

Centre of Environmental Research

Waste Management,
Circular Economy and
Environmental Security



WP X.Y Contamination of the aquatic environment

Environment - Environment for Life
12. – 14. 9. 2022

T A Project SS02030008 Centre of Environmental Research:
C R Waste Management, Circular Economy and Environmental Security is co-financed with the state support of the Technology Agency of the Czech Republic as part of the Environment for Life Program.

www.tacr.cz

Analysis of the consumption of pharmaceuticals in the Czech Republic

Lenka Smetanová
VÚV TGM, v.v.i.

Pharmaceuticals in the environment

- Pharmaceutical pollution has been observed in the last few decades - since the end of the 20th century

Znečištění životního prostředí farmaky je pozorováno v několika posledních dekáдах – od konce 20. století

- Residues of pharmaceuticals are found in practically all components of the environment - in water, soil, sludge, sediments and through them also in plants and organisms

Rezidua farmak se nacházejí prakticky ve všech složkách životního prostředí – ve vodách, půdách, kalech, sedimentech a jejich prostřednictvím pak i v rostlinách a organismech

- Residues of pharmaceuticals have been recorded on all continents

Rezidua farmak byla zaznamenána na všech kontinentech

Characteristics of pharmaceuticals

- Pharmaceuticals are not a homogeneous group of compounds – as a group they are defined by their pharmacological or immunological activity

Farmaka nejsou homogenní skupinou sloučenin – jako skupina jsou definovány tím, že jsou farmakologicky nebo imunologicky aktivní

- Unlike e.g. PAHs or PCBs, they do not have similar physical, chemical, structural or biological properties

Na rozdíl od např. PAUs nebo PCBs nemají podobné fyzikální, chemické, strukturní a biologické vlastnosti

- These are mostly polar substances with a (very) complex chemical structure

Většinou se jedná o polární látky s (velmi) složitou chemickou strukturou

- Some of them can be toxic, mutagenic or endocrine disrupting - in general, continuous input of even very low concentrations and limited degradability leads to accumulation in the environment - they are referred to as so-called pseudo-resistant

Některé z nich mohou být toxické, mutagenní nebo endokrinně disruptivní – obecně kontinuální přísun byť velmi nízkých koncentrací a limitovaná degradabilita vede ke kumulaci v prostředí – označují se jako tzv. pseudoresistentní

Input of pharmaceuticals in the environment

- Pharmaceuticals enter the environment mainly through municipal wastewater – their source is the general population (refers to human pharmaceuticals)

Farmaka vstupují do prostředí převážně prostřednictvím komunálních odpadních vod – jejich zdrojem je běžná populace (týká se humánních farmak)

- Healthcare facilities and industrial plants contribute little to pharmaceutical pollution of environment

Zdravotnická zařízení a průmyslové podniky se na znečištění farmaky podílejí jen minimálně

- Conventional municipal wastewater treatment plants were not designed to remove this type of pollution - pharmaceuticals are degraded in WWTPs with varying efficiencies

Konvenční komunální čistírny odpadních vod nebyly navrhovány pro odstraňování tohoto typu znečištění – farmaka jsou v COV degradována s různými účinnostmi

- Together with the original pharmaceutical substance, its metabolites also enter the waste water, they may have different properties and effects than the original substance, may be converted back to the original substance

Do odpadních vod kromě původní farmaceutické látky vstupují i její metabolity, mohou mít jiné vlastnosti a účinky než původní látka, může docházet zpět k přeměně na původní látku

Analytical methods

- Recently, there has been great development in the field of pharmaceutical analysis – the range of analyzed substances (including their metabolites) increases and analytical methods are being improved (accuracy is improved and the limit of detection is reduced)

V oblasti analytiky farmak v posledních letech dochází k velkému rozvoji – rozšiřuje se spektrum analyzovaných látek (i jejich metabolitů) a zlepšují se analytické metody (zlepšuje se přesnost a snižuje mez detekce)

- Chromatographic methods (HPLC) and mass spectrometry are mainly used, or their combination

Převažují chromatografické metody (HPLC) a hmotnostní spektrometrie, popř. jejich kombinace

- The concentration in the analyzed samples is very low - on the order of ng/l to $\mu\text{g/l}$

Koncentrace v analyzovaných vzorcích je velmi nízká – řádově ng/l až $\mu\text{g/l}$

- It is also necessary to pay attention to the sampling as part of the analysis - appropriately selected sample type, sampling location, sampling time, etc.

Je nutné věnovat pozornost i odběru vzorku jako součásti analýzy – vhodně zvolený typ vzorku, odběrové místo, doba odběru apod.

Consumption of pharmaceuticals

- The pharmaceutical industry and market is one of the economically important sectors

Výroba a trh s léky patří mezi ekonomicky významná odvětví

- Tens of thousands of pharmaceutical products are registered in the EU („commonly" used pharmaceuticals are in the order of thousands)

Jen v EU jsou registrovány desetitisíce lékových produktů („běžně" užívaných léků jsou řádově tisíce)

- Reduce of the consumption at the source (= population) is not possible

Omezení spotřeby u zdroje (= populace) není reálné

- The supply to the environment will continue, rather it is possible to expect an increase in the consumption (ageing population)

Přísun do životního prostředí bude pokračovat, spíše je možné počítat s nárůstem spotřeby (stárnoucí populace)

- It is necessary to search for methods to prevent the primary input of pharmaceuticals into the environment, i.e. to remove them from wastewater and sewage sludge

Je nutné hledat způsoby, jak zabránit primárnímu vnosu farmak do prostředí, tj. odstranit je z odpadních vod a čistírenských kalů

EU and CZ Legislation

- In the EU: Framework Directive 2000/60/EC (WFD – Water Framework Directive) + subsequent regulations and Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council on environmental quality standards in the field of water policy, dynamic Watchlist (already specific compounds)

V EU: Rámcová směrnice 2000/60/ES (WFD – Water Framework Directive) + navazující předpisy a Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2008/105/ES o normách environmentální kvality v oblasti vodní politiky, dynamický Watchlist (už konkrétní farmaka)

- In the Czech Republic: Government Regulation No. 401/2015 Coll. on the indicators and values of permissible surface water and wastewater pollution, details of the permit to discharge wastewater into surface water and sewage systems, and sensitive areas - list of priority and priority dangerous substances, pharmaceuticals are not there yet
- V ČR: nařízení vlády č. 401/2015 Sb. o ukazatelích a hodnotách přípustného znečištění povrchových vod a odpadních vod, náležitostech povolení k vypouštění odpadních vod do vod povrchových a do kanalizací a o citlivých oblastech - seznam prioritních a prioritních nebezpečných látek, farmaka zde zatím chybí

Analysis of drug consumption in the CR

- In the Czech Republic, State Institute for Drug Control (SÚKL) monitors distribution and sale of pharmaceuticals: *The Institute among others supervises the activities of sellers and inspects the handling of human pharmaceutical products in individual places, sellers must keep records and report them to SÚKL.*

V ČR je dohledem nad distribucí a prodejem léčiv pověřen SÚKL:

Ústav mj. vykonává dozor nad činností prodejců a provádí v jednotlivých provozovnách kontroly zacházení s humánními vyhrazenými léčivými přípravky, prodejci musí vést evidenci a reportovat SÚKLu.

- Data on the distribution/consumption of pharmaceuticals is therefore relatively precise – that covers over-the-counter drugs as well as prescription drugs

Data o výdeji/spotřebě léčiv jsou tudíž poměrně přesná – týká se volně prodejných léků i léků na předpis

Analýza spotřeby léčiv v ČR

- The data is accessible at <https://www.sukl.cz>

Data jsou volně přístupná na <https://www.sukl.cz>

- These are data on the supply of pharmaceutical products to pharmacies and other healthcare facilities. Data on distributed pharmaceutical products from operators is available with a delay

Jedná se o údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení. Data o vydaných léčivých přípravcích od provozovatelů jsou k dispozici s určitým zpožděním.

- The available data for the last 3 years (2018, 2019, 2020) were evaluated, the data is reported quarterly, we compiled overviews for each year and an overall overview for the period 2018-2019.

Vyhodnocena byla dostupná data za poslední 3 roky (2018, 2019, 2020), data vykazována čtvrtletně, sestavili jsme přehledy za jednotlivé roky a celkový přehled za období 2018-2019

Primery data

Kód ATC7	Název ATC7	Cesta podání	Počet balení	Finance bez OP a DPH	DDD celkem	DDD/1000/obyv/den
A01A	STOMATOLOGICKÉ PŘÍPRAVKY	Dentální podání	116			
A01AA01	FLUORID SODNÝ	Perorální podání	2 843		284 300	0,2917
A01AA51	FLUORID SODNÝ, KOMBINACE	Dentální podání	25 864			
A01AB03	CHLORHEXIDIN	Dentální podání	9 138		152 300	0,1563
A01AD	JINÁ LÉČIVA PRO LOKÁLNÍ LÉČBU V DUTINĚ ÚSTNÍ	Orální podání	13 311			
A01AD02	BENZYDAMIN	Orální podání	139 839			
A01AD02	BENZYDAMIN	Orofaryngeální podání	11 544			
A01AD11	RŮZNÁ JINÁ LÉČIVA PRO LOKÁLNÍ LÉČBU V DUTINĚ ÚSTNÍ	Dentální podání	112			
A01AD11	RŮZNÁ JINÁ LÉČIVA PRO LOKÁLNÍ LÉČBU V DUTINĚ ÚSTNÍ	Orální podání	85 332			
A02AD	KOMBINACE A KOMPLEXY SLOUČENIN HLINÍKU, VÁPNIKU A HOŘČÍKU	Perorální podání	17 828		51 747	0,0531
A02AD01	KOMBINACE BĚŽNÝCH SOLÍ	Perorální podání	142 985		766 596	0,7865
A02AD04	HYDROTALCIT	Perorální podání	18 316			
A02BA03	FAMOTIDIN	Intravenózní podání	6 840	1 076 098	17 100	0,0175
A02BA03	FAMOTIDIN	Perorální podání	25 397	2 034 916	898 553	0,9219
A02BC01	OMEPRAZOL	Intravenózní podání	41 951	5 330 257	208 162	0,2136
A02BC01	OMEPRAZOL	Perorální podání	584 993	39 398 667	41 665 776	42,7492
A02BC02	PANTOPRAZOL	Intravenózní podání	124 221	14 310 581	231 403	0,2374
A02BC02	PANTOPRAZOL	Perorální podání	318 876	31 390 487	21 308 820	21,8629

- ATC classification (anatomical-therapeutic-chemical classification of pharmaceuticals) - international classification system used by the World Health Organization (WHO)

ATC klasifikace (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv) - mezinárodní systém třídění léčiv používaný Světovou zdravotnickou organizací (WHO)

- Active substances are assigned to different groups according to the organ system on which they act, as well as to their therapeutic, pharmacological and chemical properties

Účinné látky jsou rozděleny do různých skupin podle orgánových systému, na něž působí, a dále jejich terapeutických, farmakologických a chemických vlastností

Defined daily dose

The assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults

Definovaná denní dávka

1 DDD představuje předpokládanou průměrnou udržovací dávku léčiva na jeden den, podávanou k léčbě v hlavní indikaci pro dospělého člověka

ATC classification

- The ATC code - a unique seven-digit combination of letters and numbers - defines five levels (international)

ATC kód – unikátní sedmimístná kombinace písmen a číslic – definuje pět úrovní (mezinárodní)

- e.g. :

A	ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM Trávicí ústrojí a metabolismus
A10	DRUGS USED IN DIABETES Antidiabetika
A10B	BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS Antidiabetika, kromě inzulinů
A10BA	Biguanides Biguanidy
A10BA02	Metformin

Pharmaceuticals consumption in the CR according to DDD



- In total, approximately 2,000 substances are reported annually

Celkově vykazováno cca 2000 položek ročně

- Over 10 million DDD per year - approx. 100 substances

Více než 10 mil. DDD za rok – cca 100 látek

- Interannual differences (2018-2020) are not significant

Meziroční rozdíly (2018-2020) nejsou významné

- 90% is administered orally

90% je podáváno perorálně

2018-2020				
Kód ATC7	Název ATC7	Cesta podání	DDD celkem	DDD/1000/obyv/den
A11CC05	CHOLEKALCIFEROL	Perorální podání	843 966 685	868,8
C10AA05	ATORVASTATIN	Perorální podání	733 201 964	754,9
C10AA07	ROSUVASTATIN	Perorální podání	714 331 016	735,3
B01AC06	KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ	Perorální podání	658 893 744	678,5
C09AA05	RAMIPRIL	Perorální podání	571 796 230	588,8
A02BC01	OMEPRAZOL	Perorální podání	516 347 574	531,7
C09AA04	PERINDOPRIL	Perorální podání	442 883 453	456,0
H03AA01	SODNÁ SŮL LEVOTHYROXINU	Perorální podání	416 548 583	428,9
C08CA01	AMLODIPIN	Perorální podání	401 339 000	413,3
C03CA01	FUROSEMID	Perorální podání	347 626 988	357,9
C09CA07	TELMISARTAN	Perorální podání	347 396 232	357,7
M01AE01	IBUPROFEN	Perorální podání	339 198 296	349,2
A10BA02	METFORMIN	Perorální podání	332 308 518	342,2
A02BC02	PANTOPRAZOL	Perorální podání	244 114 893	251,3
C07AB02	METOPROLOL	Perorální podání	229 913 418	236,8
C09BA04	PERINDOPRIL A DIURETIKA	Perorální podání	218 993 300	225,5
N05CF02	ZOLPIDEM	Perorální podání	214 523 558	220,9
C09BB04	PERINDOPRIL A AMLODIPIN	Perorální podání	190 923 180	196,6
C09BX01	PERINDOPRIL, AMLODIPIN A INDAPAMID	Perorální podání	182 780 640	188,1
C07AB07	BISOPROLOL	Perorální podání	176 130 566	181,3

Consumption of pharmaceuticals in the CR- in mass units

- https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ database was used for the conversion to mass units

Pro přepočet na hmotnostní jednotky využita databáze https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

- Some pharmaceuticals are combination of two or more different substances, then quantification for the individual components must be done

V některých případech se jedná o kombinace dvou a více různých farmak, pak je nutné vyčíslit pro jednotlivé složky (metformin)

- In some cases, it is not possible to do calculation to mass units - there are only a few of them

V některých případech nelze na hmotnostní jednotky převést – je jich minimum

Consumption of pharmaceuticals in the CR- in mass units



	2018 (t/year)	2019 (t/year)	2020 (t/year)
METFORMIN	217	226	221
IBUPROFEN	152	102	154
PARACETAMOL	75	53	95
ALOPURINOL	21	17	23
AMOXICILLIN AND BETA-LACTAMASE INHIBITOR	25	14	15
METAMIZOLE SODIUM	16	11	15
GABAPENTIN	15	12	16
LEVETIRACETAM	12	10	14
VALPROIC ACID	13	10	13
METOPROLOL	12	11	11
ACETYLCYSTEIN	11	8	8
ACETYLSALICYLIC ACID	8	5	9
DICLOFENAC	3	2	3
VALSARTAN	2	2	2

- In comparison with worldwide consumption: of the 16 pharmaceuticals with the largest consumption (Patel et al. 2019), 15 of them are at the top in the Czech Republic

V porovnání se světovou spotřebou: ze 16 farmak s největšími spotřebami je v ČR 15 na předních místech ve spotřebách také

- Globally, metformin and ibuprofen are the most consumed, the same in the Czech Republic

Celosvětově je největší spotřeba metforminu a ibuprofenu, totéž v ČR

- Some pharmaceuticals, in addition to their individual form, are also administered in combinations of two or more medicinal substances

Některá léky jsou kromě samostatné formy podávány i v kombinacích dvou a více léčivých látek

- The consumption of dozens of other pharmaceuticals is hundreds to thousands of kilograms per year

Několik desítek dalších farmak má spotřeby stovky až tisíce kilogramů za rok

- The total weight consumed is not the only criterion for evaluation - some substances are already active in very low concentrations (hormones)

Celková spotřebovaná hmotnost není jediným kritériem pro hodnocení – některé látky působí již ve velmi nízkých koncentracích (hormony)

Consumption of pharmaceuticals in the CR according to ATC



- **ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STEROIDS (M01A)** – ibuprofen, naproxen, diclofenac

NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÁ A PROTIREVMATICKÁ LÉČIVA (M01A) – ibuprofen, naproxen, diklofenak

- **ANALGESICS (N02)** – paracetamol, acetylsalicylic acid, tramadol

ANALGETIKA (N02) – paracetamol, kyselina acetylsalicylová, tramadol

- **CARDIOVASCULAR SYSTEM (C)** – metoprolol, atorvastatin, furosemid, telmisartan, acetobutolol, losartan, verapamil, valsartan, irbesartan, atenolol, celiprolol, ramipril, simvastatin, sotalol

KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM (C) – metoprolol, atorvastatin, furosemid, telmisartan, acetobutolol, losartan, verapamil, valsartan, irbesartan, atenolol, celiprolol, ramipril, simvastatin, sotalol

- **ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE (J01)** – clarithromycin, clindamycin, azithromycin, doxycyclin, amoxicillin, cefuroxim, benzylpenicillin

ANTIBAKTERIÁLNÍ LÉČIVA PRO SYSTÉMOVOU APLIKACI (J01) – klarithromycin, klindamycin, azithromycin, doxycyklin, amoxicilin, cefuroxim, benzylpenicilin

- **DRUGS USED IN DIABETES (A10)** - metformin

LÉČIVA K TERAPII DIABETU (A10) - metformin

- **ANTIEPILEPTICS (N03)** – gabapentin, carbamazepine, lamotrigin

ANTIEPILEPTIKA (N03) – gabapentin, karbamazepin, lamotrigin

- **PSYCHOANALEPTICS (N06)** – setraline, venlafaxine, citalopram, mirtazapine

PSYCHOANALEPTIKA (N06) – setralin, venlafaxin, citalopram, mirtazapin

Consumption of pharmaceuticals in the CR and their occurrence in waters

	raw sewage	treated wastewater	surface water (rivers)
Metformin	tens of µg/l	hundreds of ng/l	hundreds of ng/l
Ibuprofen	ones of µg/l	hundreds of ng/l	tens of ng/l
Diclofenac	ones of µg/l	hundreds of ng/l	tens of ng/l
Hydrochlorothiazid	ones of µg/l	hundreds of ng/l	tens of ng/l
Gabapentin	ones of µg/l	hundreds of ng/l	tens of ng/l
Paracetamol	ones of µg/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Carbamazepine	hundreds of ng/l	hundreds of ng/l	tens of ng/l
Ketoprofen	hundreds of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Metoprolol	hundreds of ng/l	hundreds of ng/l	tens of ng/l
Tramadol	hundreds of ng/l	hundreds of ng/l	tens of ng/l
Acetobutolol	hundreds of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Telmisartan	hundreds of ng/l	hundreds of ng/l	hundreds of ng/l
Sulfamethoxazol	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Trimetoprim	tens of ng/l	tens of ng/l	ones of ng/l
Clarithromycin	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Azithromycin	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Bisoprolol	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Citalopram	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Lamotrigin	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Mirtazapine	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l
Atorvastatin	tens of ng/l	tens of ng/l	tens of ng/l

- Based on data from research carried out at WRI TGM, p.r.i.

Data z výzkumů prováděných ve VÚV TGM, v.v.i.

- In raw sewage, the trends copy consumption to a certain extent, in treated wastewater there is a partial removal or conversion of the original substance (for some of them), and in rivers there is even a cumulative effect (load from the river basin)

Ve splaškových vodách trendy do jisté míry kopírují spotřebu, ve vyčištěných odpadních vodách dochází k částečnému odstranění nebo přeměně původní látky, v řekách už i kumulativní efekt (přichází znečištění z povodí)

Conclusion

- Consumption of pharmaceuticals in the Czech Republic corresponds to consumption in the countries with accessible healthcare systems
Spotřeba farmak v České republice odpovídá spotřebám v zemích s dostupnou zdravotní péčí
- The consumption of pharmaceuticals can hardly be limited
Spotřebu farmak lze jen stěží omezit
- The quantities consumed are not the only criteria for assessing their threat to the (aquatic) environment
Spotřebovaná množství nejsou jediným kritériem pro hodnocení jejich nebezpečnosti pro (vodní) prostředí
- The main source of pharmaceuticals in the aquatic environment is wastewater
Hlavním zdrojem farmak ve vodním prostředí jsou odpadní vody
- We need to find ways to effectively remove pharmaceuticals from wastewater and apply them
Musíme hledat způsoby, jak farmaka z odpadních vod účinně odstranit a aplikovat je