń spowodowanych farmaceutykami. Leki przedostają się do wód powierzchniowych, gdzie wywierają określone skutki na organizmy wodne. Diklofenak wykazuje zdolność akumulacji w organizmach ryb, wywołując zmiany narządowe. Estrogeny powodują feminizację samców ryb, co zaburza procesy rozrodcze. Leki mogą również przedostawać się do wód gruntowych i wód pitnych, co stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego.

Na skażenie lekami bardziej narażone są zbiorniki wodne położone w pobliżu terenów wysoce zurbanizowanych. Przykładem jest Hiszpania, gdzie w wodach rzek przepływających przez Madryt stwierdzono wysokie stężenie substancji leczniczych, takich jak bezafibrat ( $234\div 2315$  ng/dm<sup>3</sup>), atenolol ( $318\div 6167$  ng/dm<sup>3</sup>), paracetamol ( $188\div 2813$  ng/dm<sup>3</sup>), ibuprofen ( $2234\div 16886$  ng/dm<sup>3</sup>). Farmaceutyki wykryto również w wodach pitnych Niemiec (diklofenak w stężeniu  $6\div 35$  ng/l<sup>-1</sup>, bezafibrat 27 ng/dm<sup>3</sup>, paracetamol 210 ng/dm<sup>3</sup>, Włoch (kwas klofibrowy 5,3 ng/dm<sup>3</sup>) i Stanów Zjednoczonych (ibuprofen 1400 ng/dm<sup>3</sup>) [12].

W Polsce badania prowadzone nad obecnością wybranych farmaceutyków w wodach powierzchniowych wykazały obecność NLPZ (ketoprofen  $6\div 47$  ng/dm<sup>3</sup>) i estrogenów (estron  $1,1\div 1,3$  ng/dm<sup>3</sup>, estradiol 1,3 ng/dm<sup>3</sup>) [14]. Badania te prowadzone są jednak wrywkowo i nie odzwierciedlają stanu zanieczyszczenia wód tymi związkami.

## Podziękowania

*Praca wykonana w ramach BS/PB-401-301/12.*

## Literatura

- [1] Kowalski B., Oznaczanie wybranych leków z różnych grup terapeutycznych w wodach powierzchniowych z zastosowaniem technik chromatograficznych, Rozprawa doktorska, Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Analitycznej, Politechnika Śląska, Gliwice 2011.
- [2] Sosnowska K., Szyszko K., Gołaś J., Wstępne oznaczanie diklofenaku w ściekach oczyszczonych. Technika chromatografii gazowej z detektorem mas, Krakowska Konferencja Młodych Uczonych, Kraków 2010.
- [3] Kasprzyk-Hordern B., Dąbrowska A., Vieno N., Kronberg L., Nawrocki J., Occurrence of acidic pharmaceuticals in the Warta River in Poland, Chem. Anal. 2007, 52, 289-303.
- [4] Nikolaou A., Meric S., Fatta D., Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments, Anal. Bioanal. Chem. 2007, 387, 1225-1234.
- [5] Kuczyński W., Żuchowicki W., Ocena aktualnej sytuacji w zaopatrzeniu w wodę w Polsce na tle sytuacji w świecie, Rocznik Ochrona Środowiska 2010, 12, 419-465.
- [6] Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thrumann E.M., Pharmaceuticals, Hormones and Other Organic Wastewater Contaminations in U.S Streams 1999-2000, A National Reconnaissance 2002, 1202-1211.

- [7] Velicu M., Suri R., Presence of steroid hormones and antibiotics in surface water of agricultural, suburban and mixed-use areas, *Environ. Monit. Assess.* 2009, 154, 349-359.
- [8] Robinson I., Junqua G., Coillie van R., Thomas O., Trends in the detection of pharmaceutical products and their impact and mitigation in water and wastewater in North America, *Anal. Bioanal. Chem.* 2007, 387, 1143-1151.
- [9] Kallenborn R., Fick J., Lindberg R., Moe M., Nielsen K.M., Pharmaceutical residues in Northern European environments; consequence and perspectives, *Pharmaceuticals in Environment* 2008, 61-74.
- [10] Daneshvar A., Svanfelt J., Kronberg L., Winter accumulation of acidic pharmaceuticals in a Swedish river, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2010, 17, 908-916.
- [11] Wasik-Kot A., Dębska J., Namieśnik J., Pozostałości środków farmaceutycznych w środowisku-przemiany, stężenia, oznaczenia, *Chemia i Inżynieria Ekologiczna* 2003, 10, 723-750.
- [12] Valcarcel Y., Gonzalez Alonso S., Rodriguez-Gil J.L., Analysis of the presence of cardiovascular, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic pharmaceuticals in river and drinking water of the Madrid Region of Spain, *Chemosphere* 2011, 82, 1062-1071.
- [13] Kosjek T., Heath E., Krbavcic A., Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) residues in water samples, *Environment International* 2005, 31, 679-685.
- [14] Dudziak M., Luks-Betlej K., Ocena obecności estrogenów-steroidowych hormonów płciowych w wybranych wodach rzecznych w Polsce, *Ochrona Środowiska* 2004, 26, 21-24.
- [15] Sosnowska K., Grochowiak-Styszko K., Gołas J., Leki w środowisku-źródła, przemiany, zagrożenia, *Krakowska Konferencja Młodych Uczonych*, 2009.
- [16] Stasinakis A., Mermigka S., Samaras V.G., Farmaki E., Occurrence of endocrine disrupters and selected pharmaceuticals in Aisonas River (Greece) and environmental risk assessment using hazard indexes, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2012, 19, 1574-1583.
- [17] Migowska N., Caban M., Stepanowski P., Simultaneous analysis of non-steroidal anti-inflammatory and estrogenic hormones in water and wastewater samples using gas chromatography - mass spectrometry and gas chromatography with electron capture detection, *Science of the Total Environment* 2012, 441, 77-88.
- [18] Janiec W., *Kompedium farmakologii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
- [19] Pedrouzo M., Borrull F., Pocurull E., Marce R.M., Presence of pharmaceuticals and hormones in water from sewage treatment plants, *Water Air Soil Pollut.* 2011, 217, 267-281.
- [20] Adamek E., Jakubczyk J., Baran W., Makowski A., Lipska I., Fotodegradacja wybranych leków przeciwpalnych w środowisku wodnym, *Proceedings of ECOpole* 2011, 5, 149-153.
- [21] Fent K., Effects of pharmaceuticals on aquatic organisms, *Pharmaceuticals in Environment* 2008, 175-203.
- [22] Backhaus T., Sumpter J., Blanck H., On the ecotoxicology of pharmaceuticals mixtures, *Pharmaceuticals in Environment* 2008, 257-276.
- [23] Rosal R., Rodea-Palomares I., Boltes K., Fernandez-Pinas F., Leganes F., Ecotoxicity assessment of lipid regulators in water and biologically treated wastewater using three aquatic organisms, *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2010, 17, 135-144.
- [24] Araujo L., Villa N., Camargo N., Bustos M., Persistence of gemfibrozil, naproxen and menfenamic acid in natural waters, *Environ. Chem. Lett.* 2011, 9, 13-18.
- [25] Brain R.A., Hanson M.L., Solomon K. R., Brooks B., Aquatic plants exposed to pharmaceuticals; effects and risk, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2008, 192, 67-115.
- [26] Oetken M., Nentwig G., Löffler D., Ternes T., Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part I. The antiepileptic drug carbamazepine, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2005, 49, 353-361.
- [27] Lacey C., Basha S., Morrissey A., Tobin J.M., Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater process stream in Dublin, Ireland, *Environ. Monit. Assess.* 2012, 184, 1049-1062.

- [28] Dębska J., Wasik-Kot A., Wasik A., Namieśnik J., Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in natural waters using off-line and on-line SPE followed by LC coupled with DAD-MS, *Chromatographia* 2006, 64, 13-21.
- [29] Kotowska U., Jasińska M., Analiza jakościowa śladowych zanieczyszczeń organicznych w ściekach komunalnych z miast północno-wschodniej Polski, *Inżynieria i Ochrona Środowiska* 2011, 14, 3, 223-232.
- [30] COM 875 report from Commission of European Parliament and the Council on the outcome of the review of Annex of Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council on priority substances in the field of water policy, Brussels 31.01.2012;2011.

## Pharmaceuticals - Potential Threats to Water Environment

The increasing amount of various pharmaceuticals that are used by people results in the contamination of natural environment with these substances. The presented work addresses the problem of contamination of surface water with pharmaceuticals. Due to insufficient procedures for utilization of medical drugs and human and animal excreta these substances present e.g. in hospital wastewater are transported with municipal wastewater to municipal wastewater treatment plants. The majority of wastewater treatment plants do not use advanced methods for treatment of wastewater contaminated with pharmaceuticals. These substances are still present in wastewater after treatment and are discharged to surface water reservoirs. In surface water the active components of pharmaceuticals undergo biodegradation processes at different rates (from couple of minutes to several days). Pharmaceuticals that are less susceptible to biodegradation in water may be accumulated in water ecosystems. This causes the increase in toxicity to fish and water microorganisms. Pharmaceuticals can also infiltrate to groundwater and lead to contamination of drinking water, and thus pose a significant threat to human health.

Pharmaceuticals detected in surface water include: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (the detected concentration of e.g. diclofenac is 170 ng/dm<sup>3</sup> in Sweden, whereas in Poland it is 17÷486 ng/dm<sup>3</sup>, that of ibuprofen is 13÷87 ng/dm<sup>3</sup> in Sweden, whereas in Poland it is 12÷67 ng/dm<sup>3</sup>, that of naproxen is 387÷3140 ng/dm<sup>3</sup> in Spain), estrogens that are used in hormonal drugs (e.g. the concentration of estrone is 1.5 ng/dm<sup>3</sup> in Italy, that of estradiol is 0.15÷3.6 ng/dm<sup>3</sup> in Germany and that of ethynyl estradiol is 0.1÷4.3 ng/dm<sup>3</sup> in Holland), lipid-regulating drugs, carbamazepine – an antiepileptic drug (the detected concentration in surface water is 25÷1070 ng/dm<sup>3</sup> in Germany), and antibiotics. Pharmaceutical residuals in water are detected by gas chromatography with a mass detector and high-performance liquid chromatography.

**Keywords:** pharmaceuticals, drugs, surface water, groundwater, toxicity, aquatic organisms

