

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ BOTANIKY

DIPLOMOVÁ PRÁCE

VÝSKYT FARMAK V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ I.

Vedoucí diplomové práce: RNDr. Jitka Vytlačilová, Ph.D.

Vedoucí katedry: doc. ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, květen 2018

Gabriela Tkáčová

CHARLES UNIVERSITY
FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRALOVE
DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL BOTANY

DIPLOMA THESIS

THE OCCURENCE OF PHARMACEUTICALS IN THE
ENVIRONMENT I.

Supervisor: RNDr. Jitka Vytlačilová, Ph.D.

Head of Department: doc. ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Hradec Králové, May, 2018

Gabriela Tkáčová

Poděkování

Ráda bych poděkovala RNDr. Jitce Vytlačilové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a trpělivost při zpracování této diplomové práce.

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Práce vznikla za podpory SVV 260 412.

V Hradci Králové, květen 2018

.....

Gabriela Tkáčová

Obsah

Seznam zkratk.....	8
1 Úvod.....	10
2 Cíl práce	12
3 Léčiva	13
3.1 Léčivý přípravek.....	13
3.2 Klasifikace léčiv	13
3.3 Spotřeba léčv	14
3.4 Osud léčiva v organismu	15
4 Léčiva v životním prostředí.....	16
4.1 Distribuce léčiv do životního prostředí.....	17
4.2 Rozšíření léčiv v životním prostředí.....	18
4.2.1 Povrchové vody	18
4.2.2 Podzemní vody	18
4.2.3 Pitná voda	19
4.2.4 Půda a sediment	20
4.2.5 Necílové organismy	20
4.3 Čistírny odpadních vod	22
4.4 Mechanismy odstranění léčiv.....	25
4.4.1 Fotodegradace.....	25
4.4.2 Sorpce	25
4.4.3 Biodegradace	26
4.4.4 Chemická oxidace	26
4.4.5 Membránové metody.....	26
4.4.6 Aktivní uhlí	28

4.4.7 Rostliny a fytofarmacie	28
4.4.8 Likvidace čistírenských kalů	30
5 Hodnocení environmentálních rizik.....	33
6 Analytické stanovení léčiv	36
7 Hodnocení vybraných skupin léčiv	39
7.1 Antidiabetika: Perorální antidiabetika.....	39
7.1.1 Diabetes mellitus	39
7.1.2 Perorální antidiabetika	39
7.1.3 Vývoj dodávek	41
7.1.4 Výskyt v životním prostředí	44
7.2 Hypolipidemik: C10AA: Inhibitory HMG-CoA reductázy	49
7.2.1 Mechanismus účinku a farmakokinetika	49
7.2.2 Vývoj dodávek	51
7.2.3 výskyt v životním prostředí.....	54
7.2.4 Mechanismy odstranění	56
7.3 Antidepresiva: N06AB: Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	57
7.3.1 Depresivní porucha.....	57
7.3.2 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	57
7.3.3 Farmakokinetika SSRI	58
7.3.4 Vývoj dodávek	61
7.3.5 Výskyt v životním prostředí	64
7.3.6 Mechanismy odstranění	66
8 Závěr	68
Seznam literatury.....	71

Abstrakt 87

Abstract 89

Seznam zkratek

5-HT	Serotonin
APCI	Chemická ionizace za atmosférického tlaku
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv
ATP	Adenosintrifosfát
BSK-5	Pětidenní biochemická spotřeba kyslíku
CYP	Cytochrom P 450
ČOV	Čistírna odpadních vod
DDD	Definovaná denní dávka
DM	Diabetes mellitus
Dose _{ai}	Maximální denní dávka
DPP-4	Dipeptidyl peptidáza-4
EC ₅₀	Efektivní koncentrace, která vyvolá odpověď u 50 % testovaných organismů
EHIS	Evropské výběrové šetření o zdraví
EMA	Evropská léková agentura
EPA	Agentura pro ochranu životního prostředí
ERA	Hodnocení enviromentálního rizika
ESI	Ionizace elektrosprejem
F _{pen}	Faktor pronikání látky na trh
FLD	Fluorescenční detekce
FO	Osmóza
GC	Plynová chromatografie
GLP-1	Glukagon-like peptid 1
HMG CoA	3-hydroxymethyl-3-glutaryl koenzym A
HPLC	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IMAO	Inhibitory monoaminoxidázy
ISO	Mezinárodní organizace pro standardizace
K _{oc}	Sorpční koeficient
K _{ow}	Rozdělovací koeficient oktanol-voda
L1, L4	Larvální stádia
LC	Kapalinová chromatografie

LDL	Nízkodenzitní lipoprotein
LLE	Extrakce do organického rozpouštědla
LOQ	Mez stanovitelnosti
MS	Hmotnostní spektrometrie
MŽP	Ministerstvo životního prostředí
NF	Nanofiltrace
NOEC	Koncentrace bez pozorovaného účinku
OATP1B1	Transportní protein organických aniontů 1B1
OECD	Organizace pro hospodářskou organizaci a rozvoj
PAD	Perorální antidiabetika
PEC	Předpokládaná koncentrace v prostředí
pH	Vodíkový exponent
PNEC	Koncentrace, při které nedochází k nepříznivým účinkům
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptors
Q	Kvadrupól
QqQ	Trojité kvadrupól
RO	Reverzní osmóza
SGLT2	Sodíkový a glukózový kotransportér
SPE	Extrakce na pevné fázi
SSRI	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZO	Světová zdravotnická organizace
SZÚ	Státní zdravotní ústav
T _{1/2}	Biologický poločas
TOF	Analyzátor doby letu
USA	Spojené státy Americké
UV	Ultrafialové záření
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistik
V _d	Distribuční objem
VAK HK	Vodovody a kanalizace Hradec Králové
WasteW _{inhab}	Množství odpadní vody vyprodukované jedním člověkem za jeden den

1 Úvod

Léčiva jsou pro zdraví lidí i zvířat nepostradatelná. Z definice léčiva vyplývá, že jde o látky, které ovlivňují fyziologické funkce člověka nebo zvířete. Účinek může být farmakologický, metabolický, imunologický, nebo léčivo může být využito k prevenci či diagnostickým účelům. (Kotyza et al., 2009; Klatte et al., 2017; Zákon č. 378/2007 Sb., Z. o léčivech) Léčiva a jejich metabolity jsou v životním prostředí nacházena již několik dekád. Detekovány byly například v povrchových a podzemních vodách, pitné vodě, sedimentech, čistírenských kalech ale také v hnoji. (Klatte et al., 2017) Přítomnost léčiv byla například zaznamenána v pitné vodě v českých domácnostech a tato skutečnost přitáhla pozornost českých médií i veřejnosti k problematice znečištění vod farmaky. Přítomnost léčiv v životním prostředí může významně ovlivnit velké množství organismů. V českých vodách byla například pozorována změna pohlaví sameček některých ryb po expozici hormonálními látkami, které byly a jsou do vody uvolňovány. Farmakoterapie je dnes zakotvena v každodenním lidském životě, a detekce léčiv v životním prostředí se časem může stát úplně normálním jevem. (Brooks, Huggett, 2012; Vitalia, 2012; Veselý, 2007)

Velké množství farmak podstoupí v těle člověka nebo zvířete strukturální změny. Změny mohou být způsobeny vlivem mikroorganismů přítomných ve střevech, či enzymy lidského metabolismu. Výsledkem tohoto procesu jsou metabolity, které jsou z těla vylučovány pryč. (Kümmerer, 2008) Ve valné většině případů jsou léčiva vylučována z organismu močí nebo stolicí. I po vyloučení z organismu mohou nezměněná léčiva a jejich metabolity zůstat aktivní. V případě humánních léčivých přípravků, se dostávají do kanalizace a čistíren odpadních vod. Proces jejich odstraňování není dokonalý, a léčiva se mohou dostat dále do životního prostředí. Dostávají se do povrchových vod, spodních vod, sedimentu, půdy a ohrožují i necílové organismy. Rezidua léčiv můžeme detekovat dokonce i v pitné vodě. (Jjemba, 2008; Kümmerer, 2009; Kožíšek et al., 2013)

Celosvětová spotřeba léčiv neustále stoupá a v dnešní době se používá více než 100 000 chemikálií s různou mírou toxicity, které mohou ohrožovat rostliny, zvířata, lidi i celé ekosystémy. (Kümmerer, 2004)

Depresivní porucha, diabetes mellitus i poruchy tukového metabolismu jsou onemocnění postihující relativně velké procento lidí. Lidí s těmito onemocněními přibývá, stejně jako spotřeba léčiv, které se užívají při jejich terapii. Některá z těchto léčiv jsou již prokázanými kontaminantami životního prostředí a jejich osud v životním prostředí je nadále studován. (OECD, 2015; OECD, 2017)

2 Cíl práce

Cílem této práce je shrnout a podat informace o výskytu vybraných skupin léčiv v životním prostředí, se zaměřením na antidepresiva skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, inhibitory HMG CoA reductázy a perorální antidiabetika. Vypracovat přehled o výskytu těchto skupin léčiv v kompartmentech životního prostředí a podat informace o reálných množstvích kontaminantů i účinků na necílové organismy. Nastínit princip čištění odpadních vod a mechanismy odstranění léčiv. Popsány jsou také analytické metody, které jsou využívány při stanovení léčiv v prostředí.

3 Léčiva

3.1 Léčivý přípravek

Dle zákona č. 378/2007 Sb. Zákona o léčivech, se léčivým přípravkem rozumí:

„a) látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo

b) látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.“ (Zákon č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech)

Léčivou látkou se rozumí jakákoliv látka nebo směs látek určená k použití při výrobě nebo přípravě léčivého přípravku, která se po použití při této výrobě nebo přípravě stane účinnou složkou léčivého přípravku určenou k vyvinutí farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku za účelem obnovy, úpravy nebo ovlivnění fyziologických funkcí anebo ke stanovení lékařské diagnózy.

Za léčiva jsou považovány léčivé látky a léčivé přípravky. (Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech)

3.2 ATC klasifikace léčiv

Systém dělící léčiva do kategorií na základě jejich terapeutických, farmakologických a chemických vlastností se nazývá Anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém, zkráceně ATC. Léčiva jsou klasifikována v pěti úrovních. V první úrovni jsou rozděleny do čtrnácti hlavních skupin, na základě toho, kde se odehrává účinek – anatomická úroveň. Na druhé úrovni jsou léčiva roztríděna podle jejich užití. Třetí podskupina souvisí s farmakologickým hlediskem, čtvrtá specifikuje chemickou strukturu podskupiny léčiv a pátá úroveň vyjadřuje vlastní léčivou látku. (WHOCC, 2011)

Anatomická skupina	A	Trávicí trakt a metabolismus
Terapeutická skupina	A10	Léčiva k terapii diabetu
Terapeutická/farmakologická podskupina	A10B	Antidiabetika, kromě inzulínů
Chemická podskupina	A10BA	Biguanidy
Léčivá látka	A10BA02	Metformin

Tabulka 1: Zařazení metforminu dle ATC klasifikace. (WHOCC, 2011)

3.3 Spotřeba léčiv

Dle hlášení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) o dodávkách léčivých přípravků do ČR v roce 2016, bylo z celkového počtu 55 888 registrovaných variant¹ léčivých přípravků, kombinujících přes 2000 léčivých a pomocných látek, dodáno do lékáren a zdravotnických zařízení 8 999 variant přípravků (což je 16,10 % z celkového počtu registrovaných variant).

Celkem bylo dodáno 260,83 mil. balení v celkovém počtu 6 542,85 mil. definovaných denních dávek (DDD). (SÚKL,2017; Vyhláška č. 85/2008 Sb., Vyhláška o seznamech léčivých a pomocných látek)

Na celostátní úrovni můžeme sledovat množství distribuovaných léků. Pro potřeby sledování spotřeb léků byl vytvořen ATC systém a DDD, jako jednotka ve studiích zabývajících se spotřebou léků. Světová zdravotnická organizace (SZO) v roce 1981 doporučila systém ATC/DDD. Tato metodika je doporučována SZO pro sledování spotřeby léčiv na národní i mezinárodní úrovni. DDD je definovaná jako průměrná udržovací denní dávka, obvykle podávána u dospělých. Je to fixní jednotka, nezávislá na lékové formě a ceně. (Kořístková et al., 2006)

Pro hodnocení spotřeby léčiv se využívají údaje z hlášení distributorů o dodávkách léčiv zdravotnickým zařízením, lékárnám, prodejcům vyhrazených léčiv i dodávkách humánních léčiv veterinárním lékařům, které sleduje SÚKL. Není to však reálná spotřeba

¹ Variantou léčivého přípravku se rozumí léčivý přípravek identifikovaný kódem SÚKL, který je přidělen každému přípravku zvlášť s ohledem na sílu, velikost balení a lékovou formu.

léčiv pacientem, nejsou k dispozici úplná data o výdejích léčivých přípravků pacientům. Tato hlášení podává SÚKL jen malá část lékáren. (SÚKL, nedatováno₂)

3.4 Osud léčiva v organismu

Léčiva mají několik způsobů aplikace. Nejčastější formou jsou perorální léčivé přípravky. Dále jsou k dispozici inhalační formy, topické podání např. na kůži, intravenózní podání, intramuskulární, subkutánní, rektální. Aby se léčivo mohlo dostat k místu svého působení, musí se nejdříve dostat do krevního řečiště absorbcí. Při perorálním podání se léčivo vstřebává z gastrointestinálního traktu. Jakmile dosáhne krevního řečiště, je léčivo distribuováno v organismu. Poslední fází je pak eliminace léčiva. (Lüllman et al., 2012)

Eliminaci dělíme na metabolismus a exkreci. Metabolismus neboli biotransformace, zvyšuje polaritu léčiva a usnadňuje tím jeho exkreci. Největší biotransformační aktivitu mají játra. Při metabolické konverzi léčiv dochází ke změně jejich molekuly, a tvoří se látky s *a*) výrazně redukovanou farmakologickou aktivitou, nebo *b*) přibližně stejnou aktivitou, nebo *c*) výrazně potencionovanou aktivitou (např. proléčiva). Metabolismus xenobiotik dělíme do dvou fází: první fáze, tzv. nesyntetická, zahrnuje oxidaci, redukci a hydrolýzu léčiva. Do molekuly léčiva jsou zaváděny polární funkční skupiny jako např. -OH, -NH₂, -COOH. Ve většině případů jsou tyto reakce katalyzovány monooxygenázovým systémem cytochromu P-450. Cytochrom P450 je velká nadrodina enzymů. Při metabolismu se nejčastěji uplatňují izoformy CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9, CYP1A2. V druhé fázi biotransformace se reaktivní skupina molekuly konjuguje s endogenní molekulou. Nejčastěji s kyselinou glukuronovou, sulfátem, glycinem, acetátem, glutathionem. Výsledkem je nejčastěji farmakologicky neaktivní, hydrofilní metabolit. (Štaud, 2017_a) Po metabolizaci xenobiotika je látka exkretována z organismu pryč. Hlavní exkreční mechanismy jsou: renální exkrece, biliární exkrece a exkrece plícemi. Při renální exkreci je léčivo vylučováno močí, při biliární je vylučováno žlučí, a z těla je vyloučeno stolicí. Plícemi pak jsou exkretovány prchavé látky ve vydechaném vzduchu. (Štaud, 2017_b)

4 Léčiva v životním prostředí

Během posledních pár desetiletí je zvýšená pozornost věnována výskytu a osudu léčiv v životním prostředí, zaměřena hlavně na akvatické prostředí. Léčivé látky jsou uvolňovány do životního prostředí desítky let, nicméně o jejich osud se lidé začali zajímat relativně nedávno. Léčivé látky jsou navrhovány tak, aby byly biologicky aktivní a odolné vůči biodegradaci. Na základě fyzikálně chemických vlastností je pak můžeme hodnotit jako potenciálně perzistentní v prostředí a s potenciálem k bioakumulaci. (Kotyza et al., 2009; Hilton et al., 2003; Klavarioti et al., 2009)

První vědecké výzkumy zabývající se léčiv v prostředí byly provedeny v 70. letech 20. století. Konkrétně se jednalo o hormonální látky, u kterých bylo zjištěno že nejsou z životního prostředí snadno odbouratelné. Později byly polutanty detekovány i v jiných kompartmentech: odpadních vodách, vodních plochách, v půdě. (Kümmerer, 2004)

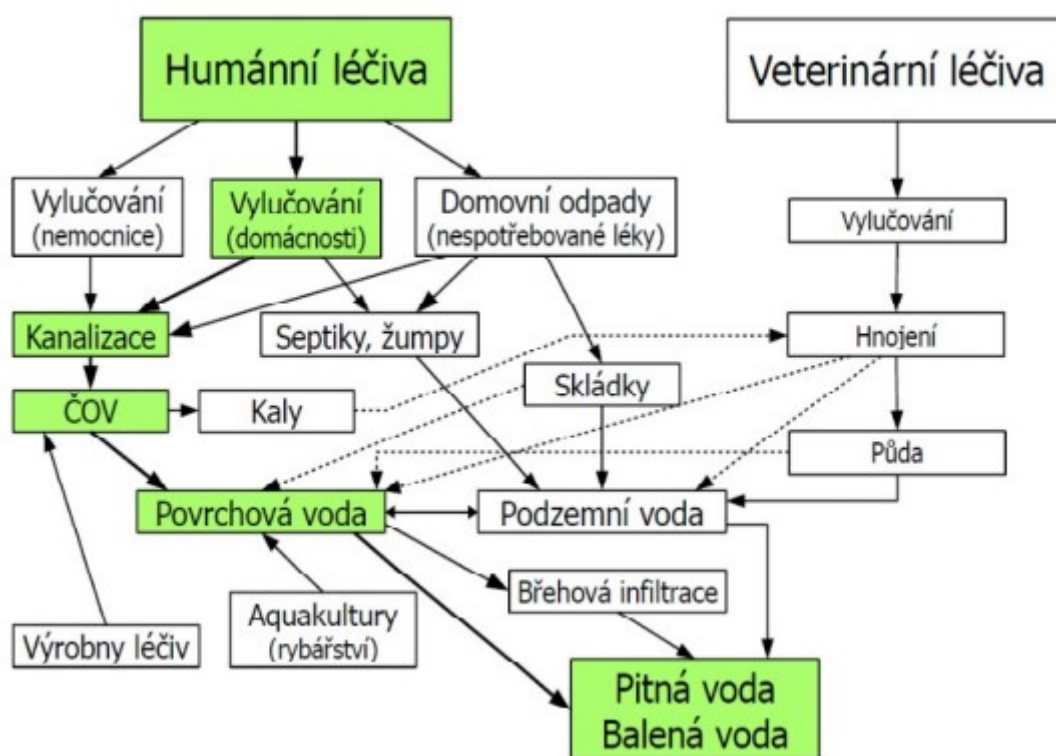
V Evropské unii je v humánní medicíně používáno na 3000 různých látek. Většina běžně užívaných léčiv jsou protizánětlivé léky, analgetika, antibiotika, regulátory hladiny lipidů, betablokátory a steroidní látky. V Anglii, Německu a Austrálii byly kolem roku 2000 nejčastěji užívaná léčiva spotřebována v množství několika stovek tun ročně. Kvůli nekompletní eliminaci v čistírnách odpadních vod (ČOV) se rezidua farmak a jejich metabolitů dostávají do životního prostředí. Na odtoku ČOV jsou detekovány hodnoty v koncentracích několika ng/l až µg/l. V říčních tocích, jezerech i mořské vodě pak byly detekovány farmaka v řádu ng/l. (Christen et al., 2010)

Léčivá látka	Německo 1999	Německo 2000	Německo 2001	Austrálie 1998	Anglie 2000
Acetylsalicylová kyselina	902,27	862,6	836,26	20,4	-
Paracetamol	654,42	641,86	621,65	295,9	390,9
Metoprolol	67,66	79,15	92,97	-	28,98

Tabulka 2: Roční spotřeba vybraných léčiv v tunách/rok. (Převzato a upraveno: Fent et al., 2006)

4.1 Distribuce léčiv do životního prostředí

Primárním zdrojem léčiv a jejich metabolitů v odpadních vodách jsou pacienti. Svůj podíl na znečištění prostředí léčivými mají i zvířata, a to převážně hospodářská zvířata. Humánní léčiva mohou být primárně vyloučena močí nebo stolicí do kanalizace, a odtud putují do čistírny odpadních vod. Čištění v ČOV není dokonalé, a tak určité procento léčiv nebo jejich metabolitů je vypouštěno do prostředí. Léčiva se během čištění sorbují na aktivovaný kal, který může být později využit k hnojení. Tímto se otevírá cesta léčivu a jeho metabolitům do půdy, povrchových i spodních vod. Další možností, jak se léčiva dostávají do prostředí jsou při úniku z průmyslu při jejich výrobě, nebo při nesprávné likvidaci např. prošlých léků do komunálního odpadu. (Kotyza et al., 2009; Paíga et al., 2016; Julínková, 2016) Veterinární léčiva se do životního prostředí dostávají přímým vyloučením hospodářskými či domácími zvířaty, hnojením půdy, nebo i nevhodným odstraněním nevyužitých léčiv určených pro veterinární užití. (Bártíková et al., 2016)



© Obrázek 1: Schéma možných zdrojů a cest výskytu léčiv ve vodním prostředí (převzato od: Kožíšek et al., 2013)

4.2 Rozšíření léčiv do životního prostředí

Na řešení otázky výskytu léčiv v prostředí a jejich osudu se zabývají výzkumné týmy po celém světě, nejvíce pak v USA, Německu, Švýcarsku a dalších zemích západní Evropy. Díky jejich práci byla vytvořena databáze, která posuzuje rizika léčiv pro životní prostředí. Tato databáze je spravována americkým National Centers for Coastal Ocean Science (NCCOS). (Kotyza et al., 2009; NCCOS, 2016)

4.2.1 Povrchové vody

Povrchové vody bývají zpravidla nejvíce zasaženy znečištěním léčivy. Nejvíce postiženy bývají střední a dolní toky řek, na kterých se vyskytují aglomerace a hodně ČOV. Kontaminaci léčivy byly zaznamenány i v různých částech vodního prostředí: na přítocích a odtocích ČOV, v povrchových vodách, mořských vodách, podzemních vodách, i v pitné vodě. První hlášený výskyt léčiv ve vodách byl zaznamenán ve městě Kansas ve Spojených státech v roce 1976, jednalo se o klofibrovou kyselinu v koncentracích 0,8 až 2 µg/l. Následovaly další studie. Ve Velké Británii v roce 1981 objevili 25 léčiv ve vzorcích z řeky Lee, tetracyklin, sulfamethoxazol, theofylin, erythromycin a dextropropoxyfen v koncentracích do 1 µg/l. Následovala studie v Německu sledovala 32 léčiv v odpadních vodách a řekách, vybrané léčiva detekovali ve více než 80% vzorků. V roce 1998 proběhla studie také na řece Labe, převážně na území Německa. V koncentracích jednotek až stovek µg/l detekovali léčiva: karbamazepin, diklofenak, ibuprofen, některá antibiotika a hypolipidemika. Do dnešního dne bylo vypracováno velké množství studií, zaměřující se na výskyt léčiv v životním prostředí a hlavně ve vodním prostředí. (Kotyza et al., 2009; Santos et al., 2010; Ebele et al., 2017; Wiegel et al., 2004)

4.2.2 Podzemní vody

Je jen málo studií sledujících výskyt léčiv v podzemních vodách. Ve většině případů byly kontaminanty detekovány v blízkosti skládek, ČOV, nebo kanalizací, kdy mohlo dojít k průsaku a nevypovídá to nic o globálním stavu. Podzemní vody jsou relativně dobře izolovány od povrchových vod, a to je pravděpodobně důvod relativně menšího znečištění těchto lokalit. Nicméně bylo detekováno široké spektrum léčiv, ale i další látky určené pro osobní péči, jako jsou například látky obsažené v opalovacích krémech a kosmetice.

Opakovaně byla pozorována přítomnost některých léčiv ze skupiny antibiotik, analgetik, steroidních látek, antidepresiv, antipyretik, z dalších látek pak kofein, látky s desinfekčními vlastnostmi, látky užívané v kosmetice, a mnoho dalších. Často pozorované látky v podzemních vodách konkrétně byly: sulfamethoxazol, sulfamethazin, ofloxacin, norfloxacin, azithromycin, chemoterapeutikum trimethoprim, ibuprofen, naproxen, diklofenak, salicylová kyselina, bezafibrát, gemfibrozil, klofibrová kyselina, karbamazepin, diazepam, primidon, kontrastní látka iopamidol, propranolol, metoprolol. Detekovány byly v řádu až stovek ng/l. Z dlouhodobého hlediska představují potenciální riziko pro životní prostředí, jen několik málo látek je monitorováno v podzemních vodách dlouhodobě. Jakmile je podzemní voda jednou kontaminovaná, je velmi obtížné danou látku odstranit. Proto je důležité identifikovat zdroj znečištění a zavést kontroly. Již byla nějaká řešení navrhnutá, avšak stále potřebují optimalizaci a validaci metodiky. (Kotyza et al., 2009; Sui et al., 2015; Lopez-Serna et al., 2013)

4.2.3 Pitná voda

První xenobiotikum v pitné vodě našli němečtí vědci před více než 20 lety. Detekovali kyselinu klofibrovou. Zpracována byla řada studií, které kontaminaci potvrdili. Později byly detekovány i další léčiva jako např. karbamazepin a bezafibrát. V ČR ve vodní nádrži Želivka byly detekovány estrogy v koncentraci 2 ng/l. (Kotyza et al., 2009)

V letech 2009-2011 provedl Státní zdravotní ústav (SZÚ) plošný screening humánních léčiv v pitných vodách ČR v rámci výzkumného projektu. Sledováno bylo pět látek: naproxen, ibuprofen, diklofenak, karbamazepin a 17 α -ethinylestradiol. Bylo zjištěno že se v pitné vodě nacházejí jen výjimečně a ve stopových koncentracích. Ze 100 vzorkovaných vodovodů byly nálezy jen ve třech vzorcích ze dvou vodovodů. Detekován byl jen ibuprofen a karbamazepin, jejichž koncentrace byla nad mezí stanovitelnosti (LOQ = 0,5 ng/l). Ibuprofen byl detekován v koncentraci 0,5 až 1,2 ng/l a karbamazepin v koncentraci 4,0 ng/l. (SZÚ, 2012)

V Polsku proběhla v relativně nedávné době studie výskytu léčiv v pitné vodě v okolí Gdaňsk. Sledovali celkem 17 léčiv, z toho detekovali 6 z nich. Detekční limit byl v rozmezí 0,9 až 5,7 ng/l. Mezi detekovanými léčivy byl ibuprofen, paracetamol, naproxen, ketoprofen, diklofenak a flurbiprofen v koncentraci několika jednotek až desítek ng/l. (Caban et al., 2015)

V Německu byla poprvé detekována kyselina klofibrová v kohoutkové vodě v roce 1993, v koncentraci do 165 ng/l. V další studii odebírali vzorky ze 14 různých berlínských vodovodů, a sledovali výskyt kyseliny klofibrové a jejího metabolitu N-(fenylsulfonyl)-sarkosinu, které byly detekovány v řádu desítek ng/l. (Heberer, 2002)

4.2.4 Půda a sedimenty

Zdroje farmaceutických kontaminantů v půdě jsou různé. Můžeme jmenovat několik největších zdrojů: skládky, zvířecí exkrementy, čistírenské kaly (městských, nemocničních ČOV), odpady z domácnosti, nebo zalévání půdy vodou z blízkosti ČOV. Důležitou úlohu při znečišťování půdy léčiv hraje aplikace stabilizovaných čistírenských kalů. Léčivo se může sorbovat na půdní částice, nebo prosáknout s vodou do hlubších vrstev. (Briones et al., 2016; Li, 2014)

Ve městě Braunschweig se zavlažovalo a hnojilo vodou s čistírenskými kaly po více než 45 let. Studie prokázala degradaci látek z více jak 80 %. Z dvaapadesáti sledovaných látek, detekovali v prosakující vodě jen čtyři látky, mezi nimiž byl i karbamazepin. (Kotyza et al., 2009) Mezi pět nejčastěji detekovaných látek v půdě patřily chemoterapeutikum trimetoprim, sulfadiazin, nesteroidní antiflogistika ibuprofen a diklofenak, a antiepileptikum karbamazepin. Obecně jsou detekované koncentrace v porovnání s koncentracemi ve vodě malé. Nejčastěji detekovaným léčivem byl karbamazepin. (Li, 2014)

4.2.5 Necílové organismy

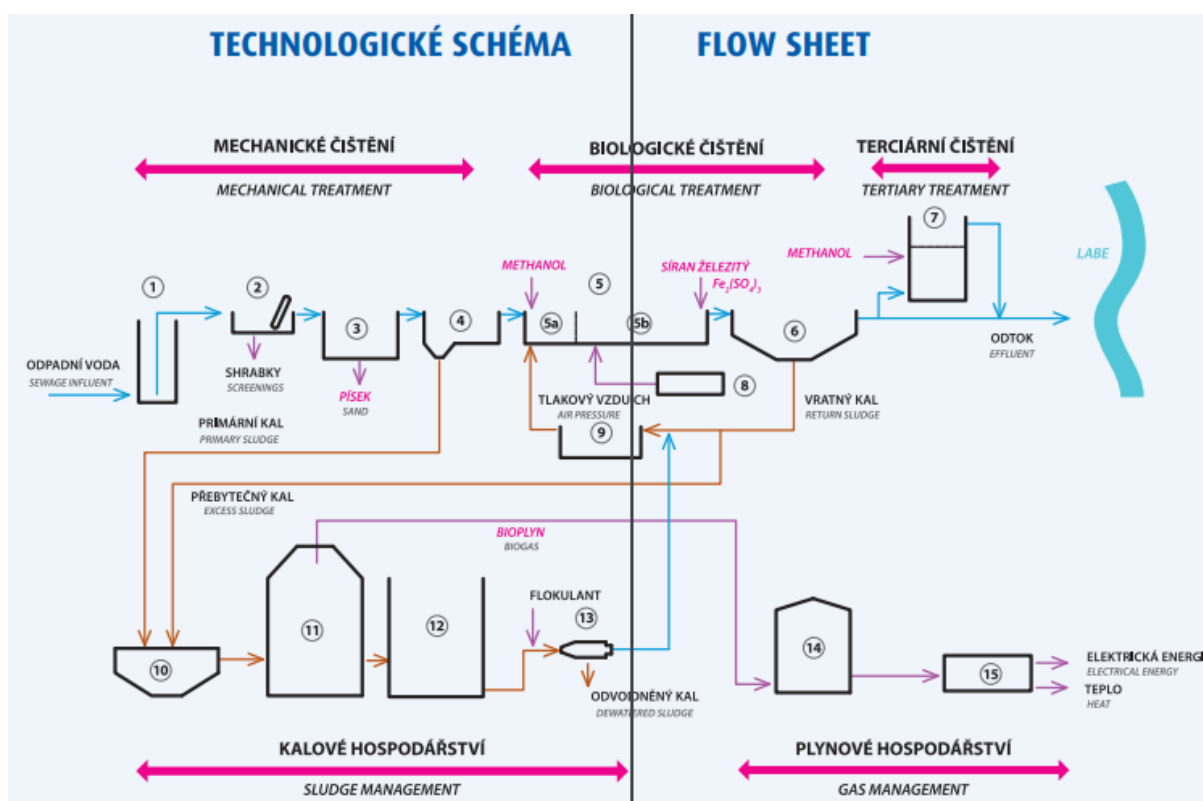
Globální přítomnost léčiv v povrchových vodách má dopad také na necílové organismy, mezi něž řadíme rostliny a živočichy. Léčiva jsou téměř všudypřítomnými kontaminantami. Toxicitu můžeme podle délky expozice rozlišovat na akutní, subakutní a chronickou. Pro životní prostředí se zjišťuje škodlivost látek ekotoxikologickými testy. K hodnocení se využívají nižší organismy jako jsou řasy (*Scenedesmus subspicatus*), bakterie (*Vibrio fischeri*), prvoci (*Daphnia magna*), kroužkovci (*Tubifex tubifex*), nebo ryby (*Poecilia reticulata*, *Onychorhynchus mykiss*). Testování se provádí na několika úrovních potravního řetězce. (Briones et al., 2016; Polášková et al., 2011)

Při studiích na necílových organismech jsou organismy vystaveny relativně nízkým koncentracím různých xenobiotik po různě dlouhou dobu v závislosti na tom, zda zjišťujeme

toxicitu akutní či chronickou. Většinou je koncentrace xenobiotika při testech chronické toxicity velmi podobná reálným koncentracím naměřených v životním prostředí. Účinky léčiv na organismy se obvykle projevují změnou chování, poruchami rozmnožování, morfologickými změnami a poruchami ve vývoji jedince. U rostlinných organismů se může projevit toxicita inhibicí růstu. (Neurparth et al., 2014; Santos et al., 2016; Silva et al., 2015; Briones et al., 2016)

4.3 Čistírny odpadních vod

V dnešní době jsou městské odpadní vody považovány za jeden z hlavních zdrojů reziduí léčiv ve vodním prostředí. Čistírny odpadních vod jsou zařízení, která jsou primárně určená k odstraňování organických látek a organické hmoty, ale nikoliv k eliminaci léčiv a jejich metabolitů. Odstranění reziduí farmak v ČOV závisí na několika faktorech: fyzikálně-chemických vlastnostech látky, klimatických podmínkách, typu čištění, podmínkách čištění, a také stáří použitého aktivovaného kalu. (Castiglioni et al., 2006; Gracia-Lor et al., 2012)



© Obrázek 2: Technologické schéma ČOV Hradec Králové (Převzato z: VAK HK, nedatováno)

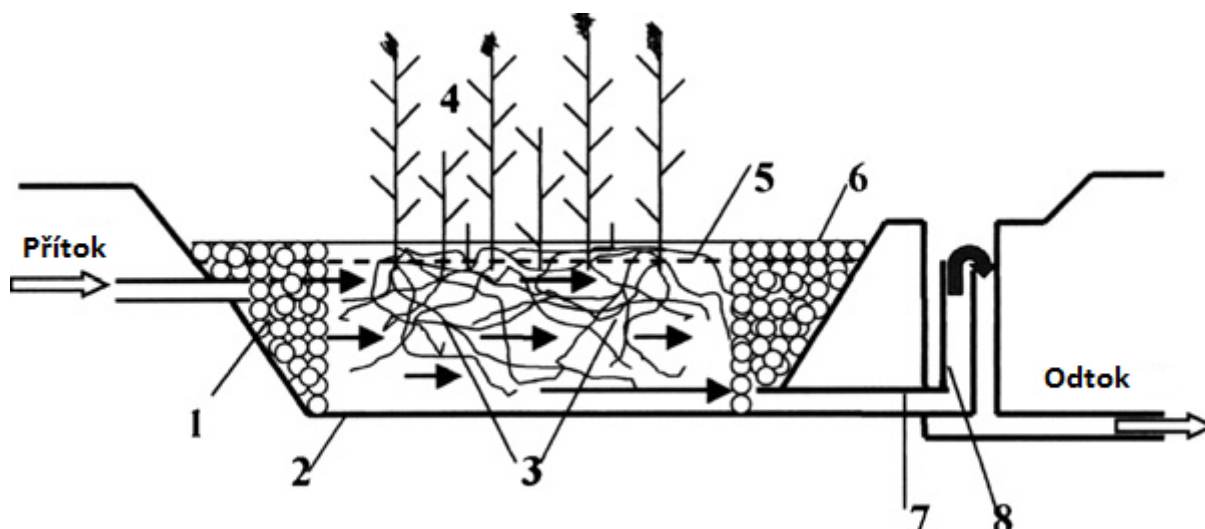
V primární fázi se využívá fyzikálně-chemického čištění, odpadní voda se načerpá do usazovacích nádrží, kde jsou zachycovány nerozpuštěné látky. Na odstraňování léčiv má větší podíl druhá, sekundární fáze, kdy probíhá biologické čištění za pomoci aktivovaného kalu, a je eliminováno různé množství léčiv působením mikroorganismů. Například v případě antiflogistik a antibiotik dochází k odstranění přibližně 30-70 % farmaka působením mikroorganismů. Některá léčiva však mohou jejich mikrobiální aktivitu inhibovat. V terciální fázi se pak voda dočišťuje a eliminují se organické látky, patogeny, ionty, fosfor a dusík. (Carballa et al., 2004; Rivera-Utrilla et al., 2013)

Čistírny odpadních vod nebyly primárně stavěny na odstraňování léčiv, tudíž účinnost jejich odstranění je značně variabilní. Míra odstranění léčiv kolísá během celého roku. Pro různá léčiva je rozpětí míry odstranění 0-100 %. Uvádí se že vyšší míra odstranění farmak je v létě, zdůvodňuje se to vyššími teplotami, které zapříčiní vyšší aktivitu mikroorganismů aktivovaného kalu. Neplatí to však vždy a ve všech případech. Jedna studie vysledovala nejmenší míru odstranění v létě (72,02 %), více pak v zimě (74.21 %), na podzim (81,19 %) a na jaře (100 %). Míra odstranění léčiv pozorovaná v létě je velmi podobná míře odstranění v zimě, vědci se domnívali, že to bylo dáno tím, že jedna ze sledovaných ČOV vykazovala velmi nízkou míru odstranění farmak v letních měsících. (Kotyza et al., 2009; Castiglioni et al., 2006; Silva et al., 2014)

Aktivní látka	Míra odstranění – zima (%)		Míra odstranění – léto (%)	
	Medián	Rozpětí	Medián	Rozpětí
Amoxycilin	75	49-100	100	100
Bezafibrát	15	0-66	87	0-98
Ciprofloxacín	60	45-78	63	53-69
Enalapril	18	4-31	100	69-100
Ibuprofen	38	25-72	93	0-100
Ranitidin	39	0-76	84	72-89
Sulfamethoxazol	17	0-84	71	71

Tabulka 3: Míra odstranění vybraných farmak v zimě a v létě na modelové ČOV. (Převzato a upraveno: Castiglioni et al.,2006)

U velmi malých obcí nebo jednotlivých objektů se využívají kořenové čistírny odpadních vod (KČOV). Jsou to systémy s horizontálním průtokem vody. Odpadní voda protéká propustným substrátem. Ten je osázen mokřadními rostlinami. Rostliny z odpadní vody absorbují část živin, organickou hmotu pak rozkládají bakterie a jiné mikroorganismy. Nevýhodou je však proměnlivá účinnost těchto systému během celého roku. K osázení KČOV se nejčastěji používá rákos obecný (*Phragmites australis*), dále chrastice rákosovitá (*Phalaris arundinacea*), orobince (*Typha spp.*), kosatce (*Iris spp.*), ale i další mokřadní rostliny. (Polášková et al., 2011; Vymazal, 2008)



© Obrázek 3: Schéma kořenové čistírny (Převzato z: Vymazal, 2004): 1-rozvodná zóna vyplněná hrubým kamenivem, 2-nepropustná bariéra, 3-filtrační lože, 4-mokřadní vegetace, 5-hladina vody ve filtračním loži nastavená ve výpustní šachtě, 6-sběrná zóna vyplněná hrubým kamenivem, 8-odtoková šachta s nastavitelnou výškou hladiny.

KČOV využívají kombinaci fyzikálních, chemických a biologických procesů, jejichž výsledkem je čistící kaskáda zahrnující sorpci, precipitaci, vstřebání rostlinami a degradaci rozličných kontaminant včetně biologicky aktivních látek. Eliminace kontaminant pak závisí na podmínkách KČOV, jako je koncentrace na přítoku, doba po jakou je voda v čističce, množství a druh rostlin, údržba, typ KČOV, filtrační materiál a jeho vlastnosti. V jedné KČOV na území Ukrajiny byla provedena studie, sledující její účinnost při odstraňování vybraných aktivních látek v roce 2012 a 2015. Vyšší účinnost odstranění byla pozorována u těchto látek: androstendionu, karbamazepinu, kofeinu, diklofenaku, estronu, ibuprofenu, paracetamolu, propranololu a triklosanu. Ve výsledku byla míra odstranění všech farmak větší než 50%. Na území České republiky proběhla relativně nedávno studie, zaměřená na výskyt a odstranění estrogeneru, progesteronu a testosteronu ve třech KČOV. Na odtoku z KČOV byl detekován pouze estron. Ostatní hormonální látky detekovány nebyly, přičemž LOQ byl 0,5 ng/l. KČOV se zdají jako slibný způsob odstraňování nejen hormonálních látek z odpadních vod. Nicméně je stále potřeba dalších informací. (Vystavna et al., 2017; Vymazal et al., 2015; Verlicchi et al., 2014)

4.4 Mechanismy odstranění léčiv

4.4.1 Fotodegradace

Fotochemická degradace může být považována za hlavní cestu vedoucí k rozpadu farmak v povrchových vodách. Rozlišujeme dva mechanismy: přímou fotolýzu a radikálový rozpad. (Kotzya et al., 2009)

Přímá fotolýza je způsobena absorpcí záření molekulou léčiva. To vede k jejímu rozpadu na jednodušší molekuly. Účinnost tohoto způsobu závisí na absorpčním spektru molekuly, intenzitě záření. Ve větších hloubkách látky degradují mnohem pomaleji. (Kotzya et al., 2009)

Radikálový rozpad je způsoben účinkem silných oxidovadel, jako je hydroxylový radikál, alkylperoxylový radikál nebo atomární kyslík. (Kotzya et al., 2009)

Podle studií například léčiva paracetamol, mefenamová kyselina, ibuprofen a karbamazepin podléhají fotodegradaci jen velmi pomalu. Další špatně fotodegradovatelné látky jsou kofein a trimetoprim, míra jejich odstranění byla menší než 30 %. Ale například látky paroxetin a sertralin podlehly fotodegradaci ve vodním prostředí během jednoho dne. (Li, 2014; USEPA, 2007)

4.4.2 Sorpce

Sorpce je v běžných ČOV evropského typu uplatňována jako nejlevnější a technologicky dostupná biologická metoda odstraňování mikropolutantů. Látky se sorbují na aktivovaný kal, který je běžnou součástí ČOV velkých měst. Afinita léčiv vůči kalu bývá definována sorpčním koeficientem K_{oc} . (Frouz et al., 2015; Kotzya et al., 2009; Li, 2014) K_{oc} je koeficient sorpce na organický uhlík a je zásadním parametrem při popisu rovnovážného rozdělení kontaminant mezi organický uhlík zeminy a vodu. Pokud je hodnota K_{oc} vysoká, je vysoká i tendence látek vázat se na zeminu. (Hrdý, 2017) Sorpce na částice kalu je stěžejní u látek, jejichž $\log K_{oc}$ se pohybuje nad hodnotou 4, naopak sorpci lze zanedbat u látek s hodnotou $\log K_{oc}$ menší než 2. Některé práce uvádějí sorpci na kal jen z 5 %, jiné tomuto ději přiřkládají větší význam. (Frouz et al., 2015)

4.4.3 Biodegradace

Biodegradace léčiv je umožněná díky mikrobiální aktivitě aktivovaného kalu. Léčiva jsou rozkládána úplně, nebo jsou přeměňovány částečně na degradační produkty. Na ČOV dochází k degradaci farmak jen částečně, hlavně kvůli jejich nízkým koncentracím ve vodě. Mezi důležité parametry, které ovlivňují účinnost odstranění léčiva z vody patří: stáří kalu v aktivaci, dostupnost léčiv v matrici, oxidačně-redukční podmínky (aerobní x anaerobní prostředí), sorpce, uspořádání technologie v ČOV a pH. (Kotyza et al., 2009)

Mezi mikrobiální degradační techniky patří využití některých kmenů bakterií, hub a někdy i řas. Například přirozené estrogény. Bakterie jsou schopny je částečně nebo i zcela úplně degradovat. Je zásadní, za jakých podmínek je látka degradována. Estriol byl za aerobních podmínek degradován kmenem *Agromyces*, za anaerobních však nikoli. (Frouz et al., 2015)

4.4.4 Chemická oxidace

Při chemické oxidaci ve vodním prostředí se vytváří hydroxylový radikál. Je to výborné oxidační činidlo, které vzniká například při rozkladu peroxidu vodíku UV zářením. Jako účinná možnost odstraňování léčiv může být i ozonizace. Ale například metformin je vůči ozonizaci odolný, stejně tak jeho metabolit guanylurea. (Kotyza et al., 2009; Trautwein et al., 2014)

Ozonizací je možné odstranit např. paracetamol, který se nacházel v roztoku v počáteční koncentraci 5 mmol/l, během 20 minut. Vznikal oxid uhličitý a jednoduché dikarboxylové kyseliny. Výhodou používání ozonizace je dodatečná desinfekce vody. (Andreozzi et al., 2003; Kotyza et al., 2009)

4.4.5 Membránové metody

Membránové separační procesy vykazují vysoký potenciál při čištění vody. Za pomoci těchto metod se získává kvalitní pitná voda a uplatňuje se při čištění průmyslových odpadních vod. Pro odstranění léčiv je vhodná nanofiltrace, reverzní osmóza a membránová destilace, případně jejich kombinace. Osmóza účinně odstraní téměř všechny farmaceuticky aktivní sloučeniny, nicméně její cena je relativně vysoká. Druhým často využívaným procesem je membránová nanofiltrace. Při nanofiltraci hrají důležitou roli elektrostatické síly a hydrofobní interakce. (Taheran et al., 2016; Kotyza et al., 2009)

Membrány dokáží odstranit mikropolutanty na základě jejich velikosti, elektrostatických sil nebo adsorpce. Předpovědět zda, a v jaké míře bude látka odstraněna je však obtížné. Záleží na fyzikálně-chemických vlastnostech látky, vlastnostech membrány, interakcích mezi membránou a rozpuštěnou látkou, a také na vtokové matrix. (Taheran et al., 2016)

Při osmóze (FO) prostupuje čistá voda přes semipermeabilní membránu do koncentrovanějšího roztoku, na základě rozdílu koncentrací. Příkladem může být prostup z kontaminované odpadní vody do koncentrovanějšího roztoku například minerálních solí, tento roztok by pak byl dále čištěn jinou metodou. Míra odstranění se pro většinu farmaceuticky aktivních látek pohybuje mezi 40 – 80 %. U reverzní osmózy (RO) je čistá voda nucena projít semipermeabilní membránou z kontaminované vody na základě rozdílů tlaku. Použitý tlak bývá v rozmezí 700-8000 kPa. Mechanismus odstranění je komplexní a nadále se studuje. Obecně je neprůchodnost látek přes membránu ovlivněna dipólovým momentem, hydrofobicitou a interakcemi mezi membránou a rozpuštěnou látkou. Nicméně systém RO je schopen odstranit různé druhy farmaceuticky aktivních látek s mírou odstranění větší než 75 %. (Kimura et al., 2004; Taheran et al., 2016; Dolejš et al., nedatováno)

Nanofiltrace (NF) je efektivním procesem, který se využívá k odstraňování iontů a molekul s molekulovou hmotností vyšší než 200 – 400 Da, použitý tlak při filtraci je 350 – 850 kPa. Často je využívána k úpravám pitné vody. Dalším typem je pak ultrafiltrace (separace částic větších než 0,002 μm , tlak 30 – 200 kPa) a mikrofiltrace (separuje částice až o velikosti 0,1 μm , tlak 30 – 200 kPa). (Dolejš et al., nedatováno; Honzajková et al., 2011)

Látka	Metoda	Míra odstranění
Acetaminofen	RO	82,1 - 99,7 %
Acetaminofen	FO	44,3 - 48,3 %
Acetaminofen	NF	0 - 76,7 %
Karbamazepin	RO	91 - 97,9 %
Karbamazepin	FO	91,5 - 93,6 %
Karbamazepin	NF	8,9 - 97,3 %
Ibuprofen	FO	82,20%
Ibuprofen	NF	88,9 - 97,1 %

Tabulka 4: Míra odstranění vybraných léčiv membránovými metodami (převzato a upraveno Taheran et al., 2016; Comerton et al., 2008)

Existují také membránové bioreaktory, což jsou zařízení, která kombinují adsorbci, biodegradaci a membránové separační procesy. Provedené studie pracovaly s různými konfiguracemi systému, aby vědci optimalizovali parametry ovlivňující čištění a došlo k účinnému odstranění kontaminant z vody. Například míra odstranění acetaminofenu z vody byla až 99.9 %, diklofenaku až 81.4 %, ibuprofenu až 99,5 % a karbamazepinu až 58 %. Tato metoda se nadále optimalizuje a zlepšuje, membránové reaktory můžeme považovat za budoucnost technologií čištění odpadních vod. Ukazují velký potenciál při odstraňování mikropolutantů z domácích i průmyslových odpadních vod. (Taheran et al., 2016; Beshar et al., 2017)

4.4.6 Aktivní uhlí

Jako dočišťovací metodu lze použít i aktivní uhlí se schopností adsorbovat různé látky na svůj povrch. Výhodné je že nevznikají žádné metabolity a meziprodukty. Nejlépe se sorbuje na povrch aktivního uhlí antiepileptikum karbamazepin. Tato metoda je však pro použití ve velkém měřítku finančně náročná a ekonomicky nevýhodná. (Kotyza et al., 2009)

4.4.7 Rostliny a fytořemediace

Fytořemediace byla definována jako využití rostlin a s nimi asociovaných mikroorganismů, půdních doplňků a agronomických technik pro odstranění, nebo přeměnu znečišťujících látek z životního prostředí. Mohou se uplatňovat čtyři různé procesy: extrakce látek z vody a půdy, degradace a volatilizace organických sloučenin, a stimulace metabolismu mikrobů v rhizosféře. Techniky fytořemediace se dále dělí podle typu znečišťující látky a jejího zpracování rostlinami. (Soudek et al., 2008)

Při degradaci organických látek se uplatňují enzymy v kořenech rostlin, např. dehalogenasy, monooxygenasy a dioxygenasy, peroxidasy, peroxygenasy, karboxylesterasy, fosfatasy, nitroreduktasy, lacasy a nitrilasy. Fragmenty organických látek jsou pak zabudovány v nové biomase. Tuto metodu využívají kořenové čistírny, které využívají principu rhizofiltrace, kdy dochází k precipitaci kontaminantů na kořenovém systému, nebo jeho adsorbci do kořenů. Nejčastěji používané rostliny k osázení KČOV jsou již dříve zmíněné: rákos obecný (*Phragmites australis*), chrastice rákosovitá (*Phalaris arundinacea*), orobince (*Typha spp.*), kosatce (*Iris spp.*), a i další mokřadní rostliny. (Soudek et al., 2008; Kotyza et al., 2009; Vymazal, 2008)

Fytoremediační techniky tedy můžeme rozdělit dle typu znečišťující látky a jejího zpracování rostlinami:

- **Fytodegradace:** absorpce a odbourání kontaminant uvnitř rostliny
- **Rhizodegradace:** rostliny zvyšují množství půdních bakterií a umožňují tak snižování množství kontaminant v půdě
- **Fytostabilizace:** snížení vymývání kontaminant z půdy, kalů a sedimentů
- **Fytoakumulace:** absorpce kořeny a akumulace kontaminanty v nadzemní části rostliny
- **Rhizofiltrace:** precipitace na kořenovém systému, nebo absorpce kořeny
- **Fytovolatilizace:** rostlina transpiruje těkavý kontaminant (Soudek et al., 2008; Chandra, 2015)

Většina studií se zabývá odstranění farmak za využití KČOV. Porozumění mechanismům odstraňování farmak v KČOV, které jsou ovlivněny substrátem, rostlinami a mikroorganismy však není úplné. Jedna ze studií zaměřená na bližší prozkoumání fytoextrakce (uptake, translokace a akumulace), fytotransformace (degradace v rostlinných tkáních) a rhizodegradace (mikrobiální degradace v rhizosféře), se zaměřila na látku ibuprofen a rostlinu *Typha angustifolia*. Při odstraňování ibuprofenu touto rostlinou probíhá fytoextrakce, fytotransformace i rhizodegradace. Ibuprofen byl absorbován kořenovým systémem, přemístěn do listů a následně se v této tkáni akumuloval. Nález metabolitů ibuprofenu v tkáni listů poukazuje na fytotransformaci, probíhající v rostlinných tkáních. Při zkoumání rhizodegradace ibuprofenu byla provedena analýza bakteriální rRNA a tým vědců navrhnul bakterie, které jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za rhizodegradaci ibuprofenu. (Li et al, 2016)

Další studie zaměřená na diklofenak sledovala absorpci a následnou rychlou metabolizaci v rostlinné tkáni. Už za 3 hodiny byly v rostlinné tkáni detekovány hydroxylované metabolity. V největších koncentracích byl detekován 4'-OH-diklofenak. (Huber et al., 2012; Bartha et al, 2014) V jiné studii sledovali metformin a ciprofloxacin. Pozorovali u všech sledovaných rostlin vyšší koncentrace v kořenové části, než v nadzemní části rostliny. Metformin byl také detekován ve všech rostlinných částech (Eggen et al., 2011) Jiná skupina vědců sledovala absorpci léčiv rostlinou *Glycine max* (sója luštinatá). Rostliny

pěstovali po dobu 60 a 110 dní na biomase a vodě znečištěné karbamazepinem, difenhydraminem a fluoxetinem. Karbamazepin byl koncentrován v kořenech a translokován do nadzemní části rostliny. Akumulace a translokace difenhydraminu a fluoxetinu byla jen malá. (Wu et al., 2010)

Podobných studií je více. Zabývají se účinností odstraňování farmak, kovů, ale i jiných látek rostlinami. Například hodnotí různé typy KČOV, různé rostliny a podmínky, blíže zkoumají mechanismy odstraňování rostlinami, enzymy podílející se na přeměně farmak, mikroorganismy a jejich podíl na degradaci a odstraňování farmak. (Zhang et al., 2014; Zhang et al., 2012; Dordio et al., 2010; Dordio et al., 2011; Hijosa-Valsero et al., 2016; Zhang et al., 2016; Carvalho et al., 2014) Fytoremediace a KČOV jsou v současné době intenzivně studovány a nacházejí své místo při úpravě vody.

Použití fytoremediace pro čištění nejen znečištěné vody má řadu výhod i nevýhod. Některé z nich jsou vyjmenovány v následující tabulce.

Výhody	Nevýhody
Levné a estetické řešení	Rostliny musejí být schopny růst ve znečištěném prostředí
Stabilizace půdy a snížení průsaků vody	Malý transport kontaminant z kořenů do nadzemních částí
Aplikace na široké spektrum toxických kovů a radionuklidů	Dlouhodobý proces čištění
Malá rušivost prostředí	Polutanty musejí být v dosahu kořenů rostlin
Velmi dobře přijímáno veřejností	Likvidace a ukládání kontaminované rostlinné biomasy
Pasivní metoda aplikující se <i>in situ</i>	Nebezpečí kontaminace potravního řetězce

Tabulka 5: Výhody a nevýhody fytoremediace (Chandra, 2015; Soudek et al., 2008)

4.4.8 Likvidace čistírenských kalů

Při čištění odpadních vod je nevyhnutelným odpadem kal. Podílí se významně na odstraňování nežádoucích složek z vody. Kromě těchto nežádoucích složek může kal

obsahovat i přebytečnou biomasu z biologického čištění. Zpracované kaly musejí být pro životní prostředí přijatelné, udržitelné a ekonomicky únosné. Zpracování kalů se řídí zákonem o odpadech č. 185/2001 Sb. Podmínky použití upravených kalů na zemědělské půdě upravuje vyhláška Ministerstva životního prostředí (MŽP) č. 437/2016 Sb. o podmínkách použití kalů na zemědělské půdě. (Vyhláška č. 437/2016 Sb. o podmínkách použití upravených kalů na zemědělské půdě; Zákon č. 185/2001 Sb. O odpadech; Dohányos, 2006)

Kaly tvoří přibližně 1-2% celkového objemu čištěných vod. V takto malém objemu však nalezneme zakoncentrováno 50-80% znečištění obsaženého v odpadní vodě. To jakým způsobem je kal zpracován, odráží lokální podmínky, vlastnosti kalu (fyzikální, chemické, biologické) a také závisí na možnostech finálního řešení kam s kaly. Kaly lze v současnosti využít v zemědělství, při rekultivaci, kompostování, může být uložen na skládku nebo je odstraněn spalováním. V současnosti se projednává zákon o odpadech, a očekávají se změny v možnostech využití kalů. (Dohányos, 2006; Hartig, nedatováno)

Produkce kalů v ČR celkem	Přímá aplikace a rekultivace	Kompostování	Skládkování	Spalování	Jinak
172 997	63 061	67 065	6 513	2 167	34 191

Tabulka 6: Celková produkce kalů v ČR v tunách a způsob jejich využití v roce 2015 (Převzato a upraveno: Hartig, nedatováno)

Čistírenské kaly jsou vedlejším produktem vznikajícím při čištění odpadních vod, a jsou následně čistírnamy zpracovávány. Provádí se zahušťování, stabilizace kalů, hygienizace, odvodnění, vysušení kalů a případně i spalování. (Bindzair et al., 2009)

Stabilizace kalu je proces fyzikálně-chemického, nebo biologického zpracování. Stabilizovaný kal je hygienicky nezávadný, stabilní pro další použití a bez zápachu. Nejpoužívanější jsou anaerobní stabilizace (methanizace, přeměna organických látek na bioplyn), aerobní stabilizace (oxidační procesy) a chemická stabilizace (přidání páleného vápna, inaktivuje většinu mikroorganismů). Hygienizovaný kal vyhovuje požadavkům na limitní množství patogenních organismů. (Bindzair et al., 2009)

Produktem methanizace při anaerobní stabilizaci je bioplyn. Hlavní složky bioplynu jsou CH₄ a CO₂, méně pak je H₂, N₂, H₂S. Bioplyn je obnovitelný zdroj energie, a používat se

může jako pohon pro spalovací motory, k vyhřívání a vytápění budov, ohřev vody, sušení apod. Kaly mohou být využity v zemědělství, což u nás upravuje Vyhláška č. 437/2016 Sb., a v současnosti se pracuje na návrhu zákona o odpadech, který pravděpodobně bude zahrnovat i změny týkající se využití kalů v zemědělství. (Bindzair et al., 2009, Návrh zákona o odpadech, 2017; Hartig, nedatováno) Skládkování je považováno za nevhodné a v ČR je zakázáno. (Ministerstvo životního prostředí, nedatováno; Bindzair et al., 2009) Další možností je spalování kalů, tedy využití jako energetické suroviny. Kal může být přidáván k jinému spalovanému palivu v malém množství (do 5% celkového množství paliva). (Geussová, nedatováno)

5 Hodnocení enviromentálních rizik

Hodnocení rizika se stalo běžně používaným přístupem k vyšetřování a zkoumání problémů životního prostředí. Vyšetřovaná rizika jsou různé povahy. Hodnotí se například jaké riziko pro životní prostředí představují geneticky modifikované organismy, chemické látky, radiace nebo i specifické průmyslové rostliny. Hodnocení rizika je procedura, kdy je vlastní nebezpečí nějakého procesu nebo situace hodnoceno kvantitativně nebo kvalitativně. Hodnocení enviromentálních rizik (ERA z ang. environmental risk assessment) je zjišťování rizik ohrožujících ekosystémy, zvířata i lidi. Například u chemikálií mohou rizika pro životní prostředí vyvstat během výroby, distribuce, při vlastním použití chemikálie nebo při procesu odstraňování. Hodnocení rizika tak identifikuje nebezpečí v každém stádiu 'života' chemikálie a odhaduje jaká rizika tato nebezpečí představují. (European Environmental Agency, 1998)

Při vývoji nových léčiv se provádí hodnocení environmentálního rizika, výsledky tohoto hodnocení se musejí dokládat při žádosti o registraci jak humánního, tak i veterinárního léčiva. Tuto povinnost ukládají Směrnice 2004/27/ES (kterou se mění směrnice 2001/83/ES) o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, a Směrnice 2004/28/ES (kterou se mění 2001/82/ES) o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. (Směrnice 2004/27/ES, 2004; Směrnice 2004/28/ES, 2004)

Odhad rizika probíhá v několika fázích:

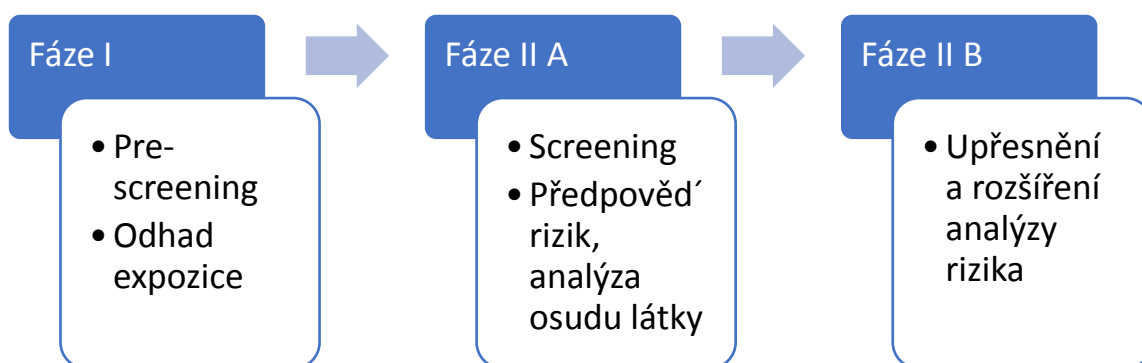
- Formulace problému: odhad, založený na vlastnostech léčivé látky, která složka životního prostředí by mohla být ovlivněna, hodnotí se předběžné hypotézy o ekologických dopadech.
- Analýza rizika – probíhá sběr dat a vyhodnocení v době expozice (vyjádřeno jako hodnota PEC), a vyhodnocuje se vztah mezi stresorem a ekologickým dopadem (vyjádřeno jako hodnota PNEC).
- Charakterizace rizika – interpretace výsledků analýzy rizika tak, aby bylo možné odhadovat nebezpečí pro jedince či populaci za pomoci poměru PEC/PNEC. (Kümmerer, 2004)

K odhadu, zda látka představuje pro životní prostředí nějaké riziko využíváme hodnoty PEC a PNEC. Hodnota PEC (z ang. Predicted Environmental Concentration) nám

dává informaci o pravděpodobné lokální koncentraci, a hodnota PNEC (z ang. Predicted No-Effect Concentration) je hodnota, odhadující koncentraci, při které nedochází k žádným škodlivým účinkům. PEC se obvykle počítá na základě známých emisí látek do povrchových vod a faktorů ředění v životním prostředí. Hodnotu PNEC získáme na základě experimentální práce. Využívají se k tomu biotesty a testy toxicity s živými systémy. Pro jednotlivé látky pak můžeme dále stanovit indexy toxicity NOEC (z ang. No observable effect concentration) a EC_{50} . NOEC je koncentrace při které ještě není pozorován účinek a EC_{50} vyjadřuje efektivní koncentraci, při které dochází k odpovědi u 50 % zkoušených organismů. K výpočtu se ještě používají bezpečnostní faktor f . PNEC se vypočítá jako podíl EC_{50} a bezpečnostního faktoru f . (Kočí et al., 2009; Polášková et al., 2011)

Pro vlastní vyjádření rizika poškození ekosystému se využívá poměr PEC a PNEC. Pokud je tento poměr PEC:PNEC menší než 1, tak můžeme z toho usuzovat, že riziko způsobené přítomností látky v prostředí je malé. Velké riziko poškození ekosystému můžeme předpokládat, pokud je poměr PEC:PNEC větší než 1. (Kočí, Mocová, 2009)

Evropská léková agentura (EMA, z ang. European Medicines Agency) vytvořila pokyny k hodnocení rizika pro humánní i veterinární přípravky. Proces hodnocení tak dělí na Fázi I a Fázi II, která se ještě dělí na dva stupně A a B. Ve Fázi I se odhaduje míra expozice životního prostředí zkoumané látky, a ve Fázi II jsou hodnoceny informace o vlastním osudu látky a dopadu na životní prostředí. (EMA, 2006; EMA, 2016)



© Obrázek 4: Hodnocení rizika podle EMA (upraveno: EMA, 2016)

Hodnocení enviromentálního rizika fluoxetinu za použití evropských předpisů (EMA 2006) byl zpracován před rokem 2010. Tento projekt uskutečnili vědci kvůli perzistenci fluoxetinu v prostředí, a jeho toxicitě.

Ve Fázi I hodnocení byla vypočítána počáteční předpokládaná koncentrace v povrchové vodě (PEC_{SW}) byla vypočítána podle rovnice:

$$PEC_{SW} = \frac{Dose_{ai} \cdot F_{pen}}{WasteW_{inhab} \cdot dilution}$$

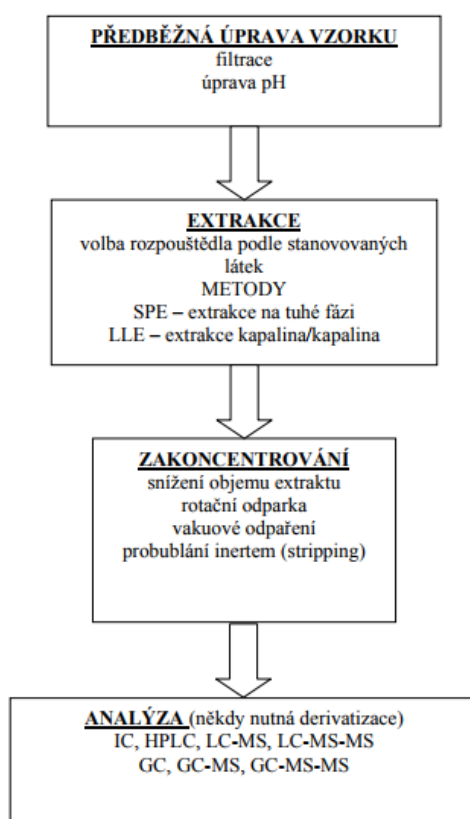
Ve výpočtu je zahrnuta maximální doporučená denní dávka aktivní látky ($Dose_{ai}$), faktor pronikání látky na trh (F_{pen}), množství odpadní vody, kterou vyprodukuje jeden člověk za den ($WasteW_{inhab}$) a faktor ředění ($dilution$). Výsledné PEC_{SW} fluoxetinu bylo spočítáno na 0,40 $\mu\text{g/l}$. Podle EMA byla limitní PEC stanovena na 0,01 $\mu\text{g/l}$. U fluoxetinu byla tato koncentrace vyšší, a proto vyžadoval další sledování ve Fázi II. (Oakes et al., 2010; EMA, 2006)

Ve Fázi II hodnocení byly jako nejvíce citlivým druhem identifikovány zelené řasy. Z hodnoty NOEC pro zelené řasy byla vypočítána hodnota PNEC pro povrchové vody (0,012 $\mu\text{g/l}$). Poměr $PEC/PNEC$ byl spočítán větší než 1, a fluoxetin tak byl hodnocen jako potenciálně rizikový pro vodní kompartment. (Oakes et al., 2010; EMA, 2006)

Studie prováděné za účelem hodnocení rizik by měly dodržovat protokoly Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD, z ang. Organization for Economic Co-operation and Development), které vydává Evropská komise, nebo protokoly Mezinárodní organizace pro standardizaci (ISO, z ang. International Organisation for Standardization). (EMA, 2006)

6 Analytické stanovení léčiv

Prvním krokem analýzy léčiv v životním prostředí je odběr vzorků. Odběry se provádějí na vytipovaných místech a realizuje se aktivním nebo pasivním vzorkováním. Vzorky vody jsou následně uchovávány ve skleněných lahvích z tmavého skla. Odběr sedimentu říčního dna a zeminy se provádí do sáčků nebo skleněných nádob. (Vazques-Roig et al., 2012; Kotyza et al., 2009; Martín et al., 2012; Janků, Čermák, 2006; Trautwein et al., 2014)



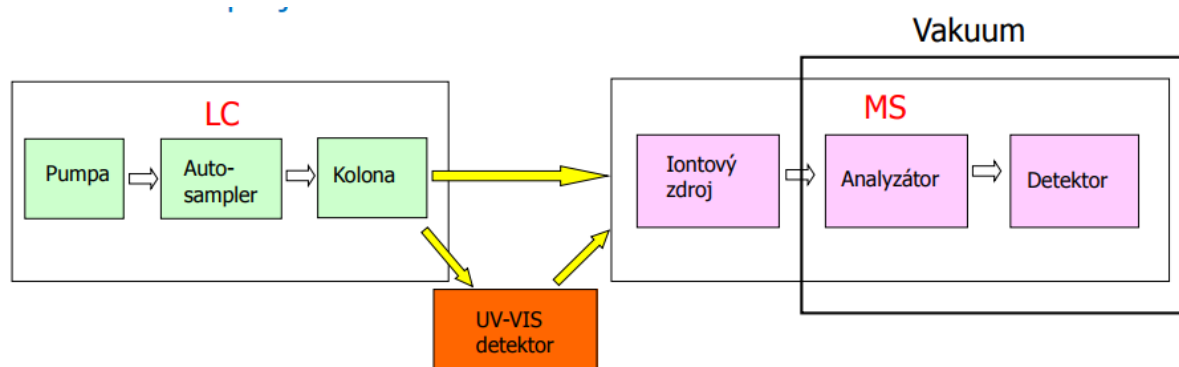
© Obrázek 5: Všeobecné schéma analýzy vodných vzorků (převzato Kotyza et al., 2009)

Vodné roztoky se před extrakcí filtrují a upravuje se pH. Vzorky půdy a sedimentu se vysuší lyofylizací a prosejí sítý s definovanou velikostí ok. (Vazques-Roig et al., 2012; Kotyza et al., 2009)

Na moderní analytické metody jsou kladeny vysoké požadavky. Léčiva se v maticích vyskytují v nízkých koncentracích a je proto požadována vysoká citlivost metod. Matrice často má komplexní charakter, a proto je vyžadována vysoká selektivita. Při analýze velkých sérií vzorků je vyžadována rychlost a automatizovatelnost. V neposlední řadě je kladen důraz na spolehlivé výsledky. (Kovaříková, 2016_b)

Při analytickém stanovení léčiv v životním prostředí je největší komplikací složitá matrice. Koncentrace xenobiotik ve vodné matrici jsou často velmi malé, v řádu ng/l až µg/l nebo nižší. Vlastní analýze tak předchází úprava vzorku. Nejčastěji používanou metodou je extrakce na pevnou fázi (SPE z ang. solid phase extraction). Principem této metody je selektivní zachycení analytu na sorbentu, který je umístěn v SPE kolonce, zatímco balasty jsou z matrice vymyty ven. Dalším typem je extrakce do organického rozpouštědla (LLE z ang. liquid-liquid extraction), často používána při přípravě z vodných vzorků. Principem rozdělování je vodné/organické médium, léčivo přechází do s vodou nemísitelného organického rozpouštědla. (Kotyza et al., 2009; Kovaříková, 2016a)

Stanovení se pak nejčastěji provádí kapalinovou chromatografií (LC) s hmotnostně-spektrometrickou detekcí (LC/MS, případně LC/MS/MS). V menší míře se může použít i plynová chromatografie (GC) s hmotnostně-spektrometrickou detekcí. Detekce hmotnostní spektrometrií (MS) je považována za „zlatý standard“ v analýze léčiv. Výhodou MS je citlivost, selektivita a možnost identifikace. (Kotyza et al., 2009; Kovaříková, 2016b)



© Obrázek 6: Schéma zapojení LC-MS (převzato z Kovaříková, 2016b)

Spojení kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie je v současnosti hlavním trendem v analýze léčiv a umožňuje provádět vysoce citlivé a selektivní analýzy složitých směsí. Nejčastějším typem LC je vysokoučinná kapalinová chromatografie (HPLC z ang. high-performance liquid chromatography).

V iontovém zdroji je vzorek ionizován, využívá se ionizace elektrosprejem (ESI) a chemická ionizace za atmosférického tlaku (APCI). Poté jsou ionty vzorku přivedeny do analyzátoru. Analyzátoři hmotnostního detektoru separují ionty na základě poměru hmotnost/náboj. Ionty jsou pak separovány v magnetickém nebo elektrickém poli, případně

na základě rozdílné rychlosti letu. Analyzátoři kvadrupólové a iontové pasti mívají nižší rozlišení, kdežto přesnější jsou analyzátoři doby letu. Rutinně se využívá kvadrupól (Q), nebo trojitý kvadrupól (QqQ), při identifikaci metabolitů se může uplatnit iontová past. Analyzátoři doby letu (TOF z ang. Time-of-flight) bývá často ve spojení s kvadrupólem (Q-TOF). Jako detektory jsou pak často využívány elektronové násobiče, fotonásobiče a Faradayova klec. (Kovaříková, Stariat, 2016; Kovaříková, 2016b; Maríá et al., 2012)

Léčiva a jejich rezidua byla zaznamenána v různých kompartmentech životního prostředí ve velmi nízkých koncentracích v řádech ng/l až µg/l. Detekce v takto malých koncentracích je nám umožněna různými analytickými a instrumentálními metodami a to ve vzorcích vody i získaných z organismů. Pro analýzu neuroaktivních látek v tkáních se nejčastěji používá LC-MS/MS, vzácněji GC-MS/MS. Antidepresiva a antiepileptika jsou v pevných vzorcích nacházeny v řádech piko- až nanogramů na litr či kilogram. (Puckowski et al., 2016) Metformin i statiny mohou být analyzovány pomocí LC. Detekce je často provedena za pomoci MS. U statinů byly limity metody detekce v rozmezí 0,04-17,0 ng/l v závislosti na použité extrakční metodě. U metforminu pak limit detekce byl v rozmezí 2-10 ng/l. (Martín et al., 2011; Trautwein et al., 2014)

Léčivo /skupina léčiv	Instrumentální analýza	Limit detekce metody	Reference
Fluoxetin	LC-MS/MS	0,52-5,8 µg/kg	Du et al., 2015
	LC-MS/MS	0,5 µg/kg	Metcalfe et al., 2010
	LC-MS/MS	0,05 ng/g	Bringolf et al., 2010
	GC-MS	0,01 ng/g	Rooks et al., 2005

Tabulka 7: Příklad analytických metod a limitů detekce u fluoxetinu. (Puckowski et al., 2016)

7 Hodnocení vybraných skupin léčiv

Do hodnocení výskytu farmak v životním prostředí byly zahrnuty perorální antidiabetika, hypolipidemika skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy a antidepresiva skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

7.1 Antidiabetika: Perorální antidiabetika

Perorální antidiabetika jsou léčiva určená k terapii diabetu mellitu, neboli cukrovky. (Vlasáková, 2007)

7.1.1 Diabetes mellitus

Diabetes je chronické onemocnění, které nastává v případě, že pankreas neprodukuje dostatek inzulínu, nebo když organismus nemůže inzulín efektivně využívat. (Štaud, 2016_a) Při diabetu mellitu (DM) dochází k postupnému selhávání beta buněk pankreatu a ke zhoršování kompenzace u velkého počtu pacientů. (Vlasáková, 2007) Na celém světě trpí cukrovkou na 347 milionů lidí. Dle odhadů WHO bude v roce 2030 DM sedmou hlavní příčinou úmrtí. V roce 2012 zemřelo na následky hyperglykémie na 1,5 milionu lidí. (Štaud, 2016_a)

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR udává, že v roce 2015 bylo na 858 010 lidí diagnostikovaných s diabetem. Největší podíl tvoří pacienti s DM 2. typu (786 586 lidí), méně pacienti s DM 1. typu (57 945 lidí) a nejméně pacienti se sekundárním diabetem (13 479 lidí). Každoročně počet diabetiků stoupá oproti roku předchozímu. Odhaduje se že v roce 2035 bude mít diagnostikován DM každý desátý občan ČR. (Data o diabetu v ČR, nedatováno)

7.1.2 Perorální antidiabetika

K dispozici je široká paleta perorálních antidiabetik (PAD), které zasahují do sekrece inzulínu a/nebo citlivosti tkání k inzulínu. Některá PAD ovlivňují více glykémii na lačno, jiné postprandiální glykémii, což dává velký prostor kombinační terapii DM. PAD můžeme rozdělit na základě jejich mechanismu účinku do několika tříd. PAD zvyšující sekreci inzulínu (der. sulfonylurey, glinigy, inhibitory dipeptidyl peptidázy 4), inzulínové senzitivizéry (metformin,

thiazolidindiony), léčiva snižující vstřebávání sacharidů ze střeva (inhibitory α -glukosidáz). (Vlasáková, 2007)

Biguanidy

Jediným používaným zástupcem biguanidů v ČR je metformin, inzulinový senzitizer. Mechanismus účinku je snižování syntézy glukózy v játrech a její uvolňování do krve, a také zvyšuje vychytávání glukózy v kosterních svalech. Metformin má účinek protihyperglykemický, ale nezpůsobuje hypoglykémie. (Štaud, 2016a) Navíc při jeho užívání dochází k mírnému snižování hladin triglyceridů a LDL cholesterolu. Metformin je doporučován jako lék první volby pro obézní pacienty s DM 2. typu, terapie metforminem totiž nevede k nárůstu hmotnosti, jak tomu bývá u některých jiných PAD. (Vlasáková, 2007) Metformin je podáván obvykle v dávce do 2 gramů denně, tato látka není v lidském těle metabolizována a je vylučována v nezměněné podobě. Přibližně 70% je exkretováno močí a zbytek žlučí. Metformin je transformován na guanylureu bakteriemi a nejčastěji se tak děje v ČOV. (Scheurer et al., 2012; Trautwein et al., 2014)

Deriváty sulfonylurey

Jsou to nejstarší hypoglykemizující léčiva, která stimulují sekreci inzulinu v β -buňkách pankreatu. (Vlasáková, 2007) Mechanismus účinku je založen na bloádě ATP-senzitivních K^+ kanálů, to způsobí depolarizaci membrány a následné otevření Ca^+ kanálů vedoucí ke stimulaci sekrece inzulinu. Zástupci jsou: glipizid, gliquidon, glibenklamid/glyburid, gliklazid a glimepirid. (Štaud, 2016a)

Inhibitory α -glukosidáz

Zástupci jsou akarbóza a miglitol. Jsou to kompetitivní inhibitory α -glukosidázy/ α -amylázy, způsobují snížení štěpení škrobu, dextrinů, disacharidů a tím vedou ke snížení absorpce glukózy v trávicím traktu. Nemají přímý vliv na sekreci inzulinu. Akarbóza je metabolizována gastrointestinální flórou a jen asi 12% je vyloučeno v nezměněné podobě. (Štaud, 2016a; Vlasáková, 2007; Markiewicz et al., 2017)

Thiazolidindiony

Thiazolidindiony nebo také glitazony jsou novější typy inzulínových senzitizerů. Na trh se dostaly po roce 1997, v ČR je dostupný zástupce pioglitazon. Glitazony jsou agonisté jaderných PPAR γ -receptorů, zvyšují expresi genů, které zlepšují metabolismus sacharidů a lipidů. Zvyšují také citlivost periferních tkání k exogennímu i endogennímu inzulínu. Vyznačují se i množstvím dalších účinků, a jsou považovány za vhodná léčiva při terapii diabetiků s metabolickým syndromem. Plný účinek se dostavuje se zpožděním, přibližně po 8 týdnech až 6 měsících léčby. (Štaud, 2016_a; Vlasáková, 2007)

Inhibitory dipeptidyl peptidázy-4

Gliptiny patří mezi nejnovější PAD, velmi často se nacházejí v kombinovaných léčivých přípravcích. Dipeptidyl peptidáza-4 (DPP-4) je enzym zodpovědný za degradaci inkretinového hormonu GLP-1 (glukagon-like peptid), který stimuluje produkci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu, také zpomaluje vyprazdňování žaludku a snižuje chuť k jídlu. V současné době je v ČR registrováno pět zástupců: sitagliptin (reg. v ČR 2006), vildagliptin (2007), saxagliptin (2009), linagliptin (2011) a alogliptin (2013). (Štaud, 2016_a; Vlasáková, 2007)

Glykozurika

Glykozurika jsou nejnovější třídou léčiv. Glykozurika selektivně, reverzibilně inhibují sodíková a glukózový kotransportér 2 (SGLT2) v proximálním tubulu ledvin a navozují glykosúrii. Jejich působení je nezávislé na inzulínu. Zástupci jsou: kanagliflozin (2011), dapagliflozin (2012) a empagliflozin (2014). (Štaud, 2016_a)

Glinidy

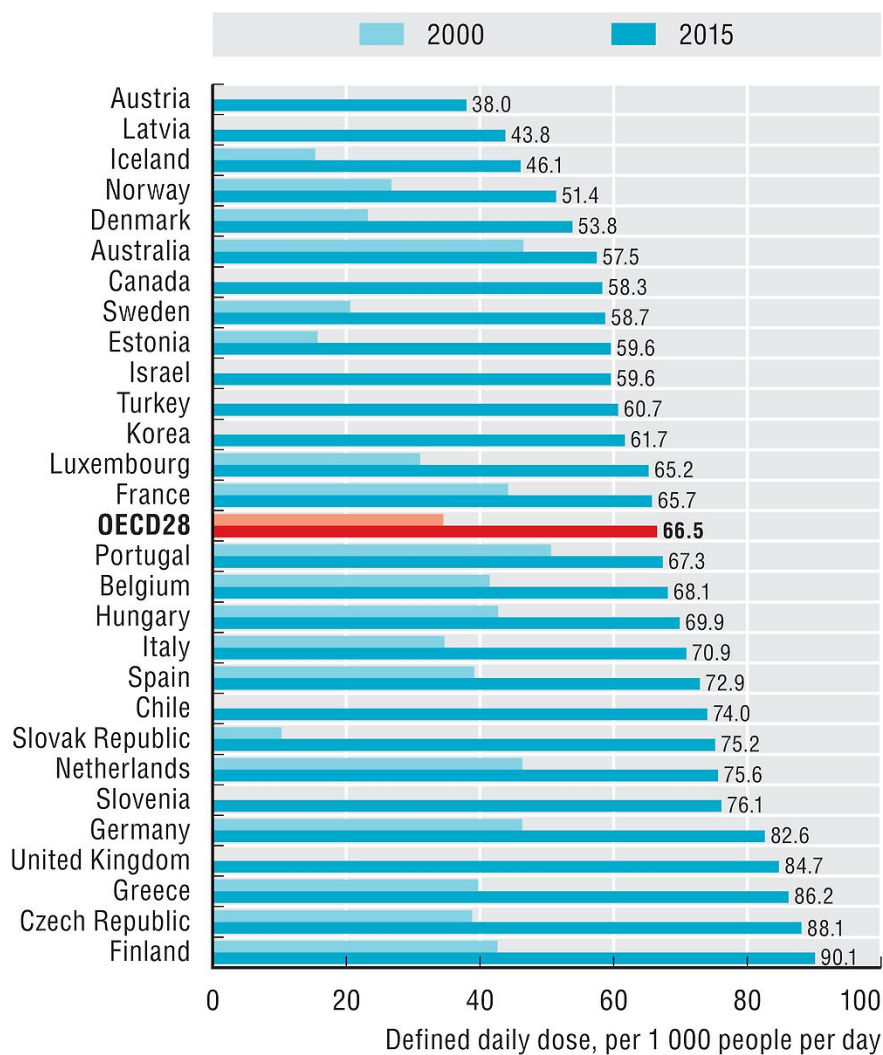
Mechanismus účinku je podobný jako u derivátů sulfonylurey, blokují ATP-senzitivní K⁺ kanály a ve výsledku stimuluji sekreci inzulínu. Mezi zástupce pak řadíme repaglinid a nateglinid. (Štaud, 2016_a)

7.1.3 Vývoj dodávek

Počet diabetiků u nás i na celém světě roste. Světová zdravotnická organizace celosvětově evidovala v roce 2010 na 171 000 000 nemocných, v roce 2015 na 345 000 000 nemocných s diabetem. Zatímco v roce 1990 Ústav zdravotnických informací a statistik

(ÚZIS) zaznamenal v ČR 479 125 léčených osob, dnes je to již více než 850 000 léčených osob. (SÚKL, nedatováno₈; Data o diabetu v ČR, nedatováno; Štaud, 2016_a)

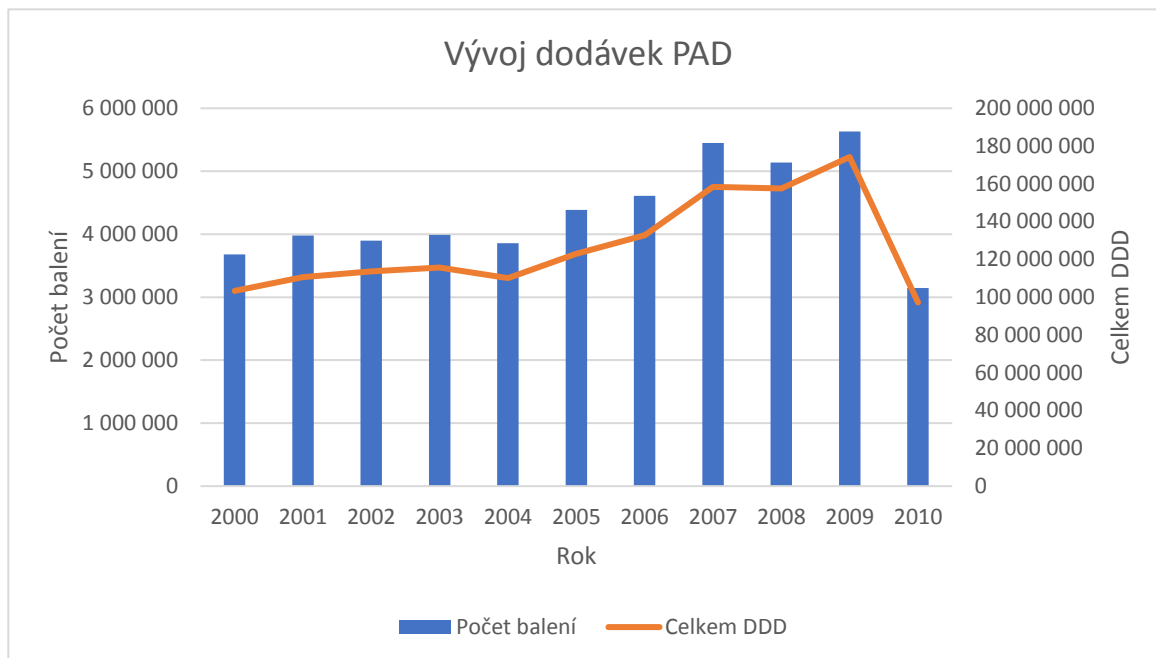
Podle statistik OECD patřila ČR k největším spotřebitelům antidiabetik. Navíc u nás za posledních 15let došlo ke zdvojnásobení celkové spotřeby těchto léčiv. (OECD, 2017)



© Obrázek 7: Spotřeba antidiabetik v roce 2000 a 2015 v DDD/1000 obyvatel/1 den. (převzato: OECD, 2017)

V období 2000-2009 byl relativně stabilní nárůst dodaných definovaných denních dávek antidiabetik. V roce 2016 bylo podle hlášení dodáno celkem 7 353 402 kusů balení s celkovým počtem 188 890 948 DDD antidiabetik. Oproti roku 2010 je to nárůst, ačkoli ne tak znatelný. (SÚKL, nedatováno₈; SÚKL, nedatováno₄)

Antidiabetika jsou často dostupné v kombinovaných léčivých přípravcích. V případě metforminu je celá škála dvojkombinací s různými dalšími skupinami PAD. I přesto bylo dodáno lékárnám a zdravotnickým zařízením přes 214 tun metforminu. (SÚKL, nedatováno₄)



Graf 1: Vývoj dodávek PAD v ČR v letech 2000-1.pol. 2010 (zdroj: SÚKL, nedatováno₈)

ATC	Rok	Počet balení	Celkem DDD
A10B	2000	3 677 309	103 399 204
	2001	3 979 838	110 710 222
	2002	3 896 046	113 594 467
	2003	3 988 076	115 755 047
	2004	3 857 265	110 187 524
	2005	4 385 121	123 054 621
	2006	4 611 993	132 785 651
	2007	5 448 875	158 365 202
	2008	5 139 144	157 485 766
	2009	5 632 882	174 233 732
	2010	3 144 766	97 230 879

Tabulka 8: Vývoj dodávek PAD v ČR v letech 2000-1.pol. 2010 (zdroj: SÚKL, nedatováno₈)

Množství léčiva v gramech bylo spočítáno podle vzorce: **Celkem DDD x DDD = Množství (g)**.
(WHOCC – ATC/DDD Index, 2016)

Účinná látka	Počet balení	Celkem DDD	DDD (g)	Množství (g)
Metformin	3 920 850	107 365 710	2	214 731 420
Glibenklamid	37 425	2 245 500	0,01	22 455
Glipizid	22 723	1 106 835	0,01	11 068,35
Gliklazid	524 927	25 565 580	0,06	1 533 934,80
Glimepirid	1 126 458	59 029 695	0,002	118 059,39
Akarbóza	23 570	731 170	0,3	219 351,00
Pioglitazon	127 118	3 078 810	0,03	92 364,30
Sitagliptin	212 922	5 962 586	0,1	596 258,60
Vildagliptin	77 179	2 161 012	0,1	216 101,20

Tabulka 9: Dodávky vybraných PAD mimo kombinace v roce 2016 (zdroj: SÚKL, nedatováno₄)

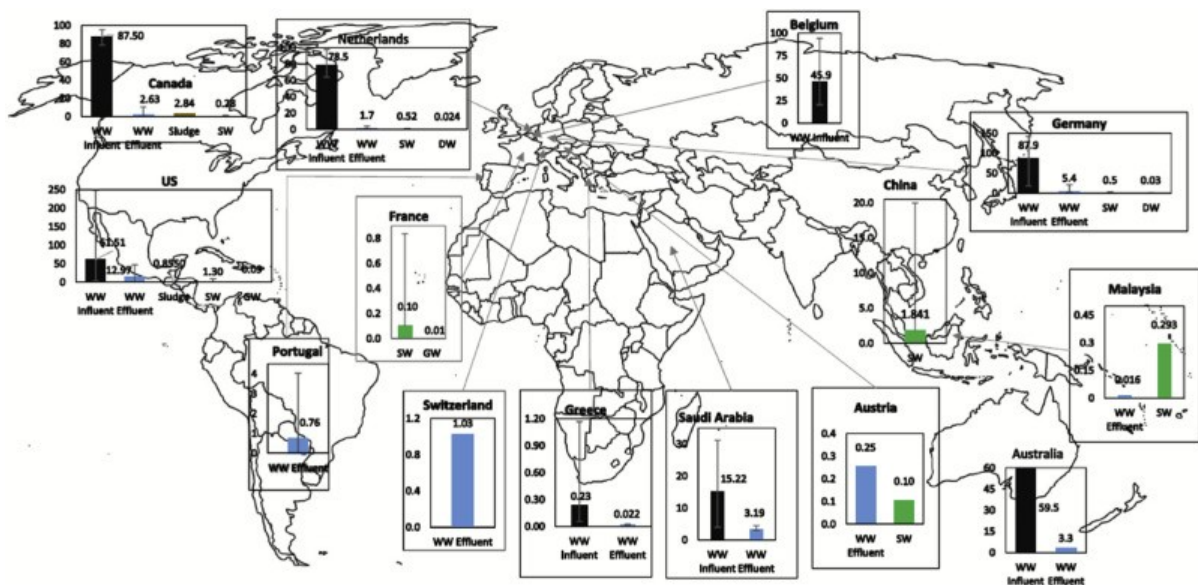
7.1.4 Výskyt v životním prostředí

Při terapii diabetu je obvykle léčivem první volby metformin, který není v lidském těle metabolizován a je vylučován beze změny. Podobně i další PAD nebývají metabolizovány kompletně, a část je exkretována v nezměněné podobě. Například deriváty sulfonylurey jsou extenzivně metabolizovány a jejich metabolity jsou neaktivní (gliklazid), aktivní (glimepirid) nebo jen málo aktivní (glibenklamid). Akarbóza je pak metabolizována gastrointestinální flórou. (Markiewicz et al., 2017)

Metformin je celosvětově nejvíce předepisovaným léčivem. V Německu v roce 2010 pacienti zkonsumovali více než 1200 tun metforminu a ve Velké Británii v roce 2000 více než 205 tun. (Markiewicz et al., 2017) Metformin je také užíván v relativně vysokých dávkách 0,5-2 g/den a exkretován nezměněný močí a žlučí. Může však být bakteriálně transformován, nejčastěji v ČOV, na guanylureu. (Trautwein et al., 2014) Metformin i jeho metabolity jsou silně polární sloučeniny, a ve vodném prostředí jsou lehce rozpustné. Hodnoty pK_a metforminu jsou 10,3 a 13,3 a pK_a guanylurey je 8,0 a 13,5. Molekulová hmotnost metforminu je 129,2 g/mol a guanylurey 102,1 g/mol. (Scheurer et al., 2012) Metformin je často detekován na přítoku ČOV až do koncentrací 130 $\mu\text{g/l}$, ve sladké i mořské vodě v koncentracích několika desítek ng/l až několika $\mu\text{g/l}$. Detekován byl i v pitné vodě odebrané

z vodovodního kohoutku. (Markiewicz et al., 2017) V amerických vodách byla detekována průměrná koncentrace 110 ng/l, ve Velkých jezerech severní Ameriky byly detekované koncentrace větší než 100 ng/l. Metformin i guanylurea se ukazují jako odolné vůči běžným technikám ošetření vody, jako je UV ozáření nebo ozonizace. Obě látky jsou tak ve velkém množství vypouštěny do vodního prostředí. Nedávno bylo zjištěno že metformin i guanylurea mohou vstoupit do jedlých rostlin, je však třeba dalších studií. (Trautwein et al., 2014)

Byla provedena studie zaměřená na výskyt metforminu a guanylurey v různých prostředích vodního cyklu, kde do té doby nebyla hlášena jejich detekce. Vzorky byly odebrány z odpadních vod, pitné vody, Bodamského jezera (ang. Lake Constance) ve střední Evropě o ploše 571 km², řekách Labe a Vezera (něm. Weser), pobřežní oblasti Německa Severního moře. Detekce byla prováděná na HPLC-MS/MS. Mez stanovitelnosti (LOQ) byla v rozmezí 2-10 ng/l pro pitnou vodu, povrchovou a mořskou vodu. Pro odpadní vody byl vypočten LOQ na 500 ng/l. Nejvyšší koncentrace byly zjištěny ve vzorcích odpadních vod, metformin dominoval na přítoku v koncentracích 86-142 µg/l a guanylurea na odtoku ČOV v rozmezí 28-67 µg/l. Míra přeměny a odstranění metforminu v ČOV se podle vícerých studií pohybovala kolem 91-98 %. Nedávný objev ukazuje, že metformin se nachází v čistírenských kalech v rozmezí 550-1160 µg/kg v suchém stavu, a tudíž se nenachází ve vodném roztoku. V Bodamském jezeře bylo odebráno celkem 11 vzorků vody, průměrný nález metforminu byl 102 ng/l a guanylurey 16 ng/l. Na německé části řeky Labe bylo odebráno 12 vzorků s průměrnou koncentrací metforminu 472 ng/l a guanylurey 9 ng/l. Na řece Vezera bylo odebráno 6 vzorků s průměrnou koncentrací metforminu 349 ng/l a guanylurey 137 ng/l. Na pobřeží bylo odebráno 14 vzorků mořské vody s průměrnou koncentrací 13 ng/l metforminu a 11 ng/l guanylurey. Voda Bodamského jezera je po přečištění využívána jako pitná voda. Ve dvou odebraných vzorcích pitné vody z kohoutku byly nalezeny koncentrace metforminu 2 ng/l a guanylurea v koncentraci 61 ng/l. (Trautwein et al., 2014)



© Obrázek 8: Celosvětový výskyt metforminu v různých kompartmentech životního prostředí (v $\mu\text{g/l}$ ve vodné matrici a v $\mu\text{g/g}$ v kalu). (převzato z: Briones et al., 2016)

Metformin se může dostat také do půdy, skrze využití čistírenských kalů jako hnojiva, nebo při zalévání vodou zatíženou metforminem (odtoková voda z ČOV). Jakmile se dostane do půdy, může migrovat hlouběji až k podzemní vodě, nebo může být absorbován rostlinami. Metformin i guanylurea jsou ve vodě velmi dobře rozpustné, a mohou tak snadno migrovat do hlubších vrstev půdy. Poločas metforminu při aerobní degradaci v půdě byl vypočten na 1-5 dní. Biodegradace v půdě za aerobních podmínek dosahovala 80 až 92 %. Za anaerobních podmínek byla mnohem nižší. Za 120 dní bylo zaznamenáno odstranění menší než 50 %. (Briones et al., 2016; Mrozič et al., 2014)

Na základě dat získaných z naměřených koncentrací v Michiganském jezeře, vědci hodnotili metformin jako nízko rizikový pro vodní ekosystémy. Na základě EC_{50} metforminu (64 mg/l) v testu s *Daphnia magna*, který sleduje akutní toxicitu, je metformin klasifikován jako škodlivý pro vodní organismy. Další testy ukázaly, že neinhibuje růst řas (např. *Desmodesmus*) a rostlin (např. *Lemna minor*), v těchto biotestech nebyl klasifikován jako škodlivý nebo toxický pro tyto druhy. Druh ryby *Pimephales promelas* byl vystaven po dobu celého životního cyklu metforminu v koncentraci 40 $\mu\text{g/l}$. Pozorovány byly změny v reprodukci, a autoři studie došli k závěru, že metformin při chronické expozici může u ryb působit jako endokrinní disruptor. (Briones et al., 2016)

Akarbóza je zhruba z 12 % exkretována v nezměněné podobě. V ČOV byla ze všech zkoumaných PAD nejrychleji degradována, a po třech dnech nebyla detekována vůbec. (Markiewicz et al., 2017)

Glibenklamid je hydroxylován na cyklohexylovém kruhu, ale 30-40 % je exkretován nezměněný. Některé metabolity vykazují hypoglykemický účinek. Glibenklamid byl detekován na přítoku/odtoku ČOV a také v povrchových vodách v koncentracích několika ng/l až několika µg/l. Glibenklamid je do určité míry biodegradován, a díky nižší rozpustnosti ve vodě je velká pravděpodobnost, že během čištění v ČOV bude z vody odstraněna (sorpcí a/nebo biodegradací). Během čištění v ČOV bylo zaznamenáno odstranění přibližně 45 % léčiva. Je považován za neperzistentní léčivo, přesto je potenciálně bioakumulativní, díky relativně vysokému $\log K_{ow}=4,79$. (Markiewicz et al., 2017)

Glimepirid a gliklazid jsou extenzivně metabolizovány a některé metabolity vykazují farmakologickou aktivitu. Nicméně gliklazid byl v říční vodě detekován v nízkých koncentracích v řádu ng/l. Obě léčiva jsou na základě rozdělovacího koeficientu n-oktanol-voda považována za potenciálně bioakumulativní. Při odstraňování glimepiridu bylo zaznamenáno 56% odstranění, a systém testů odhalil, že biodegradace glimepiridu je vyšší, než uváděla literatura. V uložených vzorcích klesla koncentrace glimepiridu po 11 dnech pod limit detekce. (Markiewicz et al., 2017; Mrozik et al., 2014) Gliklazid vykazoval jen malé snížení koncentrace. Po dvaadvaceti dnech bylo pozorováno jen 15 % snížení, a jen malé množství gliklazidu bylo adsorbováno, nebo degradováno bakteriemi. (Markiewicz et al., 2017)

Studie z roku 2012 se zabývala také novějšími léčivy. Zaměřili se na metodu stanovení metforminu, glibenklamidu, sitagliptinu, vildagliptinu a pioglitazonu. Vzorky byly odebrány na odtoku z ČOV, v řekách, a pitná voda byla odebrána z vodovodního kohoutku. Pro extrakci zkoumaných látek z matrice byla použita metoda SPE. Glibenklamid, vildagliptin a sitagliptin byly z matrice získány v 78-83 % původního množství. LOQ byly v rozmezí 0,4-4,3 ng/l a přesnost hodnot v rozmezí 2,2-13 %. Vysoká hydrofilita a polarita metforminu stěžovala současnou extrakci. K detekci bylo použito HPLC-MS s hybridním analyzátozem Q-TOF (Q – kvadrupól, TOF – z ang. time-of-flight, analyzátor doby letu). Metformin byl, jak se předpokládalo, v nejvyšších koncentracích v odpadní vodě (253 ng/l) i povrchové vodě (104 ng/l). Sitagliptin byl nalezen v odpadní vodě (odtok ČOV) v koncentraci 117 ng/l a

vildagliptin v koncentraci 12 ng/l. V říční vodě pak v koncentraci 35 ng/l (sitagliptin) a 6 ng/l (vildagliptin). Glibenklamid, stejně jako pioglitazon, nebyl v této studii detekován v žádném vzorku. (María et al., 2012)

7.2 Hypolipidemika: C10AA: Inhibitory HMG CoA reduktázy

Tyto látky ze skupiny hypolipidemik jsou běžně označovány jako statiny, a patří mezi nejčastěji předepisované léčivé přípravky na světě, a platí to i pro Českou republiku. Statiny jsou podávány tisícům pacientů po celém světě a jsou k dispozici údaje o jejich pozitivním působení na zdraví člověka. Svůj význam mají při léčbě i prevenci onemocnění kardiovaskulárního systému, podílejí se také na snižování kardiovaskulární morbidity a mortality. Statiny patří do ATC skupiny C10AA, konkrétně sem řadíme tyto léčivé látky: simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin (v ČR neregistrován LP stou to účinnou látkou), rosuvastatin a pitavastatin (v ČR neregistrován LP stou to účinnou látkou). (SÚKL, 2013) Statiny jsou indikovány při izolované hypercholesterolemii, smíšené hyperlipidémii, primární hyperlipidémie, jako primární a sekundární prevence ICHS a kardiovaskulárních příhod. (Trejtnar, 2014)

ATC kód	Účinná látka
C10AA01	Simvastatin
C10AA02	Lovastatin
C10AA03	Pravastatin
C10AA04	Fluvastatin
C10AA05	Atorvastatin
C10AA07	Rosuvastatin

Tabulka 10: ATC klasifikace inhibitorů HMG-CoA reduktázy (SÚKL, nedatováno₁)

7.2.1 Mechanismus účinku a farmakokinetika

Mechanismus účinků všech statinů je shodný. Kompetitivně blokují enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktázu (HMG-CoA reduktáza). HMG-CoA reduktáza je důležitým enzymem, který katalyzuje přeměnu HMG-CoA na mevalonát, prekursor pro syntézu cholesterolu v hepatocytech. (Trejtnar, 2014; Bultas, 2013) Účinek statinů tedy vede ke snížení syntézy cholesterolu v játrech, následně dojde k up-regulaci jaterních LDL receptorů, ke zvýšenému vychytávání LDL-cholesterolu a poklesu LDL-cholesterolu v krvi. (Trejtnar, 2014)

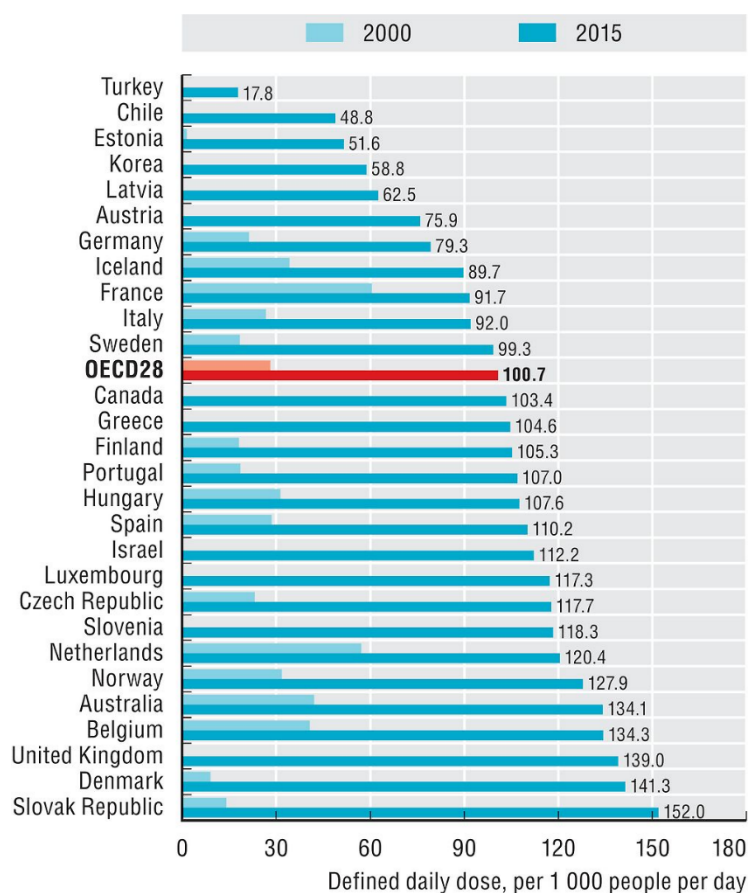
Statiny můžeme rozdělit na lipofilní a hydrofilní. Lipofilní statiny jsou atorvastatin, simvastatin a fluvastatin. Při absorpci podléhají v enterocytech a při prvním průchodu játry transformaci izoenzymy cytochromů. Sníží se tak jejich dostupnost a zvýší se riziko lékových interakcí. Při eliminaci lipofilních statinů dochází k metabolizaci CYP oxidázami na hydrofilnější metabolit. Hydrofilními statiny jsou rosuvastatin, pitavastatin a pravastatin a nejsou významnými substráty CYP. Simvastatin, lovastatin a atorvastatin jsou substráty P-glykoproteinu a oxidázy CYP3A4/5. P-glykoprotein je efluxní pumpa, která vylučuje látky z buňky (z enterocytu do střeva, z hepatocytu do žlučového systému).

Fluvastatin je velmi slabým substrátem P-glykoproteinu a středně silným substrátem CYP2C9, který současně inhibuje. Transport statinů do hepatocytů je zajištěn transportní pumpou OATP1B1. Umožňuje přestup statinu z krve do hepatocytu, na biliární straně pak jiná pumpa, nejčastěji P-glykoprotein, umožní eflux do žluče. (Bultas, 2013)

Atorvastatin a simvastatin se metabolizují na aktivní metabolity. Atorvastatin je metabolizován CYP3A4 na *orto*- a *para*- hydroxylované metabolity a několik produktů β -oxidace. Jeho *o*- a *p*- hydroxylované metabolity inhibují aktivitu HMG-CoA reduktázy až ze 70 %. Atorvastatin i jeho metabolity jsou vylučovány převážně do žluči, eliminační poločas pro atorvastatin je 14 hodin, pro *o*-hydroxyatorvastatin pak 9-32 hodin. Jen asi 2 % atorvastatinu se vyloučí do moči. (Češka et al., 2004) Hlavními metabolity simvastatinu v lidské plazmě je β -hydroxykyselina a čtyři další aktivní metabolity. Biologický poločas β -hydroxykyseliny je průměrně 1,9 hodiny. (SPC Simvastatin Mylan, 2016) Metabolity některých statinů mohou být transformovány a detekovány ve formě laktonů. Laktony atorvastatinu, které byly identifikovány jsou neaktivními metabolity. Rosuvastatin je přeměňován částečně na aktivní lakton, detekovatelný v odpadních vodách, nicméně 77 % rosuvastatinu bylo exkretováno v nezměněné formě, z toho 90 % bylo detekováno ve žluči a zbývajících 10 % v moči. Obecně jsou však laktony nestabilní a snadno se hydrolyzují zpět do kyselé formy. (Lee, 2009)

7.2.2 Vývoj dodávek

Podle statistik OECD došlo od roku 2000 do 2015 k téměř čtyřnásobně vyšší spotřebě léčiv ke snižování cholesterolu. Česká republika patří mezi země které mají nadprůměrnou spotřebu hypolipidemik a v roce 2015 měla nejvyšší spotřebu těchto léčiv Slovenská republika, a to 152 DDD/1000 obyvatel/1 den. (OECD, 2017) Podle údajů SÚKL v celkové spotřebě hypolipidemik dominují statiny, ostatní hypolipidemika jsou zastoupena v podstatně menším množství. (SÚKL, 2013)



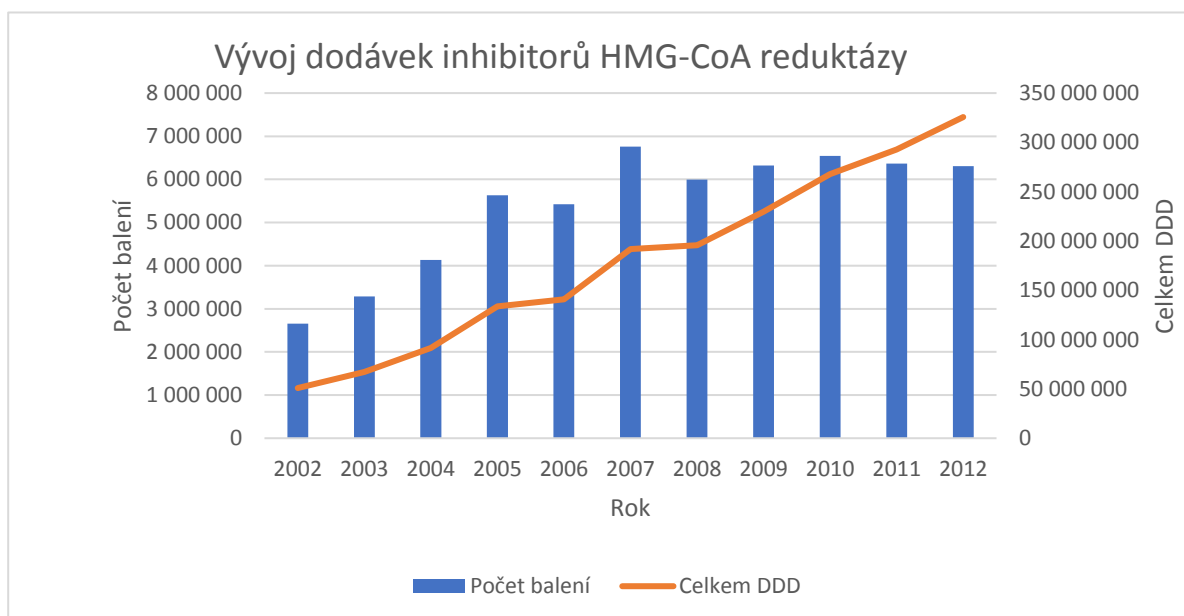
© Obrázek 9: Spotřeba hypolipidemik v roce 2000 a 2015 v DDD/1000 obyvatel/1 den. (převzato: OECD, 2017)

Státní ústav pro kontrolu léčiv sledoval vývoj dodávek ATC skupiny C10AA, neboli inhibitorů HMG CoA reduktázy, v období 2002-2012. V roce 2002 byly zaznamenány dodávky 2 658 630 kusů balení s 50 883 563 DDD. Do konce roku 2012 došlo k nárůstu dodaných balení o 137 %, a nárůstu DDD o 540 % u celé skupiny inhibitorů HMG CoA reduktázy. Markantní nárůst dodávek v DDD ukazuje, že nejčastěji byly předepisovány velká balení léčiv.

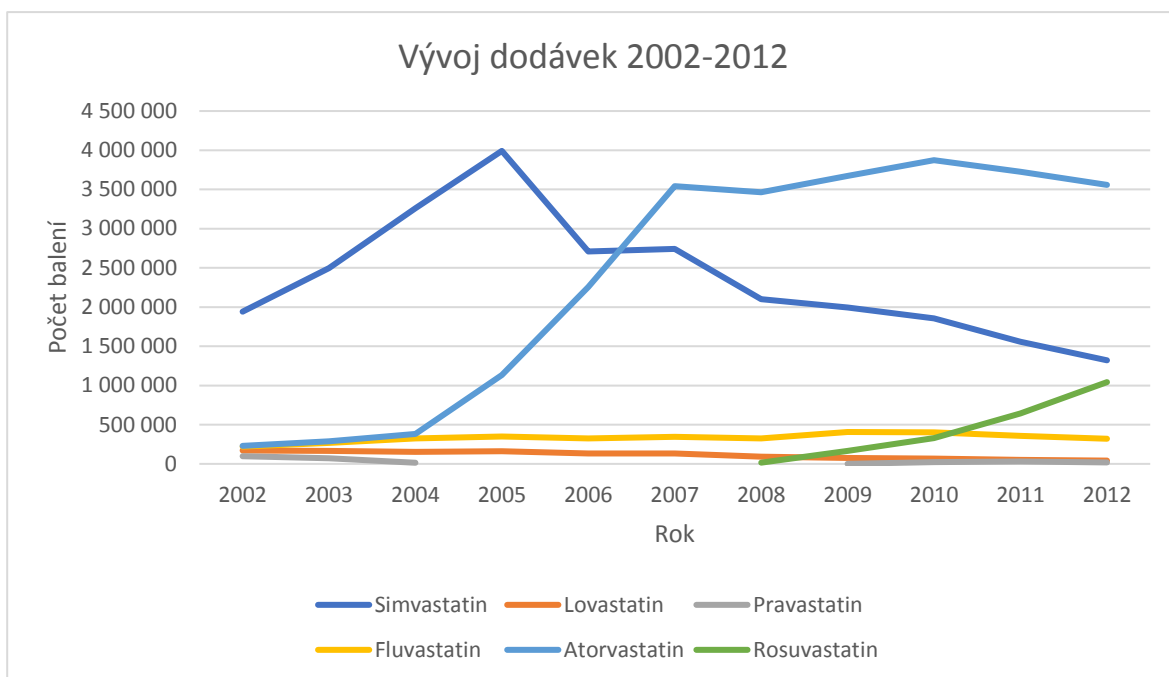
V roce 2016 SÚKL zaznamenal dodaných 5 881 375 balení statinů a celkem 418 986 617 DDD.
(SÚKL, 2013; SÚKL, nedatováno₄)

Kód ATC	Rok	Počet balení	Celkem DDD
C10AA	2002	2 658 630	50 883 563
	2003	3 288 225	67 138 013
	2004	4 134 663	91 496 051
	2005	5 633 431	133 580 684
	2006	5 420 152	140 734 523
	2007	6 759 043	191 862 108
	2008	5 993 704	195 819 585
	2009	6 318 187	229 877 398
	2010	6 546 949	267 781 790
	2011	6 367 263	292 754 533
	2012	6 303 538	325 678 537

Tabulka 11: Vývoj dodávek inhibitorů HMG CoA reduktázy v letech 2002-2012; (zdroj: SÚKL, 2013)



Graf 2: Vývoj dodávek inhibitorů HMG-CoA reduktázy v ČR v letech 2002-2012 (SÚKL, 2013)



Graf 3: Vývoj dodávek v letech 2002-2012 v počtu balení (SÚKL, 2013)

Název látky	Počet balení	Celkem DDD	DDD(g)	Množství (g)
Simvastatin	567 678	21 552 281	0,03	646 568,43
Fluvastatin	183 214	6 839 983	0,06	410 398,98
Atorvastatin	3 344 152	223 411 817	0,02	4 468 236,34
Rosuvastatin	1 786 331	167 182 536	0,01	1 671 825,36
Celkem	5 881 375	418 986 617		7 197 029,11

Tabulka 12: Dodávky inhibitorů HMG-CoA reductázy v ČR v roce 2016 mimo pravastatin a lovastatin. (SÚKL, nedatováno₄)

V České republice měly v roce 2002 dominantní postavení na trhu léčivé přípravky s obsahem simvastatinu, v pozdějších letech počet dodávek klesá. Pravastatin a lovastatin byly obchodovány jen málo. Nejvíce obchodovaným byl a je atorvastatin. Od roku 2008 je k dispozici zatím nejnovější rosuvastatin, s velmi rychlým nárůstem dodávek. (SÚKL, 2013)

7.2.3 Výskyt v životním prostředí

Hypolipidemika jako simvastatin a atorvastatin jsou jedny z nejvíce předepisovaných humánních léčiv a ve vodním prostředí jsou všudypřítomné. Nicméně jsou k dispozici jen limitovaná data o jejich perzistenci v životním prostředí, zdá se však že do určité míry jsou biodegradovány v ČOV. (Santos et al., 2016)

V Kanadě Lee a kolektiv vyhodnocovali koncentrace a míru odstranění rosuvastatinu a atorvastatinu ve vzorcích z přítoku i odtoku z ČOV. Vzorky pocházeli z 11 ČOV v provincii Ontario, Kanada. Průměrná koncentrace atorvastatinu na přítoku byla 166 ng/l a na odtoku z ČOV 77 ng/l. Pro rosuvastatin byla průměrná hodnota koncentrací 448 ng/l na přítoku a 324 ng/l na odtoku. Tato studie sledovala také koncentrace laktonu rosuvastatinu. Ve vzorcích odebraných na přítoku do ČOV byla průměrná koncentrace laktonu 158 ng/l, a 41 ng/l na odtoku. V této studii byla obě léčiva detekována ve všech vzorcích. U atorvastatinu se koncentrace na přítoku pohybovaly v rozmezí od 72 do 263 ng/l (průměr 166 ng/l) na přítoku a na odtoku se pohybovaly v rozmezí 10–122 ng/l (průměr 77 ng/l). Pro rosuvastatin bylo naměřeno na přítoku rozmezí koncentrací od 134 ng/l do 604 ng/l (průměr 448 ng/l), na odtoku z ČOV byly naměřeny koncentrace od 190 ng/l do 552 ng/l (průměr 324 ng/l). Lakton rosuvastatinu byl identifikován jako jeden z minoritních metabolitů. Byl nalezen ve všech vzorcích odpadních vod, na přítoku byly detekovány koncentrace od 35 ng/l do 315 ng/l (průměr 158 ng/l) a na odtoku v rozmezí od 8 ng/l do 86 ng/l (průměr 41 ng/l). Výsledky naznačují že rosuvastatin byl v některých vzorcích odpadních vod odebraných z přítoku, konvertován na lakton. Laktonové metabolity atorvastatinu nebyly kvůli špatné stabilitě detekovány vůbec. (Lee et al., 2009) Oba statiny, atorvastatin i rosuvastatin, se ukázaly jako relativně perzistentní látky. Při uložení vzorků odpadní vody po dobu jednadvaceti a dvašedesáti dní došlo jen k mírnému poklesu koncentrací. (Santos et al., 2016)

V Portugalsku byl zaznamenán v přítoku do ČOV simvastatin v průměrné koncentraci 2652,1 ng/l. (Pereira et al., 2015) V USA byl detekován simvastatin a atorvastatin na přítoku středně velké ČOV v koncentracích 1560 ng/l a 1230 ng/l. Pro Norský vodní ekosystém se odhaduje, že v prostředí by simvastatin mohl být v koncentraci 630 ng/l a atorvastatin 250 ng/l. (Santos et al., 2016)

Simvastatin vykazuje nízký rozdělovací koeficient, jeho $\log K_{ow}$ je 4,68 a hodnota $\log K_{ow}$ atorvastatinu je 3,67. Tyto hodnoty indikují tendenci těchto statinů k bioakumulaci. Při zvážení situace, kdy dosahují vodního prostředí ve zvyšujících se koncentracích, mnoho vodních organismů je vystaveno riziku. (Santos et al., 2016)

V Kanadských povrchových vodách byla detekována přítomnost atorvastatinu a rosuvastatinu. Vzorky byly z míst nacházejících se po proudu za ČOV. Vzorky byly uchovávány při pH 3 v temnu, při teplotě 4 °C po dobu 24 hodin, 21 dní nebo 62 dní. Testovalo se celkem 16 vzorků, alespoň jeden statin byl detekován v sedmi z nich. Vzorky byly odebrány z jezer, která byla přímo zasáhnuta vodou vytékající z ČOV. Všechny vzorky měly relativně vysoký náleze atorvastatinu, rosuvastatinu a jeho laktonu. (Lee et al., 2009)

Sorpce statinů je relativně malá. Statiny podléhají v ČOV celkem velké biodegradaci s mírou odstranění kolem 92 % pro každé léčivo skupiny inhibitorů HMG CoA reduktázy. Zbývajících 8 % připadá sorpci na čistírenský kal. (Ottmar et al., 2012) Experimentálně byly zjištěny hodnoty sorpčního koeficientu pro sediment. Pro atorvastatin je $\log K_{oc} = 3,20$ a sorpční koeficient simvastatinu, respektive jeho β -kyseliny, $\log K_{oc} = 3,33$. Sorpce atorvastatinu a simvastatinu byla nekompetitivní, změny teploty v rozmezí 5-32 °C ji neovlivňovaly. (Ottmar et al., 2010) Data o perzistenci statinů v životním prostředí jsou stále limitovaná. (Santos et al., 2016)

U obratlovců statiny snižují syntézu cholesterolu skrze kompetitivní inhibici enzymu HMG CoA reduktázy, který katalyzuje syntézu mevalonátu z HMG CoA. Podobné účinky statinů, konkrétně kompetitivní inhibice enzymu statinem, byly zjištěny i u členovců. Například korýši syntetizují mevalonátovou cestou isoprenoid methyl farnesoát a ne cholesterol. Korýši a obratlovci mají shodných mnoho enzymatických kroků při syntéze touto cestou. I přes to, že statiny cílí na stejný enzym u obratlovců i členovců, účinky inhibice HMG CoA reduktázy se pravděpodobně budou lišit. Poslední kroky v kaskádě syntéz se liší. Methyl farnesoát má u členovců důležitou roli při reprodukci. (Santos et al., 2016) Nedávno studie prováděná Neuparth a kolektivem, se zaměřila na chronickou toxicitu simvastatinu. Jako modelového živočicha vybrali a sledovali členovce *Gammarus locusta* (blešivec). *Gammarus locusta* byl vystaven simvastatinu v nízkých koncentracích od 64 ng/l do 8 μ g/l po dobu pětatřiceti dní. *G. Locusta* je důležitou součástí potravního řetězce v ústí řek. Expozice subletálními dávkami simvastatinu (do 8 μ g/l), zdatelně zvýšila mortalitu, objevily se změny ve

zbarvení a změny v aktivitě plavání. Při vystavení dávkám simvastatinu (320 ng/l, 1,6 µg/l a 8 µg/l) po dobu pětatřiceti dní bylo pozorováno znatelné snížení růstu a reprodukce. (Neurparth et al., 2014)

Statiny v subletálních dávkách ovlivňují i další živočichy. Studie sledující účinky statinů byly prováděny na různých taxonomických skupinách. Prováděla se studie na larválních stádiích hlístice *Caenorhabditis elegans* (hádátko obecné). Byla provedena inkubace larválních stádií L1 a L4 v 1mM koncentraci atorvastatinu a bylo pozorováno zpomalení vývoje a sterilita dospělců. Třída hmyzu byla zastoupena *Blattella germanica* (rus domácí). Dospělým samičkám byl aplikován do břišní oblasti simvastatin a atorvastatin. Účinky byly pozorovány po 24hodinách a po 3 dnech po vytvoření ootěky obsahující vajíčka. Po podání obou statinů bylo pozorováno významné snížení plodnosti u potomstva až o 91 % (50µg atorvastatinu) stejná dávka simvastatinu snížila plodnost o 63 %. (Santos et al., 2016)

V třídě ryb se studie prováděly na *Danio rerio* (dánio pruhované n. zebřička), *in vitro* na *Onychorhynchus mykiss* (pstruh duhový), *Fundulus heteroclitus* (fundul mumiový). Oplozená vajíčka *Danio rerio* byla vystavena simvastatinu po dobu 80 hodin, dávka 5 mg/l byla letální téměř všem embryím. Dávka 500 µg/l způsobila výrazný procentuální nárůst embryí s abnormalitami očí, ocasu a žloutkového váčku a také perikardiálním edémem. U savců, kdy se studie prováděly u psů a krys, bylo pozorováno snížení plazmatických hladin cholesterolu. (Santos et al., 2016)

7.2.4 Mechanismy odstranění

Osud statinů v ČOV není úplně jasný, nicméně studie naznačují že během ošetření odpadních vod v ČOV může být odstraněno 85-90 % léčiva. Z údajů o přítomnosti statinů v přítoku a odtoku ČOV, je možné usuzovat, že oba statiny (atorvastatin a simvastatin) jsou během konvenčního čištění v ČOV odstartněny z vody v podstatném množství. Pouze 14 % atorvastatinu a 6 % simvastatinu opouští ČOV odtokem. Velmi významnou roli v odstraňování statinů hraje biodegradace. Sorpce je pak méně významná, na odstraňování statinů se podílí přibližně z 8 %. Při předpokladu že na odstranění se podílejí pouze sorpce a biodegradace, přičemž biodegradace je zodpovědná za odstranění 92% statinů (atorvastatinu a simvastatinu) z vody. Tato studie sledující osud statinů při čištění probíhala na modelové, středně velké ČOV na jihovýchodě USA. (Ottmar et al., 2012)

7.3 Antidepressiva: N06AB: Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

7.3.1 Depresivní porucha

Depresivní porucha patří mezi nejčastěji se vyskytující duševní poruchy. Jde o závažné onemocnění s vysokým rizikem ohrožení života sebevražednými pokusy. Až 15 % nemocných s depresivní poruchou umírá následkem sebevražedného jednání. (Vlček, 2010)

Deprese je častým problémem a zvyšuje somatickou morbiditu a mortalitu. Významně také snižuje kvalitu života u nemocných. Celoživotní riziko depresivní poruchy je 5–20 %. Prevalence deprese je ještě vyšší u nemocných se somatickým onemocněním. Přičemž ženy trpí depresemi dvakrát častěji než muži. (Vlček, 2010)

V letech 2007–2010 proběhlo Evropské dotazníkové šetření o zdravotním stavu (European Health Interview Survey on Health-EHIS) v 17 zemích EU. V České Republice toto šetření prováděl Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. V tomto průzkumu se zaměřili i na incidenci depresivní poruchy na vzorku 1955 obyvatel. Podle výsledků šetření EHIS 2008 je patrné, že ze všech osob, které v posledních 12 měsících trpěly depresí, bylo v posledním roce u psychologa či psychoterapeuta pouze 27 % (muži 20 %, ženy 29 %). Léky na terapii depresivní poruchy užívalo jen 55 % osob, které uvedly že v posledním roce trpěly depresí.

V procentuálním zastoupení trpělo v České Republice depresí v posledních 12 měsících 3,9 % osob, ženy (5,4 %) častěji než muži (2,2 %). V srovnání s ostatními sledovanými zeměmi je to údaj spíše nadprůměrný. Jedná se však o údaje subjektivního hodnocení. Ze všech dotazovaných, kteří uvedli že trpí depresí, jen v přibližně 65 % se jednalo o lékařsky diagnostikované onemocnění. Užívání léků na depresi uvedlo v ČR 2,7 % respondentů. (Daňková, 2011)

7.3.2 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

V letech 1984-1997 bylo představeno několik SSRI včetně fluoxetinu, paroxetinu, sertralínu, citalopramu, escitalopramu a fluvoxaminu. Mezi indikace SSRI patří depresivní porucha, obsedantně-kompulzivní porucha, sociální úzkostná porucha, panická porucha,

posttraumatická stresová porucha a další. Indikace se liší u různých léčivých látek. Jsou používány on-label i off-label. (Goodman and Gillman's, 2011)

Deprese je spojována s nízkými hladinami monoaminů v mozku, mezi než serotonin (5-HT) patří. Mechanismus účinku SSRI, jak plyne z názvu skupiny, je selektivní inhibice zpětného vychytávání serotoninu. Inhibují specifický serotoninový transportér v centrální nervové soustavě. Selektivní inhibice re-uptaku 5-HT v synaptické štěrbině vede k akumulaci 5-HT a navýšení jeho koncentrace v synapsi k normálním hodnotám. Nástup účinku bývá zpožděný a projeví se až za 2–4 týdny. (Štaud, 2015)

Látky ve skupině SSRI se liší svou chemickou strukturou i farmakokinetickými vlastnostmi. Všechna SSRI jsou vysoce lipofilní, po perorálním podání se velmi dobře absorbují, podléhají efektu prvního průchodu játry, mají velký distribuční objem, který poukazuje na akumulaci v tkáních. (Hiemke C, Hartter S., 2000)

ATC kód	Účinná látka
N06AB03	Fluoxetin
N06AB04	Citalopram
N06AB05	Paroxetin
N06AB06	Sertralin
N06AB08	Fluvoxamin
N06AB10	Escitalopram

Tabulka 13: ATC klasifikace SSRI (SÚKL, nedatováno₁)

7.3.3 Farmakokinetika SSRI

Léčiva jsou seřazena dle jejich ATC kódu. Všechna uvedená farmaka jsou v České Republice používána. (SÚKL, nedatováno₁)

Fluoxetin

Ve většině zemí byl prvním klinicky užívaným SSRI. Je racemickou směsí dvou enantiomerů, přičemž S-enantiomer je přibližně 1,5x účinnější než R-enantiomer. Ještě výraznější rozdíl v aktivitě enantiomerů je u aktivního metabolitu norfluoxetinu. S-enantiomer norfluoxetinu je až 20x účinnější v blokádě zpětného vstřebávání serotoninu, než jeho R-enantiomer. Norfluoxetin bývá v plazmě zpravidla ve vyšších koncentracích než

fluoxetin. Fluoxetin je téměř úplně absorbován po perorálním podání. Jeho biodostupnost je necelých 90 % díky efektu prvního průchodu játry. Má velký distribuční objem (V_d), největší mezi všemi SSRI. Biologický poločas ($t_{1/2}$) je 1-4 dny, pro norfluoxetin je 7-15 dní. Fluoxetin vykazuje nelineární kinetiku. Je extenzivně metabolizován v játrech, na přeměně se podílí nejvíce CYP2D6 za vzniku aktivních metabolitů, převážně norfluoxetinu. Vylučován je hlavně močí, jen méně než 10 % je v nezměněné formě nebo jako fluoxetine *N*-glukuronid. (Hiemke C, Hartter S., 2000)

Citalopram

Vykazuje nejvyšší selektivitu k inhibici re-uptaku serotoninu. Vůči ostatním receptorům, vykazuje malou nebo žádnou aktivitu. Je používán jako racemát, avšak farmakologické účinky jsou připisovány *S*-(+) enantiomeru. Vykazuje lineární farmakokinetiku. Hlavní metabolit měřitelný v plazmě je *N*-desmethylocitalopram, který má obdobné rozdíly mezi enantiomery jako parentní látka. Citalopram je z gastrointestinálního traktu absorbován téměř kompletně. Podléhá jen málo efektu prvního průchodu játry. Biodostupnost citalopramu je kolem 80 %. Metabolismus vede ke dvěma farmakologicky aktivním metabolitům, od každého dva enantiomery. Schopnost inhibovat reuptake serotoninu je zachován u *S*-(+) enantiomerů, *N*-demethylescitalopram a didesmethylcitalopram. Předpokládá se i stereoselektivní metabolismus těchto látek. Byly identifikovány i další metabolity, ale jejich koncentrace v plazmě je zanedbatelná. Biotransformace citalopramu probíhá na izoenzymech CYP2C19 a CYP2D6. Citalopram je následně exkretován močí a stolicí. (Hiemke C, Hartter S., 2000)

Paroxetin

Je nejsilnějším blokátorem zpětného vstřebávání serotoninu na trhu, má však nižší selektivitu. Blokuje navíc muskarinové receptory pro acetylcholin. Paroxetin je chirální látka, absorbuje se v gastrointestinálním traktu a je metabolizován již při prvním průchodu játry. Zhruba 36 % je eliminováno stolicí a jen méně než 1 % je vyloučeno nezměněné. Vykazuje nelineární farmakokinetiku, distribuční objem (V_d) 2–12 l/kg je podobný fluvoxaminu, biologický poločas je variabilní, závisí na dávce a délce podávání. V játrech je přeměňován na více hydrofilní deriváty a následně konjugován s kyselinou glukuronovou nebo sírovou. Uplatňuje se isoenzym CYP2D6 a pravděpodobně do metabolismu zasahuje i CYP3A4. Žádný

z metabolitů nevykazuje farmakologickou aktivitu podobnou paroxetinu. (Hiemke C, Hartter S., 2000)

Sertralin

Blokuje zpětné vstřebávání serotoninu a noradrenalinu, váže se na dopaminové transportéry a blokuje také α_1 – adrenoreceptory. Sertralin má dvě chirální centra, jen jeden enantiomer (1S, 4S) je v klinickém používání. Absorbuje se pomalu a téměř úplně z gastrointestinálního traktu. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6–8 hodin. Podléhá lineární farmakokinetice. Metabolizován je hlavně v játrech, na přeměně se podílí isoenzym CYP3A4. hlavním krokem je *N*-demethylace na *N*-desmethylsertralin. Má třikrát delší biologický poločas (60-100 hod) a aktivita je oproti parentní látce 5-10 %. Exkrece sertralinu hlavně stolicí (přibližně 50%), jen 0,2 % sertralinu je vyloučen v nezměněné formě močí. (Hiemke C, Hartter S., 2000)

Fluvoxamin

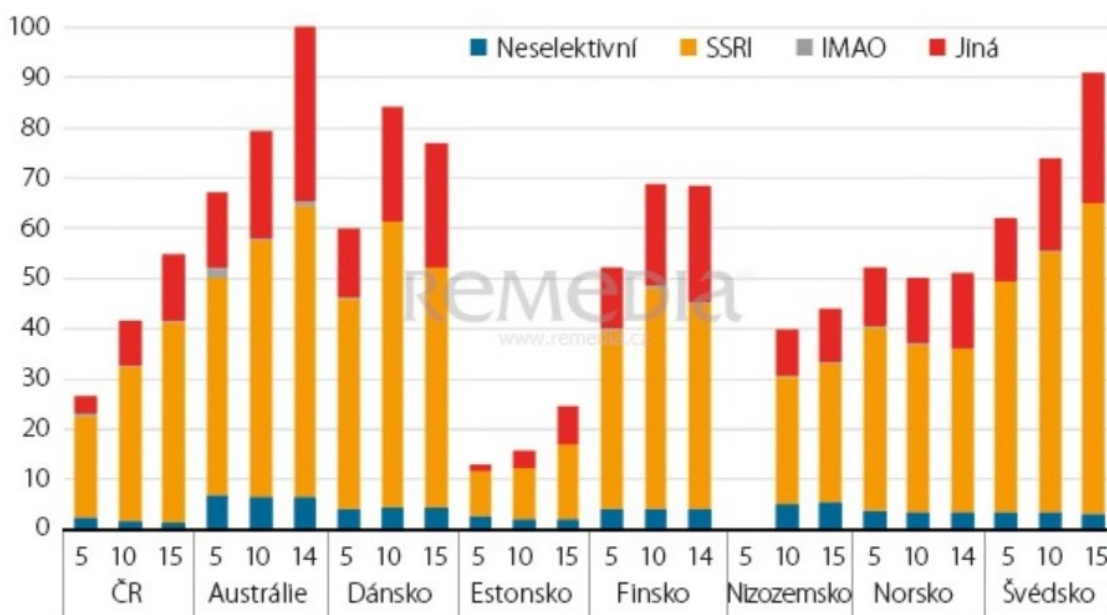
Perorálně podaný fluvoxamin je absorbován z více jak 90 %, biodostupnost je díky velkému first-pass efektu přibližně 53 %. Vylučován je močí, ale jen v zanedbatelném množství v nezměněné podobě. Maximální koncentrace v plazmě dosahuje přibližně za 5 hodin po jednotlivé dávce. Distribuční objem (V_d) je 25l/kg, na proteiny plazmy se váže z 77 %. Vykazuje nelineární kinetiku. Podobně jako ostatní SSRI je fluvoxamin metabolizován v játrech. Podstupuje oxidativní demethylaci a oxidativní deaminaci. Pravděpodobně se uplatňuje isoenzym CYP2D6. V moči bylo identifikováno 9 různých metabolitů, většina z nich byly povahy slabých kyselin. Je nepravděpodobné, že by to byly farmakologicky aktivní substance. (Hiemke C, Hartter S., 2000)

Escitalopram

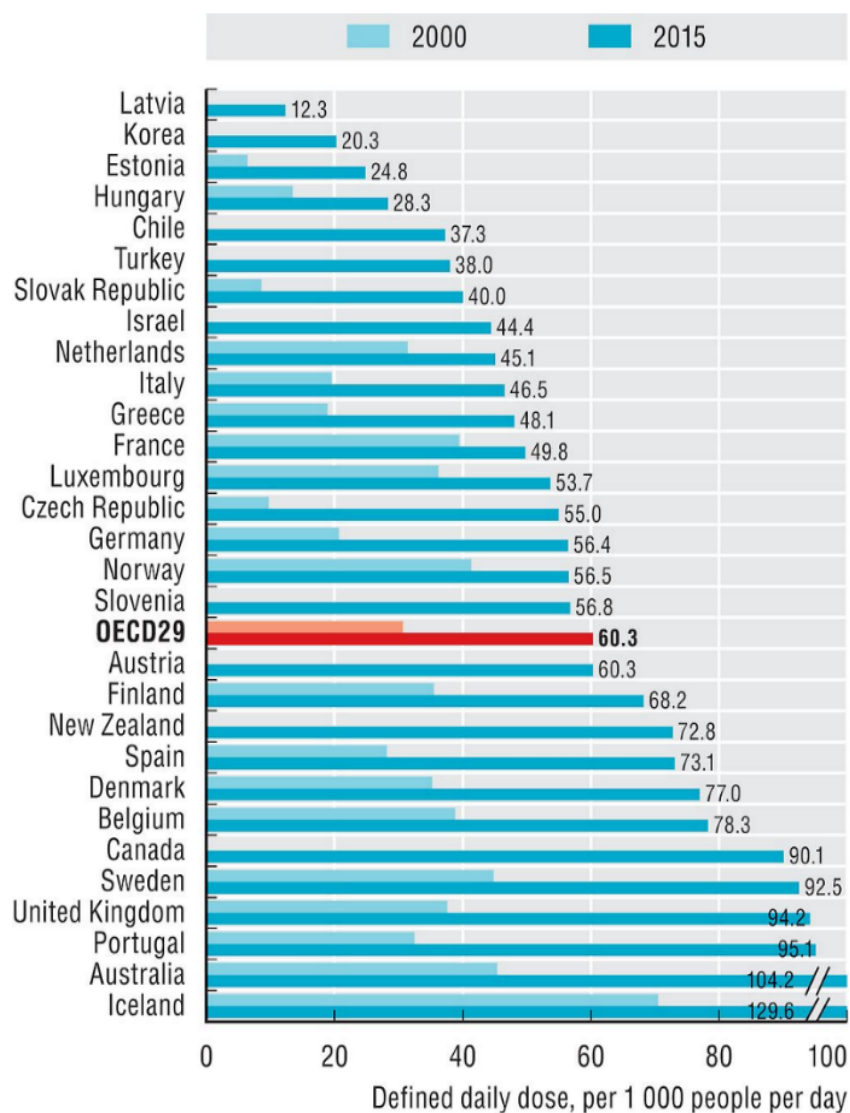
Je aktivním S-enantiomerem citalopramu. Metabolizuje se v játrech, na přeměně se podílí systémy CYP2C19, CYP3A4 a CYP2D6. Metabolity jsou demethylované, *di*-demethylované a farmakologicky aktivní. Eliminace probíhá játry a ledvinami, větší část je vyloučena z těla močí. Farmakokinetika je lineární. (Janů et. al., 2010)

7.3.4 Vývoj dodávek

V posledním desetiletí výrazně stoupá spotřeba antidepresiv ve vyspělých zemích. Česká republika tohoto trendu není ušetřena. V České republice, ale i v jiných evropských zemích a Austrálii, jsou SSRI předepisovány ze všech antidepresiv nejčastěji. Spotřeby antidepresiv závisejí na prevalenci deprese, na správné diagnostice a léčbě, a také na preferenci lékaře a pacienta. Česká republika v roce 2000 patřila spíše mezi země s nižší spotřebou antidepresiv se spotřebou 10 DDD/1000 obyvatel/1 den. Do roku 2013 však dosáhla nárůstu spotřeby až na 49 DDD/1000 obyvatel/1 den, a v roce 2015 narostla spotřeba až na 55,0 DDD/1000 obyvatel/1 den, což je blízko k průměru ostatních sledovaných zemí. Průměr OECD28 byl v roce 2013 spočítán na 58 DDD/1000 obyvatel/1 den a v roce 2015 byla průměrná spotřeba OECD29 už 60,3 DDD/1000 obyvatel/1 den. (Suchopár et al., 2016; OECD, 2015; OECD, 2017) Údaje o dodávkách SSRI v České republice v letech 2002-2016 sledují základní parametry: počty dodaných balení a počty definovaných denních dávek. (SÚKL, nedatováno₂) V roce 2002 bylo dodáno 1 165 003 balení. V roce 2012 to již činilo 3 894 811 kusů balení. Během deseti let zaznamenáváme 234% nárůst dodávek. V roce 2016 zaznamenáváme oproti roku 2002 nárůst dodávek o 262 %. (SÚKL, nedatováno₃)



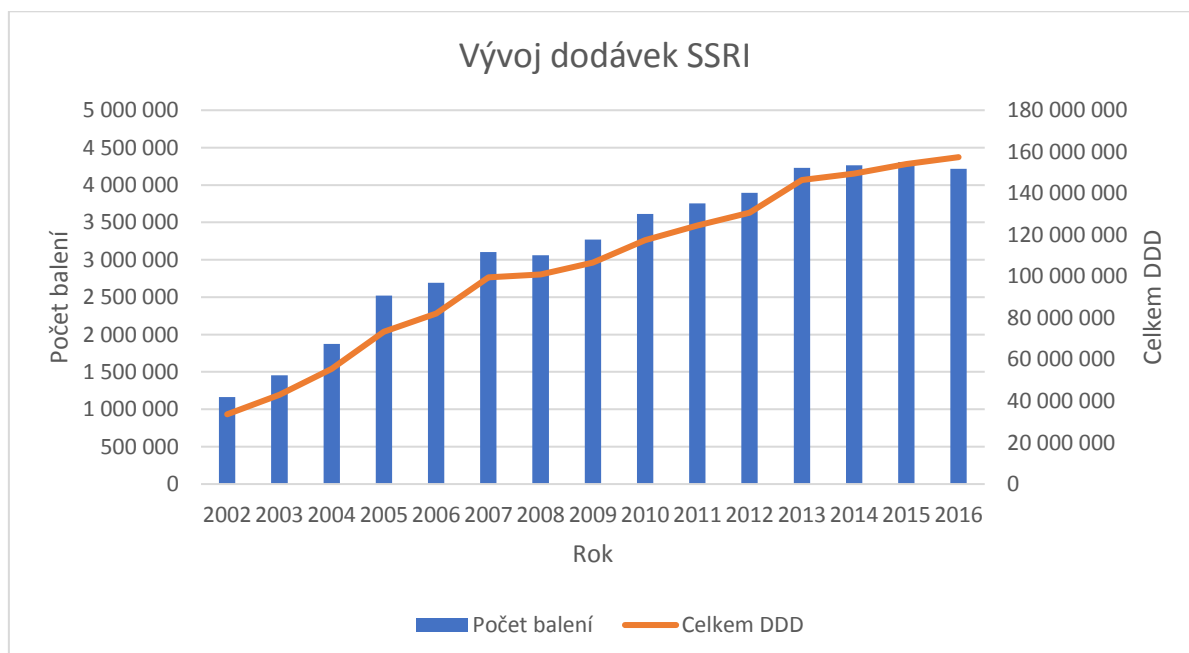
© Obrázek 10: Graf vývoje spotřeby jednotlivých skupin antidepresiv ve vybraných zemích v letech 2005-2015 (převzato: Suchopár et al., 2016)



© Obrázek 11: Spotřeba antidepresiv v roce 2000 a 2015 v DDD/1000 obyvatel/1 den.
(převzato: OECD, 2017)

Kód ATC	Rok	Počet balení	Celkem DDD
N06AB	2002	1 165 003	33 592 132
	2003	1 453 913	42 917 169
	2004	1 872 466	55 375 584
	2005	2 521 224	73 384 129
	2006	2 692 399	82 123 311
	2007	3 102 945	99 469 365
	2008	3 059 290	100 923 723
	2009	3 271 814	106 562 413
	2010	3 610 531	117 425 652
	2011	3 755 436	124 505 944
	2012	3 894 811	130 744 348
	2013	4 230 821	146 397 487
	2014	4 264 252	149 549 294
	2015	4 304 671	154 031 454
	2016	4 217 350	157 394 080

Tabulka 14: Vývoj dodávek SSRI v letech 2002–2016 (SÚKL, nedatováno₃; SÚKL, nedatováno₄; SÚKL, nedatováno₅; SÚKL, nedatováno₆; SÚKL, nedatováno₇)



Graf 3: Vývoj dodávek SSRI v letech 2002-2016 (SÚKL, nedatováno₃; SÚKL, nedatováno₄; SÚKL, nedatováno₅; SÚKL, nedatováno₆; SÚKL, nedatováno₇)

Účinná látka	Rok	Počet balení	Celkem DDD	DDD (g)	Množství (g)
Fluoxetin	2016	143 622	4 322 294	0,02	86 445,88
citalopram	2016	1 173 742	35 975 264	0,02	719 505,28
paroxetin	2016	192 300	8 215 485	0,02	164 309,70
Sertralin	2016	1 267 857	54 217 972	0,05	2 710 898,60
fluvoxamin	2016	37 283	855 075	0,10	85 507,50
escitalopram	2016	1 402 546	53 807 990	0,01	538 019,90
Celkem	2016	4 217 350	157 394 080	-	4 304 686,86

Tabulka 15: Vývoj dodávek SSRI v roce 2016, 2015, 2014 (SÚKL, nedatováno₄; SÚKL, nedatováno₅; SÚKL, nedatováno₆)

	ČR	Austrálie	Dánsko	Estonsko	Finsko	Norsko	Švédsko
Fluoxetin	1,148	6,94	2,20	2,88	4,28	2,26	5,49
Citalopram	9,462	6,95	20,90	1,15	13,04	3,88	19,40
Paroxetin	2,125	4,54	2,70	2,24	2,25	2,61	2,89
Sertralin	13,606	20,77	17,10	3,02	6,96	6,68	25,77
Fluvoxamin	0,222	1,62	0,00	0,01	0,22	0,09	0,02
Escitalopram	13,523	17,03	4,80	5,78	13,67	17,11	8,12
Celkem	40,086	57,85	47,70	15,08	40,69	32,63	61,69

Tabulka 16: Preskripce SSRI ve vybraných zemích za rok 2015, pro Austrálii a Finsko za rok 2014. (Spotřeba v DDD/1000 obyvatel/1 den). (Převzato a upraveno: Suchopár et al., 2016)

7.3.5 Výskyt SSRI v životním prostředí

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu v životním prostředí byly zaznamenány již kolem roku 1985. (Schultz et al., 2008) Pravděpodobně prvním detekovaným SSRI ve vodním prostředí byl fluoxetin, detekovaný v povrchových vodách USA, následně i v odpadních vodách na území Kanady. Později v roce 2005 byla detekována přítomnost fluoxetinu, sertralinu, norfluoxetinu a N-desmethylsertralin v tkáni ryb. (Silva et al., 2015) Jak se zlepšovaly technologie na detekci chemických residuí, máme doklady o výskytu SSRI z různých zemí a různých typů vzorků. Ve vzorcích odpadních vod byly naměřeny koncentrace v rozmezí 0,15-32,228 ng/l, v povrchových a podzemních vodách v rozmezí 0,5-8000 ng/l a v pitné vodě v rozmezí od 0,5-1400 ng/l. (Silva et. al., 2012) Také byly detekovány v půdě a sedimentu v koncentracích do 1033 ng/g. (Lajeunesse et al., 2012)

Osud léčiv v životním prostředí můžeme odhadovat na základě jejich fyzikálně-chemických vlastností. Mezi důležité ukazatele patří rozdělovací koeficient *n*-oktanol-voda K_{ow} vyjadřován jak $\log K_{ow}$. Pro SSRI byly rozdělovací koeficienty stanoveny na hydrochloridové soli. Všechny K_{ow} jsou nízké (1,12-1,39) a rozpustnost ve vodě je relativně dobrá. Nicméně jejich sorpční koeficient K_{oc} , vyjadřující tendenci látky přecházet do organické složky půdy, je vysoký. Opět se uvádí jako logaritmická funkce $\log K_{oc}$. Pro SSRI jsou stanoveny hodnoty $\log K_{oc}$ v rozmezí 3,82 – 5,63. Fluoxetin vykazuje nejmenší stupeň sorpce a citalopram nejvyšší stupeň. Obecně můžeme tvrdit, že tyto látky jsou v nepřítomnosti dalších degradačních mechanismů perzistentní. (Silva et al., 2012)

Experimentální studie ukázaly že adsorbovaný fluoxetin je v sedimentu stabilní a jeho koncentrace během 30 dní klesly jen minimálně. Fluvoxamin se rychle adsorboval a v sedimentu byl také stabilní. Také sertralin se ukázal jako stabilní látka a po 30 dnech zůstalo v sedimentu více jak 80 % látky. Citalopram se rychle adsorboval a ukázal se jako relativně stabilní, 30 den bylo detekováno v sedimentu 52-63 % látky. Po 30 dnech byl nejméně detekován paroxetin, pouze 6-32,7 %, z čehož můžeme usuzovat, že paroxetin byl v sedimentu dále degradován. Obecně se tyto látky ukázaly v sedimentu jako stabilní. (USEPA, 2007; Armbrust, 2004)

Největší kontaminaci vod léčiv zaznamenáme v okolí čističek odpadních vod. SSRI jsou detekovatelné jak na přítoku do ČOV, tak na odtoku z ČOV. Jsou k dispozici studie z Kanady, kdy jsou detekovány všechna SSRI a jejich aktivní metabolity v množství několik jednotek až stovek ng/l. Dostupné jsou i studie z Norska, Portugalska. (Silva et al., 2012) Studie prováděná v Portugalsku uvádí, že nejčastěji detekován byl citalopram v relativně vysokých koncentracích jak na přítoku (99,2-213,6 ng/l), tak na odtoku (82,8-95,6 ng/l) z ČOV. Fluoxetin, sertralin a paroxetin pak v nižších koncentracích. Jen na přítoku byl detekován fluoxetin a sertralin. Paroxetin byl detekován i na odtoku z ČOV. (Silva et al., 2014) Studie také sledovala, jak se mění účinnost odstranění léčiv během roku. Portugalský příklad ukazuje, že největší míra odstranění sledovaných léčiv byla na jaře (100%), méně pak na podzim (81,19%), v zimě (74,21%) a v létě (72,02%). Přítomnost SSRI ve vodě na přítoku poukazovala na sezónnost. Koncentrace byly nejvyšší na podzim, pak na jaře, v zimě a létě. Vědci se domnívají že to koreluje s výskytem sezónní afektivní poruchy, která je obvykle léčena antidepresivy. Maximální naměřená koncentrace na přítoku ČOV byla u citalopramu

213,60 ng/l, a na odtoku 95,60 ng/l. Celkově byla SSRI na přítoku detekována v rozmezí 99,20-213,60 ng/l (frekvence detekce 25%) a v rozmezí 81,10-95,60 ng/l (frekvence detekce 8,33%) na odtoku ČOV. Celková míra odstranění zkoumaných SSRI byla 82,24%. (Silva et al., 2014) Rozdíly v účinnosti odstranění farmak v jednotlivých ročních obdobích potvrzují i další studie. (Kotyza et al., 2009)

Studie sledující výskyt SSRI v povrchových a podzemních vodách probíhaly zejména v Kanadě, Norsku, Španělsku, USA a Indii. Analyzované vzorky byly odebrány z povrchových vod, zejména z řek, podzemních vod i mořské vody. Ve vzorcích byly detekovány všechna SSRI i aktivní metabolity. (Silva et al., 2012) Největší množství léčiva bylo detekováno v Indii, koncentrace citalopramu v povrchové vodě dosahovala 2000-8000 ng/l. (Fick et al., 2009)

Fluoxetin a norfluoxetin byly detekovány v pitné vodě v USA v koncentracích 0,5-0,8 ng/l. V Indii byl zaznamenán výskyt citalopramu ve studniční vodě, určené pro lidskou konzumaci v koncentračním rozmezí 76-1400 ng/l. (Silva et al., 2012)

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu modulují a napodobují účinky serotoninu nejen u lidí, ale postihují i množství fyziologických systémů u ryb, měkkýšů a prvků. Tyto molekuly však mohou postihovat i další organismy. (Silva et al., 2012) V laboratorních experimentech se ukázalo, že fluoxetin, fluvoxamin a sertralin jsou toxické pro řasy, způsobují poruchy růstu a rozmnožování. (Schultz, Furlong, 2008; Neuwoehner, 2009) Testy akutní toxicity prováděné u řas a testovacích druhů bezobratlých ukazují, že antidepresiva skupiny SSRI vykazují ve směsi aditivní toxické účinky. (Metcalf et al., 2010)

Serotonin má vliv na látky, které regulují oogenezi a u škeble *Dreissena polymorpha* (Slávička mnohotvárná) fluoxetin dokázal indukovat tření. Více než 60 % samců reagovalo již během první hodiny po expozici fluoxetinu. Podobný účinek měl i u jiných bezobratlých živočichů mezi něž patří *Mytilopsis leucophaetata*, *Sphaerium striatinum*, *Daphnia magna*. (Silva et al., 2015)

První nález reziduí SSRI v rybí tkáni byl oznámen v roce 2005. (Daughton, Brooks, 2011) U druhu ryb *Poecilia wingei* (Živorodka Wingeova) bylo pozorováno, že citalopram má na jejich chování anxiolytický efekt při expozici 2,3 ng/l po dobu 21 dní. Tento účinek může mít dopad na jejich schopnost přežít. (Olsén et al., 2014) Často bývá pozorován efekt na reprodukci ryb. Ve studii prováděné Schultz a kolektivem, byl dospělý sameček *Pimephales promelas*

(Jeleček velkohlavý) vystaven po dobu 21 dní SSRI, včetně fluoxetinu. Byly zaznamenány anatomické změny, navíc fluoxetin způsobil signifikantní změny v sekundárních pohlavních znacích samce. (Schultz et al., 2011) Studie na různých druzích ryb ukazují, že SSRI mají významný vliv na rozmnožovací funkce a rozmnožovací chování. Chronická expozice fluoxetinu neměla vliv na přežití, růst nebo poměr pohlaví, nicméně ryby byly více letargické. U ryb, které byly vystaveny fluoxetinu po dobu 59-159 dní, byl zpožděn vývoj vnějších pohlavních znaků. (Silva et al.,2015)

7.3.6 Mechanismy odstranění

Potenciálně důležitá je pro degradaci SSRI fotolýza. Pro simulaci přirozeného prostředí byly laboratorně změřeny fotolytické poločasy pro všechna SSRI. Nejvíce rezistentní vůči fotolýze je fluoxetin, jeho poločas je 122 dní. Svoji roli při fotolýze léčiv hraje i pH vody. Sertralin a citalopram při pH 5-7 podléhaly fotolýze pomaleji než při pH 9-10, kdy došlo ke kompletní fotodegradaci. Paroxetin a fluvoxamin byly v říční vodě degradovány velmi rychle, za méně než jeden den. Fotolýza paroxetinu navíc probíhala rychleji při vyšším pH. Ze 46 % paroxetinu, který nebyl adsorbován na sediment, po 30 dnech zůstalo ve vodě jen 0,1 – 0,2 %, což indikuje, že SSRI jsou degradovány slunečním zářením. (Silva et al.,2012) V ČOV v Columbus ve státě Mississippi,USA byl testován aktivovaný kal a nebyla pozorována u SSRI žádná biodegradace během 28 dní. SSRI tak nemohou být označovány jako snadno biologicky odbouratelné. (USEPA, 2007)

8 Závěr

Tato práce se zabývá výskytem léčiv v životním prostředí. Cílem této práce bylo vytvořit přehled výskytu vybraných skupin léčiv v životním prostředí, jejich dodávky do zdravotnických zařízení v ČR, účinky na necílové organismy a možné mechanismy odstranění z prostředí. Zvláštní pozornost byla věnována třem významným skupinám léčiv, a to selektivním inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu, statinům neboli inhibitorům HMG CoA reductázy a perorálním antidiabetikům.

Každoročně je spotřebováno větší množství léčiv oproti předchozím letům, a tím větší množství se může dostat do životního prostředí. Z provedené rešerše výskytu, osudu a vlivu léčiv na životní prostředí vyplývá, že stále nemáme dostatečné znalosti a informace o těchto dějích. Také nejsou známy všechny degradační produkty a jejich ekotoxické účinky. Účinnost čištění odpadních vod v ČOV není dokonalá a i v průběhu roku kolísá. I v případě vysoké účinnosti odstranění, se může malé procento reziduí léčiv dostávat do životního prostředí, a zvláště v blízkosti ČOV mohou být organismy vystaveny chronické expozici reziduí s negativními účinky např. na jejich reprodukci, vývin i schopnost přežít.

Detekce a identifikace takto malých koncentrací nám byla umožněna díky citlivým analytickým metodám. Rezidua léčiv mohou být detekována ve vodné matrici v rozmezí ng/l až µg/l. Téměř všechna léčiva, kterými se tato práce zabývá, byly v životním prostředí detekována. V laboratorních podmínkách byly v případech některých léčiv prováděny testy chronické toxicity na modelových organismech. Například metformin mohl působit jako endokrinní disruptor u ryb, simvastatin mohl způsobovat při vývoji embryí ryb abnormality očí, ocasu a žloutku. SSRI mohly ovlivňovat reprodukci, aktivitu a chování ryb. Fluoxetin pak mohl způsobovat změny sekundárních pohlavních znaků samečků ryb.

Léčiva na jejichž výskyt v životním prostředí je tato práce zaměřena se používají ve farmakoterapii velmi často. Antidepresiva skupiny SSRI jsou podrobně studována a jejich spotřeba pacienty narůstá. SSRI ovlivňují neurotransmitter serotonin, tato farmaka mají v životním prostředí vliv na spoustu necílových organismů zejména ve vodném prostředí. Uptake a bioakumulace SSRI v tkáních ryb je skutečná a byla dokázána. (Silva et al., 2015) Většina toxikologických studií se zabírala jen parentní látkou, a jen malá pozornost byla věnována metabolitům. Studie metabolitů a jejich účinků by měly být prozkoumány více,

stejně tak dlouhodobá expozice těmto neuroaktivním látkám. Bylo by dobré mít k dispozici informace o důsledcích celoživotní expozice SSRI na necílové organismy, podrobnější znalosti o cílových molekulách jako jsou receptory a transportéry pro serotonin. Je také třeba brát v potaz, že v prostředí se nenachází SSRI (a farmaka obecně) samostatně ale jako směsi parentní látky a metabolitů. (Silva et al., 2015) Při některých studiích SSRI byla pozorována i určitá sezónnost. Tým vědců se domníval že je tato skutečnost dána vyšším výskytem depresí v chladných obdobích roku. Největší koncentrace SSRI byly v této konkrétní studii naměřeny na podzim. (Silva et al., 2014) Tato farmaka nejsou hodnocena jako snadno biologicky odbouratelná a jejich přítomnost v životním prostředí byla mnohokrát potvrzena v koncentracích dosahujících až 8000 ng/l. (Silva et al., 2012)

Hypolipidemia typu inhibitorů HMG-CoA reductázy mají dnes významnou roli při farmakoterapii hyperlipidemií. Od roku 2000 došlo k rapidnímu nárůstu spotřeby hypolipidemických léčiv. (OECD, 2017) Statiny byly detekovány na odtoku z ČOV v koncentraci několika stovek ng/l. Provedené studie poukazují na to, že statiny jsou pro některé malé vodní organismy toxické. Ukázalo se tak u členovců, u kterých probíhá syntéza methyl farnesoátu mevalonátovou cestou, a na enzymy této kaskády působily právě statiny. U všech organismů, které byly vystaveny expozici statiny docházelo ke změnám. Pozorována byla vyšší mortalita, změny zbarvení, změny aktivity plavání u ryb, pozorovány byly změny v reprodukci až sterilita jedinců a také snížení růstu jedinců a poruchy vývoje. Ekotoxikologické údaje jsou zatím limitovány a bude potřeba dalších informací. Také další zkoumání enzymatických kaskád organismů a účinky statinů na tyto enzymy by mohly být dále prozkoumány. (Neurparth et al., 2014; Santos et al., 2016)

Poslední hodnocenou skupinou byla perorální antidiabetika. Pacientů s diabetem je v ČR přes 800 000. Ve spotřebě antidiabetik je naše republika podle OECD téměř na špici pomysleného žebříčku. Nejvíce používanými léčivy jsou léčivé přípravky s obsahem metforminu. Ten je užíván v relativně vysokých dávkách, a to obvykle 0,5-2,0 g metforminu denně. Metformin v těle není metabolizován a do životního prostředí se dostává nezměněný. Tam bývá bakteriemi přeměněn na metabolit guanylureu. Obě tyto látky byly ve vodách detekovány v koncentracích několika stovek ng/l a dokonce i několika stovek µg/l. Metformin byl vědci hodnocen jako málo rizikový pro vodní ekosystémy, a při testech toxicity nebyla pozorována toxicita pro testované řasy a rostliny. Nicméně byl hodnocen jako

potenciální endokrinní disruptor pro ryby, a byly u nich také pozorovány změny v reprodukci. Metformin i guanylurea by měly být nadále sledovány ve vodách, jejich přítomnost byla potvrzena prakticky ve všech sledovaných vzorcích vody. Dat k výskytu ostatních PAD v životním prostředí je jen velmi málo. Často nejsou ve vzorcích detekovány vůbec, a údaje o jejich ekotoxicitě jsou jen minimální.

Problém léčiv jako kontaminant životního prostředí stále narůstá a zvládnutí rizik spojených s jejich výskytem vyžaduje ještě dlouhou dobu. Je třeba dbát na správnou diagnostiku nemocí a správnou a racionální farmakoterapii. Snažit se zabránit nesprávné likvidaci léčiv převážně pacienty, zdůraznit, aby nespotřebovaná a prošlá léčiva nosili k likvidaci do lékáren. Dále zkoumat osud léčiv v ČOV, zkoumat metody a mechanismy odstraňování léčiv v ČOV, tak aby byly vysoce účinné a zároveň ekonomické. Účinnější metody k odstraňování farmak z vody jsou k dispozici, ale použití ve velkém měřítku je zatím značně neekonomické. Silva et al. ve svých studiích zabývajících se SSRI zdůrazňují, že by se měly ustanovit udržitelné strategie pro minimalizaci dopadu SSRI na životní prostředí. Tento cíl by měl být společný pro všechna farmaka. (Silva et al., 2014)

Seznam literatury

- Al-Ansari, A.M., Atkinson, S.K., Doyle, J.R., Trudeau, V.L., Blais, J.M.: Dynamics of uptake and elimination of 17-ethinylestradiol in male goldfish (*Carassius auratus*). *Aquat. Toxicol.* **132–133**, 2013, 134–140.
- Andreozzi, R., Caprio, V., Marotta, R., Vogna, D.: Paracetamol from aqueous solutions by means of ozonation and HO/UV system. *Water res.*, **37 (5)**, 2003, 993–1004.
- Armbrust, K. L., Kwon, J. W.: Hydrolysis and photolysis of paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, in aqueous solutions. *Environ. Toxicol. Chem.*, **23 (6)**, 2004, 1394–1399.
- Bartha, B., Huber, C., Schröder, P.: Uptake and metabolism of diclofenac in *Typha latifolia* – How plants cope with human pharmaceutical pollution. *Plant Sci.*, **227**, 2014, 12–20.
- Bártíková, H., Podlipná, R., Skálová, L.: Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. *Chemosphere*, **144**, 2016, 2290–2301.
- Besha, A. T., Gebreyohannes, A. Y., Tufa, R. A., Bekele, N., Curcio, E., Giorno, L.: Removal of emerging micropollutants by activated sludge proces and membrane bioreactor and the effects of micropolutants on membrane fouling: A review. *J. Environ. Chem. Eng.*, **5**, 2017, 2395–2414.
- Bindzar, J. et al.: Základy úpravy a čištění vod [online]. 1. vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2009. [cit. 2018-04-26]. Dostupné z: https://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/publikace?uid=uid_isbn-978-80-7080-729-3
- Bringolf, R.B., Heltsley, R.M., Newton, T.J., Eads, C.B., Fraley, S.J., Shea, D., et al.: Environmental occurrence and reproductive effects of the pharmaceutical fluoxetine in native freshwater mussels. *Environ. Toxicol. Chem.*, **29 (6)**, 2010, 1311–1318.
- Briones, R. M., Sarmah, A. K., Padhye, L. P.: A global perspective on the use, occurrence, fate and effects of anti-diabetic drug metformin in natural and engineered ecosystems. *Environ. Pollut.*, **(219)**, 2016, 1007–1020.
- Brooks, B. W., Huggett, D. B.: *Human pharmaceuticals in the environment: current and future perspectives*, str. 1–4. Vydání 4., New York, NY: Springer, 2012.

Bultas J.: Vzájemné srovnání statinů z pohledu farmakologa. *Remedia*, **23 (2)**, 2013; 143-150.

Caban, M., Lis, E., Kumirska, J., Stepnowski, P.: Determination of pharmaceutical residues in drinking water in Poland using a new SPE-GC-MS(SIM) method based on Speedisk extraction dosks and DIMETRIS derivatization. *Sci. Total Environ.*, **538**, 2015, 402-411.

Carballa, M., Omil, F., Lema, J. M., Llompart, M., Garcia-Jares, C., Rodriguez, I., Gomez, M., Ternes, T.: Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water res.*, **38 (12)**, 2004, 2918-2926.

Carvalho, P. N., Basto, M. C. P., Almeida, C. M. R., Brix, H.: A review of plant-pharmaceutical interactions: from uptake and effects in crop plants to phytoremediation in constructed wetlands. *Environ. Sci Pollut Res. Int.*, **21 (20)**, 2014, 11729-11763.

Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F. Calamari, D., Zuccatto, E.: Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ. Sci. Technol.*, **40 (1)**, 2006, 357-363.

Comerton, A.M., Andrews, R.C., Bagley, D.M., Hao, C.: The rejection of endocrine disrupting and pharmaceutically active compounds by NF and RO membranes as a function of compound and water matrix properties. *J. Membr. Sci.*, **313 (1-2)**, 2008, 323–335.

Černý, J.: Využití odpadů z ČOV jako zdroje organických látek a živin. [online] 2010 [cit. 2018-03-20] dostupné z: <https://biom.cz/cz/odborne-clanky/vyuziti-odpadu-z-cov-jako-zdroje-organickych-latek-a-zivin>

Češka, R., Urbánek, K.: Atorvastatinum. *Remedia*, **14 (2)**, 2004, 110-120.

Data o diabetu v ČR, Diabetická Asociace České Republiky. [online]. nedatováno [cit. 2017-06-13] dostupné z: <http://www.diabetickaasociace.cz/co-je-diabetes/data-o-diabetu-v-cr/>

Daughton, C. G., Brooks, B. W. v knize: *Environmental contaminants in biota: Interpreting Tissue Concentrations*. (Beyer, W. N., Meador, J. P., ed.), kap. 8: Active pharmaceutical ingredients and aquatic organisms. Str. 287-347, druhé vydání, CRC Press, Taylor and Francis, Philadelphia, 2011.

Daňková, Š.: Analýza: EHIS – výskyt deprese a návštěvy u psychologa v EU. [online] 2011 [cit. 2017-07-02] dostupné z: http://www.demografie.info/?cz_detail_clanku=&artclID=781

Dolejš, P., Kalousková, N., Nogová, Z.: Využití membránových procesů při úpravě pitné vody. [online] nedatováno [cit: 2018-01-09] dostupné z: <http://www.smv.cz/res/archive/014/001646.pdf>

Dordio, A., Carvalho, A. J. P., Teixeira, D. M., Dias, C. B., Pinto, A. P.: Removal of pharmaceuticals in microcosm constructed wetlands using *Typha* spp. and LECA. *Bioresour. Technol.*, **101 (3)**, 2010, 886-892.

Dordio, A. V., Belo, M., Teixeira, D. M., Carvalho, A. J. P., Dias, C. M. B., Picó, Y., Pinto, A. P.: Evaluation of carbamazepine uptake and metabolism by *Typha* spp., a plant with potential use in phytotreatment. *Bioresour. Technol.*, **102 (17)**, 2011, 7827-7834.

Dohányos, M.: Efektivní využití a likvidace čistírenských kalů. [online] 2006 [cit. 2017-06-03] Dostupné z: <https://biom.cz/cz/odborne-clanky/efektivni-vyuziti-a-likvidace-cistirenskych-kalu>

Du, B., Haddad, S. P., Scott, W. C., Chambliss, C. K., Brooks, B. W.: Pharmaceutical bioaccumulation by periphyton and snails in an effluent-dependent stream during an extreme drought. *Chemosphere*, **119**, 2015, 927–934.

Ebele, A. J., Abdallah, M. A. E., Harrad, S.: Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerg. Contam.*, **3 (1)**, 2017, 1-16.

Eggen, T., Asp, T. N., Grave, K., Hormazabal, V.: Uptake and translocation of metformin, ciprofloxacin and narasin in forage – and crop plants. *Chemosphere*, **85 (1)**, 2011, 26-33.

European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of VICH guidelines GL6 and GL38. [online] London, 24 June 2016. [cit. 2018-03-25] dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

European Medicines Agency: Committee for medicinal products for human use. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. [online] London,

01 June 2006. [cit. 2018-03-25] dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf

EPA, How wastewater treatment works... the basics. [online] 1998. [cit. 2017-05-07] dostupné z: <https://www3.epa.gov/npdes/pubs/bastre.pdf>

European Environmental Agency. Environmental Risk Assessment – Approaches, Experiences and Information Sources: Introduction to Risk Assessment Concepts [online] 1998, poslední aktualizace 2016 [cit. 2017-05-23]. Dostupné z: <http://www.eea.europa.eu/publications/GH-07-97-595-EN-C2/chapter1h.html>

Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D. G. J.: Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ. Toxicol. Chem.*, **28 (12)**, 2009; 2522–2527.

Frouz, J., Moldan, B., ed.: *Příležitosti a výzvy environmentálního výzkumu*. V Praze: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2015.

Geussová, M.: Spalování čistírenských kalů – pro i proti. [online]. Nedatováno [cit: 2018-04-27]. Dostupné z :
<https://veolia.cz/sites/g/files/dvc161/f/assets/documents/2017/06/rozhovor-ondrej-benes-spalovani-cistirenskych-kalu.pdf>

Goodman, L. S., Brunton, L. L., Chabner, B., Knollmann, B. C.: *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Edition, New York, McGraw-Hill, 2011, 397-416.

Gracia-Lor, E., Sancho, J.V., Serrano, R., Hernández, F.: Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere*, **87 (5)**, 2012, 453-462.

Hartig, K.: Problematika kalového hospodářství, Vodní hospodářství. [online] nedatováno [cit: 2018-03-18] dostupné z: <http://vodnihospodarstvi.cz/problematika-kaloveho-hospodarstvi/>

Heberer, T.: Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water. *J. Hydrol.*, **266 (3-4)**, 2002, 175-189.

Hiemke C., Hartter S.: Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol. Ther.*, **85(1)**, 2000, 11–28.

Hijosa-Valsero, M., Reyes-Contreras, C., Domínguez, C., Bécares, E., Bayona, J. M.: Behaviour of pharmaceuticals and personal care products in constructed wetland compartments: Influent, effluent, pore water, substrate and plant roots. *Chemosphere*, **145**, 2016, 508-517.

Hilton, M. J., Thomas, K. V.: Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr A*, **1012 (1-2)**, 2003; 129-141.

Honzajková, Z., Kubal, M., Podhola, M., Patočka, T., Šír, M., Kocurek, P.: Membránové technologie a jejich použití při čištění podzemních vod a skládkových výluhů. *Chem. Listy*, **105**, 2011, 245-250.

Hrdý, M.: Dekontaminační technologie. Rovnovážné chování kontaminantů v systému zemina-podzemní voda-půdní vzduch. [online] nedatováno [cit. 2017-05-07]. Dostupný z: <https://old.vscht.cz/uchop/CDmartin/5-fyzikalnechem/2.html>

Huber, C., Bartha, B., Schröder, P.: Metabolism of diclofenac in plants – Hydroxylation is followed by glucose conjugation. *J. Hazard. Mater.* **243**, 2012, 250-256.

Chandra R., Saxena G., Kumar V., v knize *Advances in Biodegradation and Bioremediation of Industrial Waste*. (Chandra R., ed.) kap. 1., CRC Press, Boca Raton, 2015.

Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B., Fent, K.: Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquat. Toxicol.*, **96(3)**, 2010, 167-181.

Janků J., Čermák J.: Vzorkování odpadů: učební texty – první vydání. [online] První vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2006 [cit. 2017-06-19]. Dostupné z: http://uchop.vscht.cz/files/uzel/0011054/Vzorkovani_070104_4.pdf?redirected

Janů, L., Racková, S.: Escitalopram-aktualizovaný lékový profil. *Remedia* **20(1)**, 2010, 14-22.

Jjemba, P.K.: *Pharma-Ecology - The Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care products in the Environment*. Kap. 1. První vydání, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2008.

Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J. N.: Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Res.* **36(20)**, 2002, 5013-5022.

Julinová, M.: *Výskyt a vlastnosti polutantů: poznámky k vybraným kapitolám*. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2016.

Kimura, K., Toshimaa, S., Amy, G., Watanabe, Y.: Rejection of neutral endocrine disrupting compounds (EDCs) and pharmaceutical active compounds (PhACs) by RO membranes. *J. Membr. Sci.* **245 (1-2)**, 2004, 71–78.

Klatte, S., Schaefer, H. C., Hempel, M.: Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems. *Sustain. Chem. Pharm.* **5**, 2017, 61-66.

Klavarioti, M., Mantzavinos, D., Kassinos, D.: Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. *Environ. Int.* **35 (2)**, 2009, 402-417.

Kočí, V., Mocová, K.: *Ekotoxikologie pro chemiky. Str 17-18, 1. vydání*. Praha: VŠCHT Praha, 2009.

Koříštková, B., Grundmann, M.: Metodika studia spotřeb léků. *Klin. Farmakol. Farm.* **20 (4)**, 2006, 219-222.

Kotyza, J., Soudek, P., Kafka, Z., Vaněk, T.: Léčiva - "Nový" environmentální polutant. *Chemické listy*, **103 (7)**, 2009, 540-547.

Kovaříková, P., Stariat, J.: Spojení kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie, Moodle UK. [online]. Nedařováno [cit. 2017-02-03] dostupné z: https://dl1.cuni.cz/pluginfile.php/241562/mod_resource/content/6/Lekce%206_MS.pdf

Kovaříková, P.: Bioanalýza léčiv I., studijní materiály KFCHL Faf HK, 2016_a, staženo 3.2.2016

Kovaříková, P.: Bioanalýza léčiv II.- bioanalytické metody, studijní materiály KFCHL Faf HK, 2016_b, staženo 3.2.2016.

Kožíšek F., Pummann P.: Léčiva v pitné vodě a vliv médií, *Envigogika*. [online]. 2013 [cit. 2017-05-07] dostupné z: [https://www.envigogika.cuni.cz/index.php/Envigogika/article/view File/388/507](https://www.envigogika.cuni.cz/index.php/Envigogika/article/view/File/388/507)

Kreke, N., Dietrich, D. R.: Physiological endpoints for potential SSRI interactions in fish. *Crit. Rev. Toxicol.* **38 (3)**, 2008, 215–247.

Kümmerer, K. (ed.): *Pharmaceuticals in the environment: sources, fate, effects, and risks*. Str. 4-9, třetí vydání. Springer, Berlin, 2008.

Kümmerer, K.: The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use—present knowledge and future challenges. *J. Environ. Manage.* **90 (8)**, 2009, 2354-2366.

Kümmerer, K.: *Pharmaceuticals in the Environment, Sources, Fate, Effects and Risks*. Druhé vydání, Springer, Berlin, 2004.

Lajeunesse, A., Smyth, S.A., Barclay, K., Sauve, S., Gagnon, C.: Distribution of antidepressant residues in wastewater and biosolids following different treatment processes by municipal wastewater treatment plants in Canada. *Water Res.* **46 (17)**, 2012, 5600-5612.

Lapworth, D.J., Baran, N., Stuart, M. E., Ward, R. S.: Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environ. Pollut.* **163**, 2012, 287-303.

Lee, H.B., Peart, T.E., Svoboda, M.L., Backus, S.: Occurrence and fate of rosuvastatin, rosuvastatin lactone, and atorvastatin in Canadian sewage and surface water samples. *Chemosphere* **77 (10)**, 2009, 1285–1291.

Li, W. C.: Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environ. Pollut.* **187**, 2014, 193-201.

Li, Y., Zhang, J., Zhu, G., Liu, Y., Wu, B., Ng, W.J., Appan, A., Tan, S.K.: Phytoextraction, phytotransformation and rhizodegradation of ibuprofen associated with *Typha angustifolia* in horizontal subsurface flow constructed wetland. *Water Res.* **102**, 2016, 294-304.

Liu, J., Lu, G., Xie, Z., Zhang, Z., Li, S., Yan, Z.: Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Sci. Total Environ.* **511**, 2015, 54-62.

Lopez-Serna, R., Jurado, A., Vázquez-Suñé, E., Carrera, J., Petrović, M., Barceló, D.: Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. *Environ. Pollut.* **174**, 2013, 305-315.

Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L.: *Barevný atlas farmakologie*. Vyd. 4., Grada publishing, Praha, 2012.

Markiewicz, M., Jungnickel, C., Stolte, S., Bialk-Bielińska, A., Kumirska, J., Mroziak, W.: Primary degradation of antidiabetic drugs. *J. Hazard. Mater.* **324(Pt B)**, 2017, 428-435.

Martín, J., Buchberger, W., Alonso, E., Himmelsbach, M., Aparicio, I.: Comparison of different extraction methods for the determination of statin drug in wastewater and river water by HPLC/Q-TOF-MS. *Talanta* **85 (1)**, 2011, 607-615.

Martín, J., Buchberger, W., Santos, J. L., Alonso, E., Aparicio, I.: High-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry method for the analysis of antidiabetic drugs in aqueous environmental samples. *J. Chromatogr B* **895-896**, 2012, 94-101.

Metcalfe, C. D., Chu, S., Judt, C., Li, H., Oakes, K. D., Servos, M. R., Andrews, D. M.: Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environ. Toxicol. Chem.* **29 (1)**, 2010, 79-89.

Mroziak, W., Stefańska, J., Adsorption and biodegradation of antidiabetic pharmaceuticals in soils. *Chemosphere* **95**, 2014, 281-288.

Ministerstvo životního prostředí – Kaly z čistíren odpadních vod. [online] nedatováno. [cit. 2018-04-26]. Dostupný z: https://www.mzp.cz/cz/kaly_cistiren_odpadnich_vod

Návrh zákona o odpadech. Zákony pro lidi, monitor změn. *Zákony pro lidi – Sbírka zákonů v aktuálním konsolidovaném znění* [online] 27. 11. 2017. [cit. 2018-04-26]. Dostupný z: <https://www.zakonyprolidi.cz/monitor/5747075.htm>

NCCOS, Pharmaceuticals in the Environment. [online] poslední aktualizace 2016 [cit. 2017-08-16] Dostupné z: <https://products.coastalscience.noaa.gov/peiar/default.aspx>

Neuparth, T., Martins, C., Santos, C. B., Costa, M. H., Martins, I., Costa, P. M., Santos, M. M.: Hypocholesterolaemic pharmaceutical simvastatin disrupts reproduction and population growth of the amphipod *Gammarus locusta* at the ng/L range. *Aquat. Toxicol.* **155**, 2014, 337-347.

Neuwoehner, J., Fenner, K., Escher, B. I.: Physiological Modes of Action of Fluoxetine and its Human Metabolites in Algae. *Environ. Sci. Technol.* **43 (17)**, 2009, 6830–6837.

Oakes, K. D., Coors, A., Escher, B. I., Fenner, K., Garric, J., et al.: Environmental risk assessment for the serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine: Case study using European risk assessment framework. *Integr. Environ. Assess. Manag.* **6**, 2010, 524-539.

OECD, Health at a Glance 2015: How does Australia compare? [online] 2015 [cit: 2018-03-28] dostupné z: <https://www.oecd.org/australia/Health-at-a-Glance-2015-Key-Findings-AUSTRALIA.pdf>

OECD (2017) ,*Health at a Glance 2017:OECD Indicators*. Str.: 190-191. OECD Publishing, Paris.

Olsen, K.H., Ask, K., Olsen, H., Porsch-Hallstrom, I., Hallgren, S.: Reprint of “Effects of the SSRI citalopram on behaviours connected to stress and reproduction in Endler guppy, *Poecilia wingei*”. *Aquat. Toxicol.* **151**, 2014, 97-104.

Ottmar, K.J., Colosi, L.M., Smith, J.A.: Sorption of statin pharmaceuticals to wastewater-treatment biosolids, terrestrial soils, and freshwater sediment. [online] 2010 [cit: 06-05-2017] Dostupné z: <https://ascelibrary.org/doi/abs/10.1061/%28ASCE%29EE.1943-7870.0000125>

Ottmar, K.J., Colosi, L.M., Smith, J.A.: Fate and transport of atorvastatin and simvastatin drugs during conventional wastewater treatment. *Chemosphere* **88 (10)**, 2012, 1184–1189.

Paíga, P., Delerue-Matos, C.: Determination of pharmaceuticals in groundwater collected in five cemeteries' areas (Portugal). *Sci. Total Environ.* **569-570**, 2016, 16-22.

Pereira, A.M., Silva, L.J., Meisel, L.M., Lino, C.M., Pena, A.: Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environ. Res.* **136**, 2015, 108–119.

Polášková, A., a kol.: *Úvod do ekologie a ochrany životního prostředí*. První vydání, Karolinum, Praha, 2011.

Puckowski, A., Mioduszevska, K., Lukaszewicz, P., Borecka, M., Caban, M., Maszkowska, J., Stepnowski, P.: Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: a review. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **127**, 2016, 232-255.

Rivera-Utrilla, J., Sanchez-Polo, M., Ferro-Garcia, M. A., Prados-Joya, G., Ocampo-Perez, R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere* **93 (7)**, 2013, 1268-1287.

Rooks, B. W., Chambliss, C. K., Stanley, J. K., Ramirez, A., Banks, K. E., Johnson, R. D., Lewis, R. J.: Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environ. Toxicol. Chem.* **24 (2)**, 2005, 464–469.

Santos, L. H., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Deleurue-Matos, C., Montenegro, M. C.: Ecotoxicological aspects related to the presence of the pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.*, **175 (1-3)**, 2010, 45–95.

Santos, M. M., Ruivo, R., Lopes-Marques, M., Torres, T., Santos, C. B., Castro, L. F., Neuparth, T.: Statins: An undesirable class of aquatic contaminants? *Aquat. Toxicol.* **174**, 2016, 1-9.

Saravanabhavan, G., Helleur, R., Hellou, J.: GC–MS/MS measurement of natural and synthetic estrogens in receiving waters and mussels close to a raw sewage ocean outfall. *Chemosphere* **76 (8)**, 2009, 1156–1162.

Scheurer, M., Michel, A., Brauch, H.J., Ruck, W., Sacher, F.: Occurrence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanilurea in the environment and during drinking water treatment. *Water res.* **46 (15)**, 2012, 4790-4802.

Schultz, M. M., Furlong, E. T.: Trace analysis of antidepressant pharmaceuticals and their select degradates in aquatic matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Anal. Chem.* **80 (5)**, 2008, 1756–1762.

Schultz, M. M., Painter, M. M., Bartell, S. E., Logue, A., Furlong, E. T., Werner, S. L., Schoenfuss, H. L.: Selective uptake and biological consequences of environmentally relevant antidepressant pharmaceuticals exposures on male fathead minnows. *Aquat. Toxicol.* **104 (1-2)**, 2011, 38-47.

Silva, L. J., Pereira, A. M., Meisel, L. M., Lino, C. M., Pena, A.: A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: Occurrence and fate, seasonal influence, and risk assessment. *Sci. Total Environ.* **490**, 2014, 279-287.

Silva, L. J., Lino, C. M., Meisel, L. M., Pena, A.: Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: an ecopharmacovigilance approach. *Sci. Total Environ.* **437**, 2012, 185-195.

Silva, L. J., Pereira, A. M., Meisel, L. M., Lino, C. M., Pena, A.: Reviewing the serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) footprint in the aquatic biota: uptake, bioaccumulation and ecotoxicology. *Environ. Pollut.* **197**, 2015, 127-143.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. (online) Štrasburg, 31. března 2004 (cit. 2018-03-25) Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0027&qid=1522005502889&from=CS>

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/28/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. (online) Štrasburg, 31. března 2004 (cit. 2018-03-25) Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0028&from=CS>

Soudek, P., Petrová, Š., Benešová, D., Kotyza, J., Vaněk, T.: Fytoremediace a možnosti zvýšení jejich účinnosti. *Chemické listy.* **102 (5)**, 2008, 346-352.

Souhrn údajů o přípravku - SPC, Simvastatin Mylan 20mg, zdroj SÚKL. [online]. Revize 7.4.2016 [cit. 2017-07-02] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0144127&tab=texts>

STEM/MARK: Reálné využití léčiv a jeho finanční dopad na zdravotní systém v ČR. Závěrečná zpráva pro Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online] 2014 [cit. 2017-08-04] dostupné z: http://www.olecich.cz/uploads/Leky_do_kose_nepatri/Realne_vyuziti_leciv_a_jeho_financni_dopad_na_zdravotni_syst.pdf

Státní ústav pro kontrolu léčiv. ATC skupiny. [online] nedatováno₁ [cit.3.2.2018] Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=#

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Dodávky léčiv se zaměřením na léčivé látky. [online] Nedatováno₂ [cit. 2017-04-16] dostupné z: <http://www.sukl.cz/dodavky-leciv-se-zamerenim-na-lecive-latky>

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Hodnocení vývoje distribuce vybrané skupiny léčivých přípravků, Antidepressiva. [online]. Nedatováno₃ [cit. 2017-04-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/hodnoceni-vyvoje-distribuce-vybrane-skupiny-lecivych-12?highlightWords=antidepressiva%2C+v%C3%BDvoj+dod%C3%A1vek>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rok 2016 - DIS13 dle LL a cesty podání 1Q 2016, DIS13 dle LL a cesty podání 2Q 2016, DIS13 dle LL a cesty podání 3Q 2016, DIS13 dle LL a cesty podání 4Q 2016. [online]. Nedatováno₄ [cit. 2017-04-16]. dostupné z: <http://www.sukl.cz/rok-2016-1>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rok 2015, DIS13 dle LL a cesty podání 1Q 2015, DIS13 dle LL a cesty podání 2Q 2015, DIS13 dle LL a cesty podání 3Q 2015, DIS13 dle LL a cesty podání 4Q 2015. [online]. Nedatováno₅ [cit. 2017-04-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/rok-2015-1>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rok 2014, DIS13 dle LL a cesty podání 1Q 2014, DIS13 dle LL a cesty podání 2Q 2014, DIS13 dle LL a cesty podání 3Q 2014, DIS13 dle LL a cesty podání 4Q 2014. [online]. Nedatováno₆ [cit. 2017-04-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/rok-2014-1>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rok 2013, DIS13 dle LL a cesty podání 1Q 2013, DIS13 dle LL a cesty podání 2Q 2013, DIS13 dle LL a cesty podání 3Q 2013, DIS13 dle LL a cesty podání 4Q 2013. [online]. Nedatováno₇ [cit. 2017-04-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/rok-2013-2>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Hodnocení distribuovaných a vydaných léčivých přípravků za rok 2016. [online] 2017 [cit. 2017-03-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/hodnoceni-distribuvanych-a-vydanych-lecivych-pripravku-za-1>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Hodnocení vývoje distribuce vybrané skupiny léčivých přípravků, Antidiabetika, kromě inzulinů. [online] Nedatováno₈ [cit. 2017-05-16]. Dostupný z: <http://www.sukl.cz/hodnoceni-vyvoje-distribuce-vybrane-skupiny-lecivych-1?highlightWords=peror%C3%A1ln%C3%AD+antidiabetika>

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Hodnocení vývoje distribuce vybrané skupiny léčivých přípravků, Léčivé přípravky pro léčbu poruch tukového metabolismu. [online] 2.čtvrtletí 2013 [cit. 2017-05-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/lecive-pripravky-pro-lecbu-poruch-tukoveho-metabolismu>

Státní Zdravotní Ústav. Výskyt a zdravotní rizika zbytků humánních léčiv v pitných vodách. [online] 2012 [cit. 2017-05-04] dostupné z: <http://www.szu.cz/centrum-hygieny-zivotniho-prostredi/vyskyt-a-zdravotni-rizika-zbytku-humannich-leciv-v-pitnych>

Suchopár, J., Prokeš, M., Suchopár, O.: Spotřeba antidepresiv v České republice ve srovnání s ostatními vyspělými zeměmi. *Remedia* **26 (6)**, 2016, 560-566.

Sui, Q., Cao, X., Lu, S., Zhao, W., Qiu, Z., Yu, G.: Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerg. contam.* **1 (1)**, 2015, 14-24.

Štaud, F.: Eliminace léčiv, studijní materiály KFT Faf UK, staženo 27.2.2017_a

Štaud, F.: Exkrece léčiv, studijní materiály KFT Faf UK, staženo 27.2.2017_b

Štaud, F.: Diabetes mellitus studijní materiály KFT Faf UK, staženo 12.11.2016_a

Štaud, F.: Léčiva u poruch nálady (afektivních poruch), antidepresiva, studijní materiály KFT Faf UK, staženo 12.11.2016_b

Taheran, M., Brar, S. K., Verma, M., Surampalli, R. Y., Zhang, T. C., Valero, J. R.: Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters. *Sci. Total Environ.* **547**, 2016, 60-70.

Trautwein, C., Berset, J. D., Wolschke, H., Kümmerer, K.: Occurrence of the antidiabetic drug Metformin and its ultimate transformation product Guanylurea in several compartments of the aquatic cycle. *Environ. Int.* **70**, 2014, 203-212.

Trejtnar, F.: Farmakoterapie dyslipidemií, studijní materiály KFT Faf UK, staženo 1.5.2014.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Final report: the environmental occurrence, fate, and ecotoxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in aquatic environments. [online] 2007 [cit. 2017-05-04]. Dostupný z: https://cfpub.epa.gov/ncer_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstractDetail/abstract/1755/report/F

Vazquez-Roig, P., Andreu, V., Blasco, C., Picó, Y.: Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva marshlands (Valencia, eastern Spain). *Sci. Total. Environ.* **440**, 2012, 24–32.

Verlicchi, P., Zambello, E.: How efficient are constructed wetlands in removing pharmaceuticals from untreated and treated urban wastewaters? A review. *Sci. Total Environ.* **470-471**, 2014, 1281-1306.

Veselý, P.: Novinky.cz, Rozruch kolem estrogenů v pitné vodě. [online] 2007 [cit. 2017-08-08]. Dostupné z: <https://www.novinky.cz/zena/zdravi/120547-rozruch-kolem-estrogenu-v-pitne-vode.html>

Vitalia. Výzkum: ve vodě z kohoutku jsou zbytky léků. [online]. 2012 [cit. 2017-08-08]. Dostupné z: <https://www.vitalia.cz/clanky/ve-vode-jsou-zbytky-leku/>

Vlasáková, Z.: Léčba diabetu II. typu a fixní kombinace perorálních antidiabetik. *Remedia* **17(2)**, 2007, 157-160.

Vlček, J., Fialová, D.: *Klinická farmacie I*. Str: 324–341, Grada publishing, Praha, 2010.

Vodovody a kanalizace Hradec Králové (VAK HK), Čistírna odpadních vod. [online]. Nedatováno [cit. 2017-07-02] Dostupné z: <http://www.vakhk.cz/DATA/download/cz/Brozura%20COV%20-%20PDF.pdf>

Vyhláška č. 437/2016 Sb. O podmínkách použití upravených kalů na zemědělské půdě. [Online] Platnost od 23.12.2016 [cit. 2017-02-15] dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2016-437>

Vyhláška č. 85/2008 Sb. Vyhláška o seznamu léčivých a pomocných látek. [Online] Platnost od 11.3.2008 [cit. 2017-02-18] dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-85>

Vymazal J.: The use constructed wetlands with horizontal sub-surface flow for various types of wastewater. *Ecol. Eng.* **35 (1)**, 2009, 1-17.

Vymazal, J.: Kořenové čistírny odpadních vod. [online] 2004 [cit. 2017-12-29] dostupné z: <http://www.enki.cz/cs/publikace/ke-stazeni>

Vymazal, J., Březinová, T., Koželuh, M.: Occurrence and removal of estrogens, progesterone and testosterone in three constructed wetlands treating municipal sewage in the Czech Republic. *Sci. Total Environ.* **536**, 2015, 625-631.

Vystavna, Y., Frkova, Z., Marchand, L., Vergeles, Y., Stolberg, F.: Removal efficiency of pharmaceuticals in full scale constructed wetland in East Ukraine. *Ecol. Eng.* **108 (Pt A)**, 2017, 50-58.

WHOCC (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology): Structure and principles. [online]. 2011 [cit. 2016-05-04]. Dostupné z: http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/

WHOCC – ATC/DDD Index. [online]. Poslední aktualizace 19.12.2016 [cit. 2017-05-07]. Dostupné z: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

Wiegel S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., von Tümpling, W., Wanke, A.: Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere* **57 (2)**, 2004, 107-126.

Wu, C., Spongberg, A. L., Witter, J. D., Fang, M., Czajkowski, K. P.: Uptake of pharmaceutical and personal care products by soybean plants from soils applied with biosolids and irrigated with contaminated water. *Environ. Sci. Technol.* **44 (16)**, 2010, 6157-6161.

Zákon č. 185/2001 Sb. Zákon o odpadech a o změně některých dalších zákonů. [online] platnost od 14.6.2001 [cit: 2017-03-24] dostupný z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2001-185>

Zákon č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). [online] platnost od 31.12.2007 [cit: 2017-03-24] dostupný z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>

Zhang, D. Q., Hua, T., Gersberg, R. M., Zhu, J., Ng, W. J., Tan, S. K.: Fate of diclofenac in wetland mesocosms planted with *Scirpus validus*. *Ecol. Eng.* **49**, 2012, 59-64.

Zhang, D. Q., Gersberg, R. M., Ng, W. J., Tan, S. K.: Removal of pharmaceuticals and personal care products in aquatic plant-based systems: A review. *Environ. Pollut.* **184**, 2014, 620-639.

Zhang, D. Q., Luo, J., Lee, Z. M., Gersberg, R. M., Liu, Y., Tan, S. K., Ng, W. J.: Ibuprofen removal in horizontal subsurface flow constructed wetlands: treatment performance and fungal community dynamics. *Environ. Technol.* **37 (12)**, 2016, 1467-1479.

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky

Kandidát: Gabriela Tkáčová

Školitel: RNDr. Jitka Vytlačilová, Ph.D

Název diplomové práce: Výskyt farmak v životním prostředí I.

Léčiva jsou biologicky aktivní látky užívané k prevenci a léčbě nemocí u lidí a zvířat. Po vyloučení z organismu si některá léčiva nebo jejich metabolity zachovávají svou aktivitu. Skrze různé cesty se pak tyto biologicky aktivní látky dostávají do životního prostředí. Je možné je pak detekovat v odpadních vodách, povrchových vodách, mořích, podzemních vodách, pitné vodě, sedimentech a půdě. Chronická přítomnosti nízkých koncentrací těchto kontaminant může negativně působit na necílové organismy. Tato práce se zabývá výskytem SSRI, statinů a hypoglykemických léčiv v životním prostředí. Zástupci těchto farmakoterapeutických skupin byly detekovány v životním prostředí v koncentračním rozmezí několika ng/l až µg/l. Vybraná farmaka skupiny SSRI byla fluoxetin, citalopram, fluvoxamin, sertralin, paroxetin a escitalopram. Ve vzorcích vody byly detekovány obvykle v koncentracích v řádu desítek až stovek ng/l, dále byly nalezeny také v půdě a sedimentu. Byl prokázán jejich negativní vliv na vodní organismy, kdy například fluoxetin u ryb způsobuje změny v sekundárních pohlavních znacích samečků, a má vliv na rozmnožování ryb. Ze zástupců inhibitorů HMG CoA reductázy byli nejčastěji detekovány atorvastatin a simvastatin. Na přítoku do ČOV byl simvastatin detekován až v koncentraci 2 652,1 ng/l. Pro vodní organismy se ukázaly statiny jako toxické. U sledovaných organismů byla pozorována vyšší mortalita, změny v zabarvení, zároveň byla pozorována snížená aktivita, která se projevovala ve sníženém růstu jedinců a ovlivněním reprodukce. Ze skupiny perorálních antidiabetik byl nejvíce detekovanou látkou metformin. Metformin a metabolit

guanylurea byly detekovány téměř ve všech sledovaných vzorcích vody v koncentraci v řádu desítek až stovek ng/l. V čistírenském kalu byl metformin nalezen v koncentraci 550-1160 µg/kg. Byl hodnocen jako málo rizikový pro vodní ekosystémy. Ostatní sledované PAD byly detekovány jen minimálně.

Klíčová slova: Farmaka, životní prostředí, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, statiny, perorální antidiabetika

Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Botany

Candidate: Gabriela Tkáčová

Supervisor: RNDr. Jitka Vytlačilová, Ph.D

Title of diploma thesis: The occurrence of pharmaceuticals in the environment I.

Drugs are biologically active substances used for treatment and prophylaxis of human and animal illnesses. Some drugs, however, remain biologically active even after they are excreted from the organism. By various means these substances can appear in the environment and can be detected in wastewater, surface water, seawater, groundwater, drinking water, sediments and soil. Chronic presence of low concentrations of drugs in the environment can negatively affect non-target organisms. Aim of this diploma thesis is to study presence of SSRI, statins and hypoglycemic drugs in the environment. Drugs from these pharmacodynamic groups were detected in the environment in concentrations ranging from ng/l to µg/l. Selected drugs from SSRI group were fluoxetine, citalopram, fluvoxamine, sertraline, paroxetine and escitalopram. In water samples they were detected in concentration ranging from tens to hundreds ng/l, they were also detected in soils and sediments. Toxicity for water biota was also proven. Fluoxetine caused changes in secondary sexual characteristics of fish and influenced their reproduction. The most often detected HMG CoA reductase inhibitors were atorvastatine and simvastatine. On WWTP influent was simvastatine detected up to the concentration 2 652,1 ng/l. Statins were proven to be toxic for water biota. Studied organisms showed higher mortality rate, changes in coloring and activity, slower growth and changes in reproduction. The most often detected hypoglycemic drug was metformin. Metformin and its metabolite guanilurea were detected in almost all of studied water samples in concentrations ranging from tens to hundreds ng/l. Metformin

was evaluated as low-risk drug for water ecosystems. Other hypoglycemic drugs were rarely detected.

Key words: pharmaceuticals, environment, Selective serotonin reuptake inhibitors, statins, hypoglycemic drugs