

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Ekologie a ochrana prostředí

Studijní obor: Ochrana životního prostředí



Eva Stonawski

Prioritní mikropolutanty ze skupiny farmak v kontextu ČR a návrhu Rámcové
směrnice o vodách

Priority pharmaceutical micropollutants in the context of the Czech Republic
and the Water Framework Directive draft

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: prof. RNDr. Tomáš Cajthaml Ph.D., DSc.

Praha, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením prof. RNDr. Tomáše Cajthamla, Ph. D., DSc. a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Předložená tištěná verze je totožná s elektronickou verzí vloženou do SIS. Tato práce ani její podstatná část nebyla použita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 16.8.2023

.....

Eva Stonawski

Poděkování

Ráda bych poděkovala mému školiteli prof. RNDr. Tomáši Cajthamlovi, Ph.D., DSc. za odborné vedení této práce, trpělivost, ochotu a cenné rady, které mi věnoval při zpracování. Dále bych chtěla poděkovat státnímu podniku Povodí Vltavy, za poskytnutí souhlasu s poskytnutím dat z monitoringu, Mgr. Vítovi Kodešovi, Ph.D. za ochotu a poskytnutí dat ze systému ARROW, členům Laboratoře environmentální biotechnologie za pomoc, ochotu poradit a všeobecnou podporu během zpracování své bakalářské práce a v neposlední řadě i rodině a kamarádům.

Abstrakt

Jedním z globálních problémů ochrany životního prostředí je znečištění prioritními mikropolutanty. Jedná se o látky, které mohou mít již v relativně nízkých koncentracích negativní vliv na životní prostředí a lidské zdraví. Pro předcházení negativním vlivům těchto látek je zásadní jejich identifikace a následná regulace na mezinárodní úrovni. Tato bakalářská práce se zaměřila na zhodnocení relevance návrhu Rámcové směrnice o vodách ve vztahu k farmakům, a jim příbuzným látkám, vzhledem k situaci v ČR. Jako vstupní data pro posouzení byly použity výsledky analýz Povodí Vltavy a informace o distribuci léčiv Státního ústavu pro kontrolu léčiv z let 2016 až 2022. Použity byly výsledky z posledních dvou odběrových míst, které představují výpusť povodí před soutokem s Labem. V úvahu byl brán průměr koncentrací nad mezí stanovitelnosti (LOQ) a bez odlehlých hodnot, čímž byl vytvořen model uvažující maximální zatížení. Na základě tohoto modelu a informací o jednotlivých látkách byla zhodnocena relevantnost návrhu Rámcové směrnice o vodách pro ČR.

Z výsledku monitoringu vyplynulo, že během sledovaného období nebyl překročen žádný z limitů Norem enviromentální kvality (NEK) sledovaných látek, avšak v kontextu ČR by měl být seznam sledovaných látek doplněn o gabapentin (GBP).

Klíčová slova: Azithromycin, karbamazepin, klarithromycin, diklofenak

Abstract

One of the major global environmental problems is the pollution by priority micropollutants. These are substances that can have a negative impact on the environment and human health even at relatively low concentrations. Their identification and subsequent regulation on an international level is essential for prevention of the negative effects of these substances. This thesis focused on the assessment of relevance of the proposal of Water Framework Directive in relation to pharmaceuticals and related substances in the context of the situation in the Czech Republic. The analysed input data comprised of results of data monitoring from the Vltava River Basin and information on the distribution of pharmaceuticals from the State Institute for Drug Control between years 2016 and 2022. The data was collected from two sampling points that are situated right before the confluence with the Elbe River. The average of the concentrations above the limit of quantification (LOQ) and without outliers was considered, thus creating a model considering the maximum contamination load. On the basis of this model and information about individual substances, the relevance of the draft WFD for the Czech Republic was assessed.

The result of the monitoring showed that during the monitoring period, none of the NECs of the monitored substances were exceeded, however, in the context of the Czech Republic, gabapentin (GBP) should be added to the list of monitored substances.

Key words: Azithromycin, carbamazepine, clarithromycin, diclofenac

Obsah

Seznam zkratk.....	8
1 Úvod	9
2 Teoretická část.....	10
2.1 Prioritní mikropolutanty.....	10
2.2 Farmaka a další mikropolutanty.....	10
2.2.1 17 β -estradiol (E2).....	11
2.2.2 17 α -ethinylestradiol (EE2)	11
2.2.3 Estron (E1).....	12
2.2.4 Makrolidová antibiotika	12
2.2.5 Karbamazepin.....	13
2.2.6 Diklofenak	14
2.2.7 Ibuprofen	15
2.2.8 Gabapentin.....	15
2.3 Odstraňování farmak.....	16
2.3.1 Biodegradace	16
2.3.2 Adsorpce.....	17
2.3.3 Pokročilé oxidační procesy.....	18
2.4 Rámcová směrnice o vodách.....	19
2.4.1 Revize rámcové směrnice.....	20
2.4.2 Návrh rámcové směrnice.....	21
3 Cíl práce.....	23
4 Metodika.....	24
4.1 Spotřeby farmak	24
4.2 Monitoring a zpracování dat	25
5 Výsledky a diskuze.....	25
5.1 Antibiotika.....	25

5.2	Hormonální přípravky a další hormonálně aktivní látky	29
5.3	Nesteroidní antiflogistika	31
5.4	Antiepileptika.....	33
6	Závěr.....	36
7	Bibliografie.....	37
8	Příloha.....	45

Seznam zkratek

- AOP – Advanced oxidation process
- ATC klasifikace – anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny
- AZI – azithromycin
- CBZ – Karbamazepin
- CLR – klarithromycin
- DCF – diklofenak
- E1 – estron
- E2 – 17 β -estradiol
- EE2 – 17 α -ethinylestradiol
- EEA – Evropská agentura pro životní prostředí
- ERY – erythromycin
- EU – Evropská unie
- GBP – gabapentin
- IBU – ibuprofen
- LOQ – mez stanovitelnosti (limit of quantification)
- NEK – Normy enviromentální kvality
- NPK-NEK – nejvyšší přípustná koncentrace NEK
- PL – prioritní látky
- PNL – prioritní nebezpečné látky
- RP-NEK – průměrná roční hodnota NEK
- RSV – Rámcová směrnice o vodách (2000/60/ES)
- SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
- WL – Watch List
- ZVI – zerovalent iron

1 Úvod

V poslední době se stává stále větším problémem kontaminace životního prostředí tzv. prioritními látkami (PL). Část z nich může být škodlivá již v poměrně nízkých koncentracích, a tak lze mluvit o prioritních mikropolutantech. Tyto látky se často v prostředí velmi špatně rozkládají, a tak dochází k jejich kumulaci. Pokud se dostanou do vodního prostředí, mohou se transportovat i na velké vzdálenosti a pronikat do všech složek životního prostředí. Znečištění vod mikropolutanty, mezi něž patří i farmaceutické látky, se stává významným tématem vědeckého zkoumání. I tomu odpovídá samotný zájem regulovat dopad těchto látek na životní prostředí.

Cílem této práce je provedení komplexního zhodnocení relevantnosti návrhu Rámcové směrnice o vodách (RSV) v souvislosti s aktuální situací v ČR. Hlavním záměrem této práce bylo vyhodnotit, zda je návrh RSV adekvátní pro řešení problému znečištění mikropolutanty v ČR. Zohlednění informací o dodávkách léčiv a monitorovacích dat umožnilo posoudit rozsah a intenzitu přítomnosti látek v českém vodním prostředí. Na základě těchto informací bylo následně provedeno zhodnocení, zda je RSV relevantní pro ČR.

Tato bakalářská práce má za cíl poskytnout důkladné a relevantní závěry o případných disproporcích mezi návrhem Rámcové směrnice a reálnou situací v českém vodním prostředí. Výsledky by mohly přispět k budoucí diskusi o účinnosti a účelnosti návrhu směrnice v rámci kontextu ČR a podpořit rozhodovací procesy týkající se ochrany vodních ekosystémů před farmaceutickými mikropolutanty.

Samotná bakalářská práce se skládá ze dvou částí, teoretické a praktické. Teoretická část nejprve poskytuje základní informace o zkoumaných látkách a popisuje některé aktuálně využívané metody, jimiž jsou tyto látky odstraňovány. Dále pak poskytuje shrnutí RSV a návrh jeho revize. V praktické části je poté za použití dat z monitoringu a informací volně dostupných od SÚKL řešena relevantnost návrhu RSV pro ČR v návaznosti na jednotlivé zkoumané látky.

2 Teoretická část

2.1 Prioritní mikropolutanty

Organické polutanty jsou látky, jež představují svou přítomností potenciální hrozbu pro lidské zdraví či ekosystémy. Organické mikropolutanty jsou znečišťující látky, které se vyskytují v životním prostředí v nízkých koncentracích. Článek 2 směrnice Evropského parlamentu 2000/60/ES (Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/60/ES ze dne 23. října 2000, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky, 2000) definuje prioritní látky (PL) jako: „látky určené v souladu s článkem 16 odstavec 2 a uvedené v příloze X.“.

2.2 Farmaka a další mikropolutanty

Farmaka jsou synonymem pro léčiva, což jsou léčivé látky, směsi léčivých látek nebo léčivé přípravky určené k podávání lidem (humánní léčiva) či zvířatům (veterinární léčiva) za účelem zlepšení zdravotního stavu (Švihovec et al., 2018). Farmaka můžeme dělit různým způsobem. Pro účel této práce je využíváno ATC klasifikace. Jedná se o mezinárodní klasifikační systém, který každou látku klasifikuje na pěti úrovních, čímž se pro každé léčivo vytváří speciální kód složený z kombinace čísel a písmen. První úroveň je charakterizována písmeny a označuje orgánovou skupinu, ve které přípravek působí – například písmeno A označuje přípravky působící na trávicí trakt a metabolismus. Úroveň druhá se dělí podle terapeutických či farmakologických vlastností, např. A01 označuje stomatologické přípravky. Třetí a čtvrtá úroveň jsou chemické, farmakologické či terapeutické podskupiny a pátá úroveň pak označuje vlastní chemickou látku (*WHOCC - Structure and principles*, 2022).

Existuje několik cest, jimiž lze léčiva podávat. Při volbě způsobu podání léčiva je zapotřebí brát v úvahu fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku, potřebnou rychlost nástupu účinku a oblast účinku (lokální či celková) (Dostálek, 2006). V těle následně dochází k absorpci, distribuci, metabolizaci a na závěr k eliminaci. Léčivo z těla pacienta bývá vylučováno ve formě metabolitů dobře rozpustných ve vodě, a to jak ve formě moči a stolice, tak i potem a dechem (Ménová et al., 2022). Vlastnosti vznikajících metabolitů při metabolizaci se mnohdy velmi liší. Vznikat mohou jak neúčinné látky, tak látky se stejnými nebo podobnými farmakologickými účinky, či dokonce látky účinnější (Hampl et al., 2015). Ke znečištění životního prostředí farmaky poté může dojít skrze: splašky

obsahující samotná farmaka, či jejich metabolity v exkrementech, průmyslové odpadní vody a nemocniční odpad (Jena et al., 2019). V následujícím textu jsou podrobněji popsány relevantní látky, kterými se tato práce zabývá.

2.2.1 17 β -estradiol (E2)

Je přirozeně se vyskytujícím hormonem patřícím do skupiny estrogenů. Hraje klíčovou roli v mnoha fyziologických procesech, a proto se s ním lze setkat v léčivých přípravcích, které potlačují projevy disbalance E2. Ta totiž může vést například k řídnutí kostí. Jeho značení v ATC klasifikaci je G03FA, G03CA a H01CC.

Samotný E2 ovlivňuje reprodukci nejen léčivými přípravky, ale i poté, co se dostane do prostředí odpadními vodami. Na vodních živočichů působí již od expozice velmi malému množství látky (Huang et al., 2019). Výsledků ovlivnění je hned celá řada. Jedná se například o nepříznivé ovlivňování vývoje embryí některých ryb (Morthorst et al., 2014). Ve výzkumu Orozco-Hernández et al. (2018) pak bylo zjištěno, že E2 vyvolává u *Cyprinus carpio* cyto-genotoxicitu. Dále bylo zjištěno, že během výzkumu vlivu E2 u *Oncorhynchus mykiss* způsobil zásadní negativní změny na jejich jaterních stěnách (Cakmak et al., 2006). Mimo jiné, samotný E2 byl prokázán i jako nepříznivě ovlivňující růst *Chlorella pyrenoidosa*, kdy při koncentracích E2 mezi 1 a 2 mg/l došlo k útlumu vývinu (Huang et al., 2019).

Nicméně, samotný E2 se v přírodě přirozeně odbourává, a to poměrně účinně (Liu et al., 2018). Podobně jako u estronu (E1) bylo zjištěno, že je úspěšně odbouráván rostlinami z čeledi *Lemnoideae*, které dokázaly během šesti dnů odstranit až 95% látky (Shi et al., 2010). Jedná se tedy o látku, která má doložené negativní účinky na vodní organismy, avšak v prostředí se relativně dobře odbourává.

2.2.2 17 α -ethinylestradiol (EE2)

Tento derivát estradiolu E2 patří do skupiny estrogenů a lze ho najít v celé řadě léčivých přípravků hormonální antikoncepce ze skupiny G03AA (ATC značení). V té se nachází v kombinaci s progestiny. Účinkem této kombinace je zablokování ovulace, čímž se zabrání početí (Hrušková, 2009). Do životního prostředí se EE2 dostává odpadními toky, kde se poté váže na sediment a kumuluje. Kumulaci způsobuje nepolární a hydrofobní charakter molekuly (PubChem, 2023). Kontaminace vod vede k narušení ekosystému například skrze změnu chování samců ryb nebo vystavení bentosu vysokým koncentracím EE2 (Aris et al., 2014). Na druhou stranu nízké koncentrace EE2, do 0,2

µg/l, podpořily růst a rozmnožování *Neocaridina davidi*. Vyšší koncentrace sice postupně snižovaly plodnost, ale ani po pěti třeních nedošlo k žádnému selhání v rozmnožování (Razekenari et al., 2023). Přesto koncentrace v řádu ng/l může ovlivňovat endokrinní systém a při vyšších koncentracích dokonce vést ke změně pohlaví. Vystavení *Oryzias latipes* 100 ng/l EE2 po dobu dvou měsíců mělo za následek změnu pohlaví samců na samičky (Scholz & Gutzeit, 2000). U *Danio rerio* vystavení koncentraci pouze 0,5 ng/l po dobu 48 hodin vedlo k více dominantnímu chování u 72,7 % samců a zvýšení jejich agresivity. Expozice koncentraci 50 ng/l naopak vedlo k poklesu dominance (Colman et al., 2009).

Nicméně, již přítomnost 10 pg/l EE2 má negativní vliv na růst a schopnost fotosyntézy *Chlamydomonas reinhardtii* (Pocock & Falk, 2014). Možné vlivy i nízkých koncentrací EE2 jsou známé již delší dobu, i přesto se jeho obsah v biotě neustále zvyšuje (Klaic & Jirsa, 2022), což může vést k zásadnímu narušení ekosystémů.

2.2.3 Estron (E1)

Estron (E1) se v ČR nedistribuuje v žádném léčivém přípravku. Do životního prostředí se dostává i jako metabolit E2. Stejně jako E2 se pak jedná o hormon, který se přirozeně vyskytuje v organismech (Zhou et al., 2019; Nguyen et al., 2021).

Ač se jedná o přirozeně se vyskytující hormon v přírodě, a to dokonce i s častějším výskytem nežli E2, stále tento hormon představuje jisté riziko pro vodní organismy (Dammann et al., 2011). V rámci studie účinku E1 na *Pimephales promelas* bylo zjištěno, že při expozici nad 50 ng/l došlo ke snížení tvorby vajíček u samiček, což značně ovlivnilo jejich šanci na reprodukci (Dammann et al., 2011).

Nicméně, E1 jako takový obecně nezůstává v prostředí v podstatném množství, neboť dochází k přirozené biodegradaci. V rámci zkoumání odstraňování E1 z vodního prostředí bylo zjištěno, že rostliny z čeledi *Lemnoideae* jsou schopny odstranit 46 % E1 ve vodě během prvních tří hodin. Během 6 dní pak došlo k odstranění 95 % látek (Shi et al., 2010). Ač se může jednat o potenciálně škodlivé látky pro životní prostředí, příroda má určité mechanismy, které pomáhají těmto škodám zabránit.

2.2.4 Makrolidová antibiotika

Jednou z hojně využívaných skupin antibiotik jsou makrolidy. Tato skupina je označena kódem J01FA, ale vlivem široké škály využití lze najít léčivé přípravky spadající například do skupiny D10A nebo S01AA. Makrolidy mají širokou škálu využití.

Erythromycin (ERY), zástupce starších makrolidů, bývá indikován na infekce způsobené grampozitivní bakteriemi, ale i toxoplazmózu nebo na infekce vyvolané atypickými mikroorganismy. Novější makrolidy, kam patří azithromycin (AZI) a klarithromycin (CLR), navíc působí i na některé respirační gramnegativní bakterie, či například legionely, chlamydie nebo *Helicobacter pylori* (Švihovec et al., 2018). Z tohoto důvodu se jedná o hojně využívaná antibiotika jak pro humánní, tak veterinární použití. Problém je, že nemohou být plně metabolizovány v těle, a tak se zhruba 50 % dostává do životního prostředí v nezměněné formě (Lin et al., 2016; Chen et al., 2018), kde mohou být následně absorbovány vodními rostlinami a živočichy. Takto dochází k hromadění a vstupu antibiotik do potravního řetězce, což vede k další kumulaci (Yuan et al., 2022). Při vystavení embryí *D. rerio* CLR i AZI dochází k narušení jejich vývoje, vzniku malformací a rozvoji arytmií. U CLR se jedná o koncentrace od 3,13 mg/l, zatímco pro AZI až o 12,5 mg/l. Při krátkodobém vystavení koncentracím relevantním pro životní prostředí tento efekt pozorován nebyl (Yan et al., 2019). Pro ERY sice bylo zjištěno, že se na základě regulačních kritérií u *Carassius auratus* nejedná o bioakumulativní látku, ale i přesto má vliv na jeho nervovou soustavu skrze inhibici acetylcholinestrázy (Liu et al., 2014). Makrolidy mají negativní vliv i na některé řasy. Například ERY a CLR způsobují inhibici růstu a schopnosti fotosyntézy u *Raphidocelis subcapitata* (Yamagishi et al., 2017) nebo AZI na růst *C. pyrenoidosa* (Li et al., 2020). Z práce Li et al. (2020) dále vyplynulo, že má AZI vliv na potravní chování *Daphnia magna*. Vystavení *D. magna* AZI skrze potravu, *C. pyrenoidosa*, vedlo k potřebě zvýšení příjmu potravy způsobené snížením obsahu živin. Oproti tomu vystavení skrze vodní prostředí vysokým koncentracím AZI vedlo ke snížení příjmu potravy.

2.2.5 Karbamazepin

Karbamazepin (CBZ) je antiepileptikum ze skupiny N03AF01 (ATC značení). Využívá se primárně u pacientů s fokálními záchvaty (Kuba, 2010), na neuropatické bolesti (Vondráčková, 2009) a jako stabilizátor nálad u pacientů s bipolární poruchou (Ambrósio et al., 2002). Ve chvíli, kdy se CBZ dostane do vodního prostředí, adsorbuje se na sediment a z důvodu dlouhého poločasu rozpadu dochází k jeho kumulaci (Qin et al., 2015). Při vysokých koncentracích může dojít skrze potravní řetězec k bioakumulaci ve vodních organismech. Naštěstí se nejedná o koncentrace, které by byly relevantní pro životní prostředí (Vernouillet et al., 2010). Při zkoumání vlivu CBZ na *R. subcapitata* bylo zjištěno, že v koncentracích relevantních pro životní prostředí není akutně toxický a

ani nebyla zaznamenána jakákoliv inhibice růstu této řasy (Oetken et al., 2005). Negativní vliv na *D. magna* mělo vystavení zvýšené koncentraci CBZ po dobu 21 dní, které vedlo ke zpoždění doby vrhu, což způsobilo významné snížení počtu mláďat. Postupně došlo i ke snížení natality o 60 %, jež se nejvíce projevovalo po vystavení 0,5 mg/l CBZ. Vystavení koncentraci 0,001 mg/l vedlo ke zkrácení délky těla o 60 %. S nárůstem koncentrace CBZ se zvýšil i jeho negativní vliv (Tian et al., 2019). Na ploštěnce *Schmidtea mediterranea* byl sledován vliv středních koncentrací CBZ na jejich pohybovou aktivitu. Při vystavení koncentracím 0,1 a 1,0 µg/l byl pozorován nárůst aktivity o 23,5 % a 35,5 % oproti neexponovaným *S. mediterranea*. Oproti tomu při koncentraci 10,0 µg/l se aktivita mezi exponovanými a neexponovanými nijak nelišila (Ofoegbu et al., 2019).

2.2.6 Diklofenak

Diklofenak (DCF) je farmakum spadající mezi nesteroidní antiflogistika, což jsou léčivé přípravky sloužící proti bolesti, zánětu a snižují horečku. Z této skupiny nejčastěji užívanými farmaky jsou DCF a ibuprofen (IBU) (Nežádal, 2017). Využití DCF je natolik rozmanité, že se s ním lze setkat například ve formě tablet, gelů, ale i kapek do očí. Díky tomu se v ATC značení vyskytuje hned několikrát. Ze skupin, se kterými se lze setkat nejčastěji, jde o M01AB55, M02AA15 a S01BC03. Naneštěstí široké využití DCF způsobilo, že se, sice v malých koncentracích, nachází jeho rezidua po celém světě v povrchové, podzemní, ale i pitné vodě, kam se dostává skrze odpadní vody (Lonappan et al., 2016). Z důvodu jeho všudypřítomnosti je potřebné zkoumat vliv jednotlivých koncentrací na různé skupiny organismů.

Skupinou, která je zřejmě na DCF ze všech vodních organismů nejcitlivější, jsou ryby (Memmert et al., 2013). Při studiu vlivu na vývoj embryí *D. rerio* bylo zjištěno, že DCF i IBU může ovlivnit vývoj srdce a jeho funkci již při koncentracích v řádu několika µg/l, což jsou koncentrace, které mohou být relevantní pro životní prostředí (Zhang et al., 2020). U *O. mykiss* bylo zjištěno, že po čtyřtýdenním vystavení 5 µg/l DCF bylo pozorováno poškození žaber a ledvin (Schwaiger et al., 2004). Zároveň bylo zjištěno, že se DCF může ukládat ve svalovině a játrech *O. mykiss*, což může vést k sekundární otravě ptáků živících se rybami (Memmert et al., 2013). U *Lymnaea stagnalis* zase při dlouhodobém vystavení DCF o koncentracích relevantním pro životní prostředí byl zaznamenán neurotoxický účinek (Bouly et al., 2022).

2.2.7 Ibuprofen

Použití a indikace IBU je velmi podobná jako u DCF. Jedná se o farmakum hojně využívané jako analgetikum, či antiflogistikum, a to v různých formách (Rainsford, 2013). IBU můžeme nalézt ve formě tablet, perorálních suspenzí, ale i gelů pro lokální aplikaci. V databázích je samotný IBU veden pod ATC kódem M01AE01, avšak často bývá kombinován s dalšími látkami, kdy je poté k nalezení pod jiným kódovým označením (*SÚKL - Přehled léčiv*, 2023). Samotný IBU je poté velmi rozšířený díky tomu, že je obsažen v mnoha volně prodejných přípravcích (*SÚKL - Přehled léčiv*, 2023).

V kontextu ekotoxicity je IBU zkoumán poměrně často (Quinn et al., 2008; Aguirre-Martínez et al., 2015; Zuriaga et al., 2019). Většinou je zkoumán v kombinaci s dalšími látkami, které jsou též považovány za toxické. Z těchto výzkumů je patrné, že je mírně toxický pro *Aliivibrio fischer*, kdy v kombinaci s omeprazolem pak jeho toxicita výrazně narůstá (Zuriaga et al., 2019). Kromě toho byla dále nalezena toxicita IBU při výzkumu účinků na *Hydra attenuata*, kdy byla tato toxicita zaznamenána již při nízké hladině 320 µg/l IBU ve vodě (Quinn et al., 2008). Ve výzkumu zkoumajícím toxicitu IBU bylo zjištěno, že poškozuje integritu DNA u *D. rerio* již 5 dní po vystavení tomuto farmaku (Zuriaga et al., 2019).

2.2.8 Gabapentin

Gabapentin je antiepileptikum a analgetikum ve formě tvrdých tobolek, či potahovaných tablet, vydávané na lékařský předpis. Samotné farmakum je k nalezení pod ATC kódem N02BF01 (*SÚKL - Přehled léčiv*, 2023). Jeho využití je i přes nutnost vydávání na předpis poměrně hojně rozšířené a dle mezinárodní studie bylo zaznamenáno i značné zneužívání tohoto přípravku osobami bez zdravotní indikace (Smith et al., 2016).

Bylo zjištěno, že GBP může již při reálných environmentálních koncentracích způsobovat neurotoxicitu a imunitní toxicitu u embryí *D. rerio* (He et al., 2019). Na druhou stranu ve studii z roku 2018 dospěli k závěru, že vystavení nízkým expozičním koncentracím nevyvolává akutní toxické účinky, ale zároveň že velmi nízká koncentrace vede u *D. rerio* k oxidačnímu poškození (Li et al., 2018). Obecně údajů o ekotoxicitě GBP u jiného organismu, než je *D. rerio*, není mnoho, což brání spolehlivému posouzení jeho rizik pro životní prostředí (Davey et al., 2022).

2.3 Odstraňování farmak

Zásadní vstup farmak do životního prostředí je zprostředkován přečištěnou odpadní vodou. Nejdůležitější vliv na jejich osud má jejich náchylnost k biodegradaci v čistírnách odpadních vod, nicméně, protože tento klasický postup nebývá dostatečně účinný, existují i další metody pro jejich odstraňování. Pro odstranění farmak a jejich metabolitů z odpadní vody bývá využíváno různých procesů, které kromě zmíněné biodegradace zahrnují adsorpci a oxidaci (Liu et al., 2023). Z důvodu odlišných fyzikálně-chemických vlastností sice neexistuje metoda, která by samostatně fungovala pro všechna farmaka (Kümmerer, 2008), ale kombinací různých postupů se zvyšuje potenciál pro odstranění široké škály farmak (Liu et al., 2023).

2.3.1 Biodegradace

K biodegradaci je možno využít jakýkoliv druh mikroorganismu, s čímž se pojí i rozličnost podmínek, za nichž k biodegradaci probíhá (Moghaddam et al., 2023). V případě čistíren odpadních vod jsou dominantně využívány nespecifické bakterie, ale existují i další organismy, které jsou schopny farmaka rozkládat. Vlivem působení enzymů daného mikroorganismu dochází k rozkladu na jednodušší sloučeniny, a to především u látek odolných vůči hydrolýze a fotodegradaci. Během rozkladu léčiva mohou vznikat i toxičtější metabolity, než je mateřská sloučenina. Příkladem je degradace DCF většinou hub. Enzymy hub nenaruší aromatickou strukturu, což vede pouze k transformaci na hydroxylované deriváty (Wojcieszynska et al., 2023). Řasy, jako jsou *Spirulina plantensis* a *C. pyrenoidosa*, se dobře uplatňují v odstranění farmak. *S. plantensis* dokáže odstranit 16-30 % CBZ při koncentraci 1-5 mg/l, a to především biodegradací. Zvýšit účinnost na 20-50 % je možné přidáním 0,3 g/l glukózy (Wang et al., 2020). *C. pyrenoidosa* má výraznou schopnost odstraňovat ERY o koncentraci 0,1 až 1,0 mg/l. Hlavním mechanismem je biodegradace a fotodegradace. Tu potlačuje inhibice růstu buněk a oxidační poškození, kterou způsobuje vyšší koncentrace ERY. Produktem degradace ERY řasou *C. pyrenoidosa* je jedenáct metabolitů, z nichž je sedm toxičtějších než ERY (Li et al., 2022). S kombinací více mechanismů odstranění se můžeme setkat i u GBP. Jeho adsorpce na granulovaném aktivním uhlí je nízká, ale pokud nastane za oxických podmínek, dojde k biodegradaci (Sperlich et al., 2017). Jako velmi účinný způsob odstranění E1, E2 a EE2 se ukázalo vybudování mokřadů s horizontálním podpovrchovým odtokem. Až na jednu výjimku se v odtoku tato farmaka vyskytovala

pod mezí stanovitelnosti (Vymazal et al., 2015). Na účinný rozklad farmak IBU a DCF mají zásadní roli dva druhy bakterií. První skupinou jsou bakterie schopné denitrifikace, například *Acidovorax*, *Caldisericum*, *Dechloromonas*, *Acinetobacter*, *Anaerolineaceae*, a bakterie podílející se na acidogenní fázi, kam patří *Geobacteraceae* a *Spirochaetaceae*. Za jejich přítomnosti bylo odbouráno $52,9 \pm 11,4$ % DCF a $55,8 \pm 11,4$ % IBU (Pirete et al., 2022).

Pro efektivní odstranění farmak z odpadních vod je často potřeba nejprve zvýšit jejich biologickou rozložitelnost, čehož lze docílit například použitím systému ZVI/H₂O₂ (Segura et al., 2015) nebo katalyzovanou ozonizací (Malik et al., 2019). Účinnost biodegradace závisí na struktuře konkrétního farmaka, s čímž se pojí hodnota pH, množství rozpuštěných organických látek (He et al., 2018), ale i koncentrace samotného farmaka. Mnohdy vysoké koncentrace vedou k inhibici aktivity kalu, a tak je zapotřebí využít fyzikálně-chemických procesů, jako Fentonova reakce, membránová filtrace nebo ozonace (Jia et al., 2020).

2.3.2 Adsorpce

Adsorpce je důležitým procesem pro kladně nabitě znečišťující látky, jako je například CBZ. K jeho odstranění dostačuje pouze adsorpce na aktivním uhlí (Dubey et al., 2023). Tento proces je způsoben jak afinitou látky k pevným látkám, tak nízkou afinitou v roztoku. Rozsah sorpce je dán chemismem roztoku a vlastnostmi sloučeniny (Dubey et al., 2023). Pro účinný přenos je zapotřebí využít adsorbentu s dostatečně aktivní porézní strukturou (Hashem et al., 2021). Využívá se celá řada adsorbentů, například: na bázi uhlíku, na bázi oxidu křemičitého, rostlinná biomasa, jíl a jílové minerály, různé polymery nebo kombinace adsorbentů (Liu et al., 2023). Některé z metod mohou být velmi drahé, a proto se hledají levnější alternativy. K aktivnímu uhlí je skvělou alternativou korek. Účinně sorbuje DCF i CBZ. V případě DCF při použití 5 mg korku bylo dosaženo 100% účinnosti při odstranění 0,5 mg/l a 1 mg/l. CBZ sice korek nedokázal plně odstranit, snížení koncentrace z 1 mg/l na 0,1 mg/l bylo pozorováno již od 0,91 až 3,13 g/l korku (Mallek et al., 2018). Korek navíc není nutné jakkoliv před použitím upravovat. Proti jeho využití stojí skutečnost, že zatím bylo ve výzkumu dosaženo jen malého pokroku (Jesus et al., 2023). Mohlo by se zdát, že proces adsorpce je sám o sobě dostačující pro CBZ i DCF, v odpadní vodě byla ale pozorována nízká účinnost odstranění. Sorpce, na rozdíl od biodegradace, hrála jen malou

roli (Dubey et al., 2023). U IBU je účinnost adsorpce mezi 50 až 80 %, účinnějšího odstranění pak bylo dosaženo ionexem (Choi et al., 2022). K odstranění hormonů E1 a E2 je možné využít mimo jiné rýžové slupky. Adsorpce E2 probíhá zpočátku rychleji než E1. To je možné vidět na srovnání dvou látek, kdy u E2 bylo po pěti minutách dosaženo odstranění 83,0 %, po patnácti minutách 88,8 % a po třiceti minutách 91,6 %. Množství odstraněného E1 během patnácti minut činilo 52 % a během třiceti minut 86,3 %. Tudíž nebylo prokázáno, že by si při adsorpci tyto hormony mezi sebou konkurovaly, což umožňuje jejich společné odstranění (Ferandin Honorio et al., 2020). V případě AZI umožní jeho odstranění z vodného roztoku využití nanosorbentu PAC/Fe/Ag/Zn. Za optimálních podmínek a ozařování UV–C bylo dosaženo degradace 99,5 % (Mehrdoost et al., 2022). K odstranění ERY z vodného roztoku lze využít molekulově imprintované polymery (MIP), které k němu mají vyšší vazebnou afinitu než k AZI. Po prvních 100 minutách došlo k odstranění 86,91 % ERY. Zároveň tyto polymery vykazují dobrou regenerační kapacitu (Ou et al., 2015). Posledním antibiotikem, kterým se zabývá tato práce, je CLR. Ten může být odstraněn z 60 % na prášku z kostí sěpie ošetřené HCl (Khazri et al., 2018).

Adsorpcí je možné dosáhnout vysoké účinnosti odstranění znečišťující látky, ve většině případů ale naneštěstí samostatně hraje pouze vedlejší roli. Na účinnost má vliv teplota, hodnota pH a do dosažení rovnováhy délka kontaktu látky s adsorbentem. V některých případech se degradace neobejde bez kombinace s další metodou, například fotolýzou.

2.3.3 Pokročilé oxidační procesy

Pokročilé oxidační procesy (AOP) zahrnují celou škálu procesů, jako jsou: fotokatalýza, Fentonova reakce, ozonace nebo elektrochemická oxidace. V průběhu těchto procesů může docházet ke vzniku hydroxylového radikálu, který díky své vysoké reaktivitě dokáže dobře odstranit i farmaka se složitou strukturou, jako jsou antibiotika (Liu et al., 2023). Negativní vliv na účinnost odstranění má do jisté míry přítomnost uhličitanových aniontů, které mohou odbourávat zapojené reaktivní prvky z AOP (Rayaroth et al., 2023). Například při oxidaci CBZ tepelně aktivovaným persulfátem byl proces degradace výrazně zpomalen po přidání uhličitanového a hydrogenuhličitanového aniontu, a naopak přítomností železnatého, měďnatého a železitého kationtu byl proces urychlen (Deng et al., 2013). Vliv na účinnost degradace má i volba elektrolytu a jeho hodnota pH. IBU má vyšší stupeň degradace při použití alkalického elektrolytu, jako je

hydroxid sodný (Thokchom et al., 2015). V případě ozonace rychlost degradace výrazně urychluje zvýšení počáteční dávky ozonu a hodnoty pH (Almomani et al., 2016). Na druhou stranu ozonací může nastat odstranění farmaka, jako jsou CBZ, CLR a DCF, z >92–100 % bez významného vlivu hodnoty pH (Lee et al., 2014). Naopak EE2 ozonace odstranit nedokáže. Je pouze možné dosáhnout dočasného snížení koncentrace a poklesu estrogenní aktivity (Huber et al., 2004).

Obecně AOP vykazují vysokou účinnost eliminace perzistentních polutantů z odpadních vod. Nevýhodou této metody jsou vysoké náklady, které lze snížit kombinací s biodegradací (Taoufik et al., 2020).

2.4 Rámcová směrnice o vodách

Hlavním dokumentem, který se zabývá vodní politikou EU, je směrnice Evropského parlamentu 2000/60/ES (Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/60/ES ze dne 23. října 2000, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky, 2014). Velkým specifikem rámcové směrnice o vodách (RSV) je její komplexnost. Zabývá se vnitrozemskými povrchovými vodami, brakickými vodami, ale i vodami podzemními. Cílem této směrnice je dosažení dobrého stavu vod ve všech členských státech. Hlavním nástrojem jsou plány povodí. K tomu, aby mohlo dojít ke zlepšení stavu vod, je zapotřebí sjednocení přístupu v ochraně vod na mezinárodní úrovni. Proto mají členské státy povinnost tuto směrnici začlenit do svých zákonů. Jelikož se jedná o směrnici, státy si mohou zvolit, jaká opatření začlenit. V legislativě ČR je začleněna RSV v zákoně 254/2001 Sb. o vodách a o změně některých zákonů. Na RSV navazují směrnice 2006/118/ES (směrnice o podzemních vodách) a směrnice 2008/105/ES (směrnice o normách environmentální kvality).

Článek 16 RSV pojednává o strategii proti znečišťování vod, spočívající v předložení seznamu PL. Tyto PL jsou vybírány z látek představujících významné riziko pro vodní prostředí či další složky životního prostředí, s nimiž jsou skrze vodní prostředí v kontaktu. S ohledem na rizika týkající se účinků na člověka nebo životní prostředí, míře expozici dané látce a dostupných dat, jsou prioritní látky PL rozděleny na PL a prioritní nebezpečné látky (PNL). Jednotlivé PL mají být postupně omezovány, zatímco pro PNL má být vypouštění zastaveno, či postupně odstraněno. Z důvodu potřeby zajištění dostatečné kvality dat z monitoringu znečištění vodního prostředí napříč státy EU, za účelem stanovení PL, byl vytvořen mechanismus zvaný Watch List (WL). Vhodnými

kandidáty pro zařazení na tento seznam jsou znečišťující látky, které se vyskytují v životním prostředí nově, a dále látky, u nichž jsou data nedostatečně kvalitní pro posouzení rizika v celé EU, či jsou dostupná data nedostatečná. Pro zajištění přiměřené délky monitoringu jednotlivých látek je každé dva roky vytvářen nový WL, přičemž každou z látek lze sledovat na celoevropské úrovni po dobu maximálně čtyř let (Carvalho et al., 2015). Na téma monitoringu zaznívá i kritika. Podíl vzorků, které jednotlivé státy pro účel WL poskytují, není vyvážený. Zároveň se monitoring provádí na místech, kde se znečištění očekává. Z tohoto důvodu mohou být rizika nadhodnocena a nemusí reflektovat skutečnou situaci na evropské úrovni. To může vést k právně závaznému monitorování látek, které nepředstavují celoevropské riziko, a tím pádem jejich monitoring nepřináší žádný či omezený přínos pro ŽP (Merrington et al., 2021). Každý WL vždy zahrnuje více skupin látek. Velmi často se jedná o herbicidy, insekticidy, antibiotika, fungicidy. Na posledním WL se ale vyskytly i opalovací krémy a antimykotika. Od vzniku prvního WL v roce 2016 jím prošlo 13 farmak.

2.4.1 Revize rámcové směrnice

Specifické cíle RSV jsou aktualizace znečišťujících látek, zlepšení kvality monitoringu vod, harmonizace řešení na mezinárodní úrovni a lepší přístup k údajům o znečišťujících látkách pomocí principu „jedna látka, jedno posouzení“. Pro dobré plnění těchto specifických cílů je zapotřebí pravidelné revize. Seznam prioritních látek se reviduje každé čtyři roky, zatímco směrnice každých šest let. V tuto chvíli probíhá již třetí plánovací období (2022-2027). Prvním krokem v plánování je zpracování plánů povodí na mezinárodní, národní a dílčí úrovni, které následně slouží jako podklad pro výkon veřejné správy a dobrovolné podávání zpráv Evropské agentuře pro životní prostředí (EEA). Další kroky vyplývají ze specifických cílů RSV. Sestávají se z charakterizace povodí, posouzení identifikovaných antropogenních vlivů a dopadu na stav vody, úpravy programů monitoringu, vyhodnocení stavu vod, úpravy norem environmentální kvality, stanovení environmentálních cílů a případných výjimek, pokud jich nelze dosáhnout (*Implementace Rámcové směrnice o vodách - aktivity VÚV TGM, v.v.i. pro podporu výkonu státní správy*, 2022). Tuto potřebu pravidelné aktualizovat RSV potvrdila kontrola účelnosti z roku 2019, která zjistila nedostatečnou ochranu lidského zdraví a životního prostředí, a také nedostatky v provádění RSV (Návrh SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY, kterou se mění směrnice 2000/60/ES, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky, směrnice

2006/118/ES o ochraně podzemních vod před znečištěním a zhoršováním stavu a směrnice 2008/105/ES o normách environmentální kvality v oblasti vodní politiky, 2022). Právě tyto nedostatky má návrh RSV vyřešit.

2.4.2 Návrh rámcové směrnice

Jedním z nedostatků, které návrh řeší, byla nekompletnost a zastaralost seznamu prioritních látek, která je způsobena zbytečnou zdlouhavostí řádného legislativního postupu. Pro usnadnění úprav je zapotřebí proces zjednodušovat a zavést mechanismus, který umožní snadný přístup k aktuálním údajům z monitoringu. Druhým nedostatkem je nejednotnost norem environmentální kvality (NEK) znečišťujících látek na vnitrostátní úrovni, což vede k nekonzistenci dat. Návrh Směrnice tyto nedostatky zohledňuje posouzením dopadu doplnění řady látek na seznam prioritních látek. Pro tyto látky navíc stanovuje individuální NEK (tab. 1). Mimo jiné byl seznam prioritních látek pro povrchové vody doplněn o 24 jednotlivých látek, z čehož 9 spadá do skupiny farmak. Jedná se o E2, AZI, CBZ, CLR, DCF, ERY, E1, EE2 a IBU. Pro tyto látky byla stanovena samostatná hodnota NEK. Kritériem při posouzení jsou náklady a přínosy environmentální, sociální a ekonomické. V případě IBU lze očekávat náklady spojené s vývojem alternativního přípravku, který by ho v budoucnu alespoň částečně nahradil. Návrhy týkající se podzemních vod zahrnující farmaka jsou dva. Prvním je doplnění CBZ a sulfametoxazolu do přílohy I i s NEK pro každou látku zvlášť. Druhý návrh je přidání primadonu do přílohy II.

Tab. 1

NEK pro prioritní látky v povrchových vodách. Převzato a upraveno z přílohy V návrhu RSV (SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY, kterou se mění směrnice 2000/60/ES, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky, směrnice 2006/118/ES o ochraně podzemních vod před znečištěním a zhoršováním stavu a směrnice 2008/105/ES o normách environmentální kvality v oblasti vodní politiky, 2022)

Název látky	RP-NEK vnitrozemské povrchové vody [µg/l]	RP-NEK ostatní povrchové vody [µg/l]	NPK-NEK vnitrozemské povrchové vody [µg/l]	NPK-NEK ostatní povrchové vody [µg/l]	Identifikována jako látka, která se může kumulovat v sedimentu a/nebo biotě
E2	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-6}$	neodvozené	neodvozené	×
AZI	$1,9 \cdot 10^{-2}$	$1,9 \cdot 10^{-3}$	$1,8 \cdot 10^{-1}$	$1,8 \cdot 10^{-2}$	✓
CBZ	2,5	$2,5 \cdot 10^{-1}$	$1,6 \cdot 10^3$	$1,6 \cdot 10^2$	×
CLR	$1,3 \cdot 10^{-1}$	$1,3 \cdot 10^{-2}$	$1,3 \cdot 10^{-1}$	$1,3 \cdot 10^{-2}$	✓
DCF	$4 \cdot 10^{-2}$	$4 \cdot 10^{-3}$	$2,5 \cdot 10^2$	$2,5 \cdot 10^1$	✓
ERY	$5 \cdot 10^{-1}$	$5 \cdot 10^{-2}$	1	$1 \cdot 10^{-1}$	✓
E1	$3,6 \cdot 10^{-4}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$	neodvozené	neodvozené	×
EE2	$1,7 \cdot 10^{-5}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$	neodvozené	neodvozené	×
IBU	$2,2 \cdot 10^{-1}$	$2,2 \cdot 10^{-2}$			✓

RP-NEK – průměrná roční hodnota NEK

NPK-NEK – nejvyšší přípustná koncentrace NEK

Vnitrozemské povrchové vody – řeky, jezera a související umělé nebo výrazně upravené vodní útvary

3 Cíl práce

Cílem této práce bylo zhodnocení relevantnosti návrhu RSV v kontextu situace v ČR. Situace v ČR byla hodnocena na základě dodávek léčivých přípravků do zdravotnických zařízení a dat z monitoringu podniku Povodí Vltavy. Hodnocena byla situace v průběhu let 2016 a 2022.

Hypotézy:

1. Zvyšující se distribuce GBP představuje riziko a měl by být v budoucnu sledován
2. Pro žádné z farmak vyskytující se na seznamu v návrhu Rámcové směrnice o vodách nebude během sledovaného období překročena NP-NEK ani RP-NEK
3. Návrhy regulace látek v navrhované RSV odpovídají situaci v ČR

4 Metodika

4.1 Spotřeby farmak

Za předpokladu, že distribuce farmak úměrně odpovídá spotřebě, byla data o dodávkách jednotlivých léčivých přípravků za roky 2016 až 2022 získána z katalogu otevřených dat SÚKL (*Katalog otevřených dat | Otevřená data*, 2023). Pro výpočty hmotnosti jednotlivých farmak byly vyhledány všechny existující názvy přípravků obsahujících danou účinnou látku. K tomu bylo využito databáze léků na webových stránkách SÚKL (*SÚKL - Přehled léčiv*, 2023). U přípravků, pro něž je stanovena denní definovaná dávka (DDD), byla na základě databáze WHO (*WHOCC - ATC/DDD Index*, 2023) tato dávka vyhledána a využita k výpočtu hmotnosti farmak dle vztahu (1), kde DDD_{celkem} je celkový počet distribuovaných DDD. DDD bylo dohledáno pro konkrétní ATC kód. V rámci jednoho ATC kódu se však může DDD lišit pro různé způsoby podání dle biologické dostupnosti (*WHOCC - ATC/DDD Index*, 2023), proto byla hmotnost určována na základě konkrétního léčivého přípravku. Pokud přípravek obsahoval více účinných látek, přesná DDD nebyla stanovena jako konkrétní hodnota a byla přepočítána z hmotnosti účinné látky uvedené v příbalovém letáku přípravku podle vztahu (2), kde DU je hmotnost účinné látky a a faktor, který odpovídá poměru užívání tablet obsahující léčivo a placebo. V případě hormonální antikoncepce se tento postup ukázal být složitý, jelikož se může napříč přípravky lišit doba užívání placebo a léčivého přípravku. Pokud nebyl znám počet DDD v balení, hmotnost byla vypočtena na základě celkové hmotnosti účinné látky v balení a počtu balení dle vztahu (3), kde w je hmotnostní zlomek účinné látky a $m_{\text{přípravku}}$ hmotnost přípravku. Výsledné hmotnosti byly nakonec převedeny na kilogramy.

$$m_{\text{farmaka v přípravku celkem}} = DDD \cdot DDD_{\text{celkem}} \quad (1)$$

$$m_{\text{farmaka v přípravku celkem}} = a \cdot DU \cdot DDD_{\text{celkem}} \quad (2)$$

$$m_{\text{farmaka v přípravku celkem}} = w \cdot m_{\text{přípravku}} \cdot \text{počet balení} \quad (3)$$

4.2 Monitoring a zpracování dat

Data využitá k posouzení situace v České republice byla získána od státního podniku Povodí Vltavy; Vltava představuje významné povodí v rámci ČR a slouží jako modelové území pro potřeby této práce. Tato data jsou součástí informačního systému ARROW, spravovaného Českým hydrometeorologickým ústavem (ČHMÚ). Byla získána analytická data popisující roky 2016 až 2022 celkem na 46 říčních profilech. Koncentrace farmak byly stanoveny pomocí LC-MS/MS metodou EPA 1694. Následně byla data převedena do tabulky v Excelu, rozdělena dle ročních období a roku a byly vyřazeny hodnoty pod mezí stanovitelnosti. Dále byl proveden Q-test a vyřazeny odlehlé hodnoty. Pomocí funkce AVERAGEA byl vypočten aritmetický průměr koncentrací látek a funkcí SMODCH.P určena směrodatná odchylka. Pro výpočty byla použita data pouze s koncentracemi vyššími než mezí stanovitelnosti (LOQ, z angl. Limit of quantification). Takto byl vytvořen model, který orientačně ukazuje možný nejhorší scénář.

5 Výsledky a diskuze

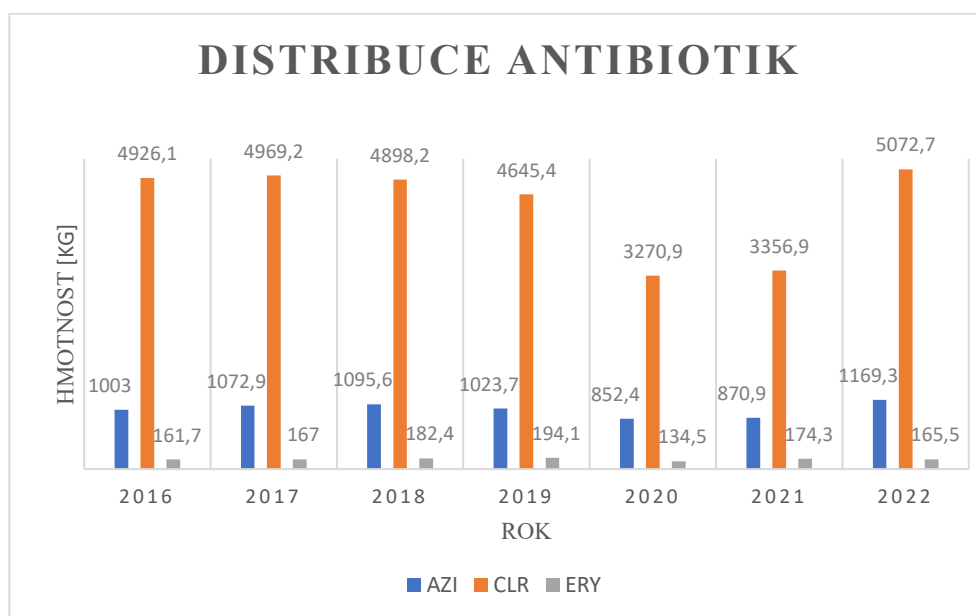
Tato práce se zaměřuje na několik druhů farmak. Jedná se o antibiotika, hormonální antikoncepci, nesteroidní antiflogistika a antiepileptika. U těchto farmak byly sledovány jak distribuce do zdravotnických zařízení, které korespondují s jejich spotřebou, tak naměřené koncentrace ze dvou monitorovacích profilů nacházejících se na 4,5 řkm¹ a 28,2 řkm Vltavy. Důvodem pro volbu dvou profilů byla skutečnost, že koncentrace farmak v průběhu roku nejsou konstantní a tyto odběrové lokality představují konečné vzorky z celého povodí. Měření probíhala vždy jednou za měsíc, s výjimkou října 2019, ze kterého data chybí. Pro přesnější představu o meziročním vývoji koncentrací byla data z těchto dvou míst zprůměrována a vypočtena směrodatná odchylka. Tyto profily byly zvoleny z důvodu obsahu veškerých koncentrací farmak, která se do Vltavy z příslušného povodí dostávají.

5.1 Antibiotika

Během sledovaného období se vyskytlo několik událostí, které mohly potenciálně ovlivnit distribuci léčiv, respektive antibiotik. První z nich je pandemie COVID-19, během které bylo jedním z doporučených postupů u hospitalizovaných pacientů se středně těžkým průběhem podávání AZI v kombinaci s hydroxychlorochinem

¹ říční kilometr

(Kümpel et al., 2020). Druhou událostí byl začátek války na Ukrajině v roce 2022. Dle informací, které na základě zákona č.106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím, ve znění pozdějších předpisů poskytlo Ministerstvo zdravotnictví, byla mezi darovanými přípravky na Ukrajinu antibiotika s obsahem AZI a CLR („Žádost o informace ze dne 7. 1. 2023", 2023). Poskytnutí těchto přípravků by mohlo vysvětlovat nárůst distribuce těchto dvou farmak v roce 2022 (obr. 1). Jak lze vidět z grafu 1, distribuce AZI, CLR i ERY byla v roce 2020 ze všech sledovaných období nejnižší. Dle dat Státního zdravotního ústavu byl v tomto roce nejmenší výskyt většiny infekcí, což pravděpodobně snížilo poptávku po antibiotikách („Infekce v ČR – ISIN (dříve EPIDAT)", 2023). Další vývoj distribuce těchto antibiotik se lišil, a proto bude rozebrán jednotlivě.

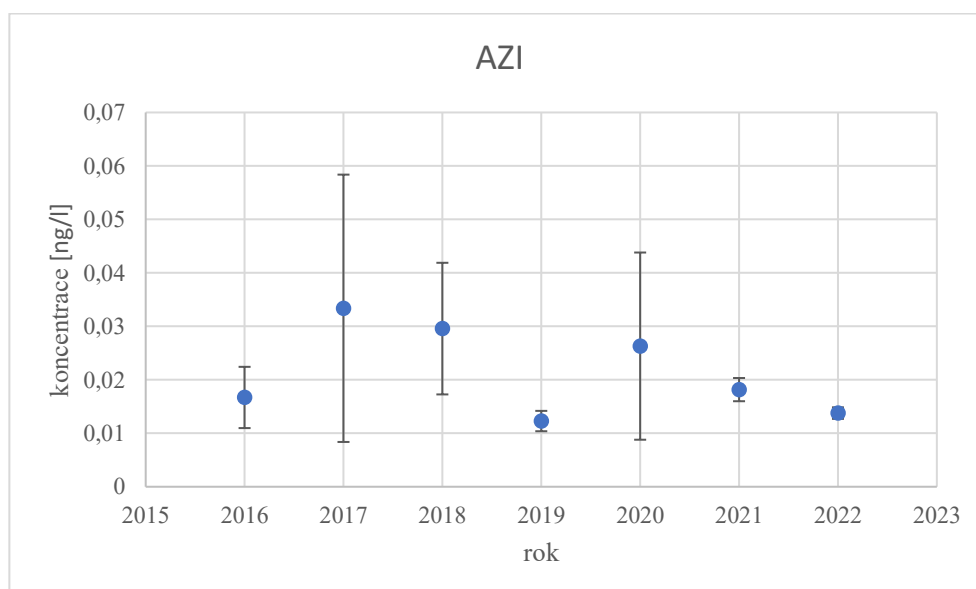


Obr. 1
Hmotnost distribuovaných antibiotik mezi lety 2016-2022

Jak již bylo zmíněno, AZI mohl být využíván během léčby pacientů s onemocněním COVID-19, avšak z dat o distribuci v roce 2020 se zdá jako velmi nepravděpodobné, že by se využíval tento postup ve větším měřítku. Období pandemie bylo paradoxně spojeno s menším šířením ostatních infekčních onemocnění. K většímu nárůstu distribuce došlo až v roce 2022. Přesto, že v časovém období dodávky AZI střídavě rostly a klesaly, v roce 2022 ho bylo distribuováno pouze o 166,3 kg více než v roce 2016.

Nicméně, v práci byl sledován i vývoj koncentrací AZI v letech 2016 až 2022 (viz. obr. 2). Z výsledku analýz (data neuvedena) vyplývá, že během sledovaného období neustále vzrůstal počet hodnot pod LOQ (LOQ = 0,01), což znamená, že i přes nárůst

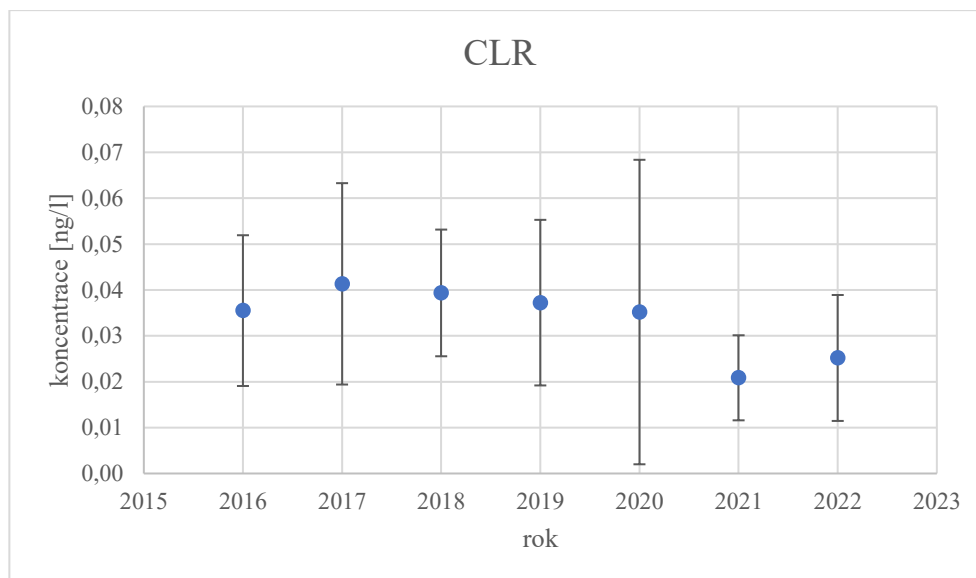
distribuce docházelo k poklesu koncentrace AZI ve vodním prostředí. Možným vysvětlením je adsorpce AZI na sediment, což brání jeho transportu na dlouhé vzdálenosti. Tento proces je zároveň v praxi využíván jako jeden z možných způsobů, jimiž lze AZI odstranit z životního prostředí (Mehrdoost et al., 2022). Kromě toho je dalším možným vysvětlením i neustálá fluktuace distribuce mezi jednotlivými roky, díky které se koncentrace v jednotlivých letech nezvyšuje. Z dat vyplývá, že nejvyšší průměrná koncentrace AZI (viz. tab. 4 v příloze) během sledovaného období byla v roce 2017. Naopak, nejnižší průměrná koncentrace byla k vidění v roce 2019. Při pohledu na výsledky měření je však možné konstatovat, že hodnoty naměřené ve sledovaném období byly výrazně nižší než hodnoty NEK (tab. 1, kap. 2.4.2).



Obrázek 2

Průměrné koncentrace AZI mezi lety 2016 a 2022

Další sledovanou látkou byl CLR. Po prudkém poklesu distribuce u CLR v roce 2020 opět následoval nárůst. Samotná distribuce pak nejvíce vzrostla mezi roky 2021 a 2022, konkrétně o 1715,8 kg. Avšak, pokud srovnáme hmotností distribuovaného CLR v roce 2016 a 2022, zjistíme že došlo k nárůstu pouze o 146,6 kg. Vývoj koncentrace CLR ve vodě je zobrazen na obr. 3 (tab.5 v příloze).



Obrázek 3

Průměrné koncentrace CLR mezi lety 2016 a 2022

Nejvyšší průměrná koncentrace byla naměřena v roce 2017, což odpovídá vysoké distribuci CLR. Ve skutečnosti ale byly v roce 2020 naměřeny koncentrace i o něco vyšší. Jedna z naměřených hodnot byla natolik vysoká (0,212 ng/l), že byla z důvodu odlehlosti vyřazena. V roce 2020 byla zároveň poprvé za sledované období naměřena i jedna koncentrace pod LOQ (LOQ = 0,01). Velký rozdíl mezi koncentracemi je patrný ze směrodatné odchylky. Vysvětlením vysoké koncentrace v roce, kdy byl výrazný pokles v distribuci lze vysvětlit spotřebou léčivých přípravků nahromaděných z předchozích let. Z dat o distribuci bohužel nelze určit, kolik z léčivých přípravků bylo skutečně v daném roce spotřebováno. Prodleva mezi distribucí a spotřebou by zároveň vysvětlovala, proč i přes nárůst distribuce v roce 2021 byla koncentrace CLR nižší než v předchozích letech. Posledním sledovaným obdobím byl rok 2022, kdy došlo k nárůstu jak distribuce, tak koncentrace. I přes to, že v roce 2020 byly na obou místech monitoringu jednorázově naměřeny výrazně vyšší hodnoty (0,212 ng/l a 0,135 ng/l), stále tyto hodnoty byly nižší než NP-NEK (tab. 1, kap. 2.4.2). Pokud bude i nadále růst distribuce CLR, hrozí další prudké výkyvy, které by mohly v budoucnu znamenat překročení NP-NEK. Navíc u CLR může docházet k jeho kumulaci v životním prostředí, což by mohlo vést k narušení potravního řetězce hned na několika úrovních (Yamagishi et al., 2017; Yan et al., 2019). Rozhodně je na místě do budoucna sledovat koncentrace tohoto farmaka.

Posledním ze sledovaných antibiotik byl ERY, jehož hmotnost distribuce je výrazně nižší, než tomu je u AZI a CLR. Hmotnost jeho distribuce sice během sledovaného období

kolísala, avšak nárůst mezi rokem 2016 a 2022 byl pouze 3,8 kg. Co se týče koncentrace ERY, pouze ojediněle došlo k překročení LOQ (tab. 2).

Tab. 2

Vývoj koncentrace ERY ve vodě mezi lety 2016 a 2022

Rok	ERY průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	LOQ	0	24	0
2017	0.026	0	23	1
2018	0.015	0	23	1
2019	LOQ	0	22	0
2020	LOQ	0	24	0
2021	LOQ	0	24	0
2022	LOQ	0	24	0

LOQ = 0,01 ng/l

5.2 Hormonální přípravky a další hormonálně aktivní látky

Ač je tato práce zaměřena na farmaka a hormony, E1 u nás není sám o sobě distribuován v žádném léčivém přípravku, a proto nelze hodnotit vývoj jeho distribuce. Co naopak bylo možné hodnotit, byl vývoj koncentrací v čase. Jak lze vidět v tab. 3, naměřené koncentrace byly většinu roků, pod LOQ, případně, mimo rok 2017, velmi blízké LOQ. Stanovená hodnota RP-NEK (tab. 1, kap. 2.4.2) je o dva řády vyšší než naměřená koncentrace.

Tab. 3

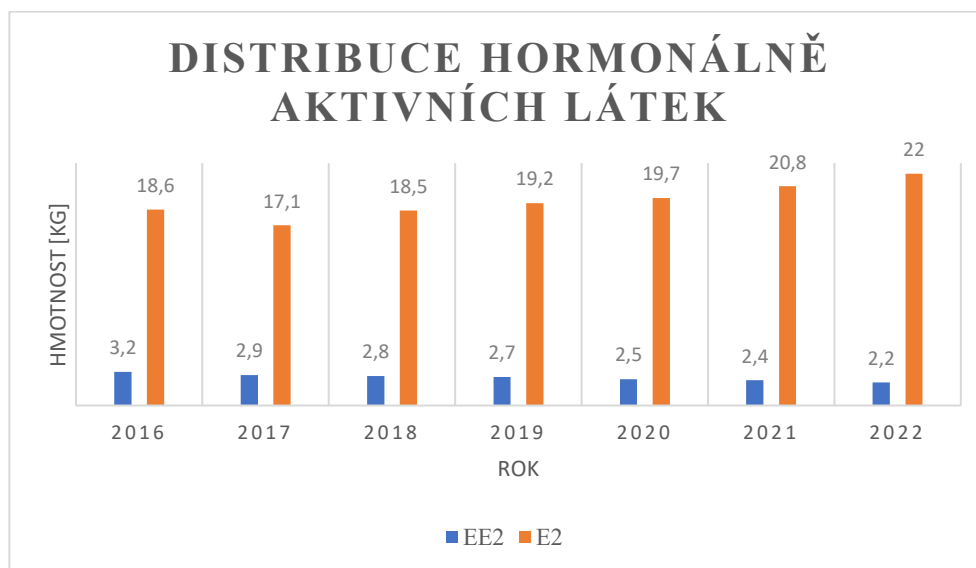
Vývoj koncentrace E1 ve vodě mezi lety 2016 a 2022

Rok	E1 průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	LOQ	0	24	0
2017	0.0021	0	23	1
2018	LOQ	0	24	0
2019	0.0011	0	21	1
2020	0.0013	0.00025	21	3
2021	LOQ	0	24	0
2022	LOQ	0	24	0

LOQ = 0,001 ng/l

Dle získaných dat o distribuci (obr. 4) bylo možné vypočítat, že od roku 2016 do roku 2022 došlo k postupnému poklesu distribuce EE2, kdy samotný rozdíl v distribuci činil 1 kg. To by se mohlo zdát jako zanedbatelné číslo, avšak v kontextu toho, že jedna dávka EE2 v léčivém přípravku se pohybuje mezi 0,015 a 0,035 mg, se jedná o poměrně výrazný pokles. Tento pokles mohl být ovlivněn například vývojem nových léčivých přípravků obsahujících menší dávku EE2. Do roku 2017 se u nás například distribuoval přípravek s obsahem 0,05 mg EE2.

Naopak množství distribuovaného E2 (viz. obr. 4) od roku 2018 rostlo, což by mohlo ukazovat na určitou korelaci mezi jednotlivými údaji o distribuci, jelikož E2 je mateřská sloučenina EE2. Avšak, indikace E2 a EE2 se liší natolik, že je nepravděpodobné, že by se jednalo o kauzalitu a pokles EE2 by byl ovlivněn nárůstem distribuce E2. Samotné výsledky měření pak ukazují, že k největšímu meziročnímu nárůstu došlo v roce 2018, kdy byla distribuce vyšší o 1,4 kg než v předchozím roce. Během monitoringu mezi roky 2016 a 2022 pak došlo k celkovému nárůstu distribuce E2 o 3,4 kg.



Obr. 4

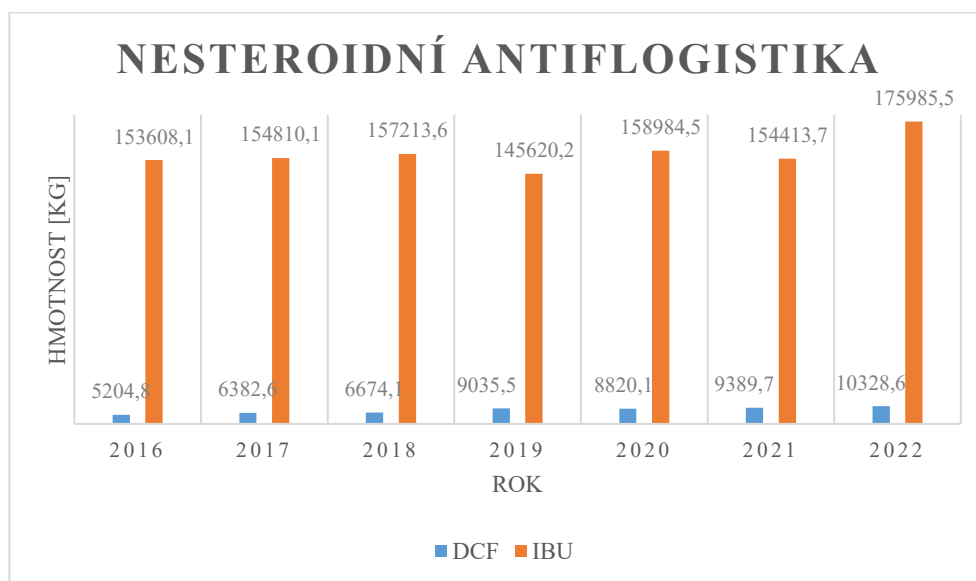
Hmotnosti distribuované hormonální antikoncepce a dalších hormonálně aktivních látek mezi lety 2016 a 2022

Data analýz všech hormonálně aktivních sloučenin vykazovala podobné výsledky, kdy naprostá většina byla pod LOQ (tab. 3; tab. 6 a 7 v příloze). Uvádí se, že toxikologicky významné mohou být koncentrace od 1 ng/l, nicméně data analýz jsou všechna hluboko pod touto úrovní (Křesinová et al., 2009). Přes tato optimistická data, estrogení endokrinní disruptory představují závažné mikropolutanty a jejich monitoring je nezbytný (Černá et al., 2022).

5.3 Nesteroidní antiflogistika

Během sledovaného období došlo k nárůstu hmotností distribuovaného IBU i DCF (obr. 5; tab. 8 a 9 v příloze). Podíl na takto vysoké distribuci může mít skutečnost, že obě tato farmaka působí proti bolesti, zánětu i horečce.

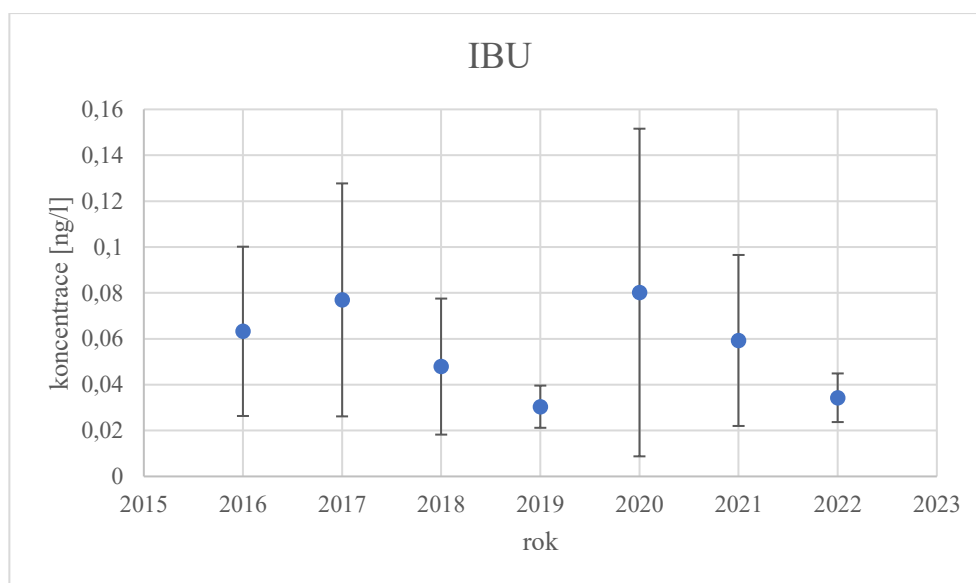
Léčivé přípravky s obsahem IBU jsou zároveň volně prodejné, a tedy i běžně dostupné. Na druhou stranu, o to více se může časově lišit množství distribuovaného a spotřebovaného IBU. Při pohledu na vývoj distribuce a koncentrace (obr. 6) si lze všimnout, že až na roky 2018 a 2022 distribuce a trend koncentrace ve vodě korespondují. V obou případech byl pozorován nárůst distribuce, ale stagnace, nebo mírný pokles detekovaných koncentrací. Příčinou může být nákup IBU do zásoby, který nakonec není spotřebován. Na druhou stranu, nárůst distribuce mezi lety 2016 a 2022 činil 22377,4 kg, zatímco koncentrace poklesla natolik, že 22 hodnot (tab. 9) bylo pod LOQ (LOQ = 0,02 ng/l).



Obr. 5

Hmotnosti distribuovaných antiflogistik mezi lety 2016 a 2022

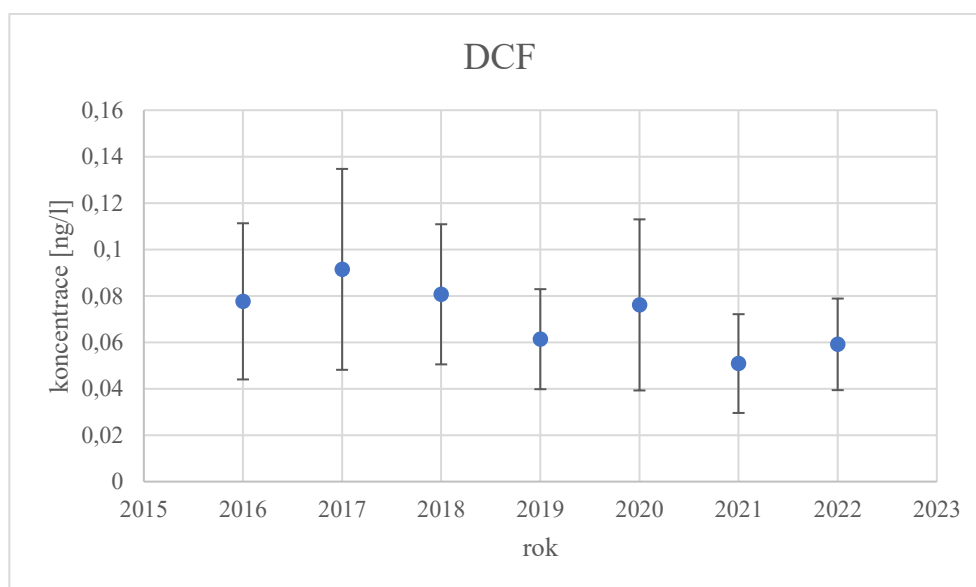
Druhým extrémem v průměrné koncentraci IBU byl rok 2020, kdy nejen, že byla nejvyšší průměrná koncentrace, ale i byla naměřena jedna hodnota odlehlá, takže musela být vyřazena. Jednalo se o koncentraci 0,368 ng/l, což je stále nižší než hodnota RP-NEK (tab. 1, kap. 2.4.2). S hodnotou NPK-NEK, ač by byla v tomto případě relevantní, bohužel tuto hodnotu srovnat nelze, protože NPK-NEK není v návrhu RSV uvedena. V posledních letech je stále více hodnot koncentrace IBU pod LOQ (0,02 ng/l) (tab. 8 v příloze), nicméně vysvětlení pro tento jev není zřejmé.



Obr. 6
Průměrné koncentrace IBU mezi lety 2016 a 2022

Distribuce DCF během sledovaného období, alespoň v porovnání s distribucí IBU, je výrazně nižší, avšak i zde, přes veškeré kolísání, došlo ke zvýšení distribuce o 5123,8 kg. To je téměř tolik, kolik DCF bylo distribuováno v roce 2016 (obr. 5). Jeho koncentrace ve vodě v roce 2022 sice oproti předchozímu roku vzrostla, ale i přesto byla jeho koncentrace nižší než v roce 2016. Stejně tak je patrný nárůst distribuce v letech 2018 a 2018, a přesto jsou koncentrace ve vodách obdobné. Zajímavým aspektem, který dokresluje rozdílnost těchto látek, je fakt, že ačkoliv IBU byl spotřebováván v téměř 17× vyšším množství, detekované koncentrace jsou v případě DCF mírně vyšší (obr. 7), a to i přesto, že v případě DCF byl pozorován určitý sezónní vývoj v průběhu roku (data neuvedena). Výraznější výskyt DCF lze vysvětlit nižší tendencí DCF k biotransformacím, a tedy jeho vyšší perzistencí ve vodě

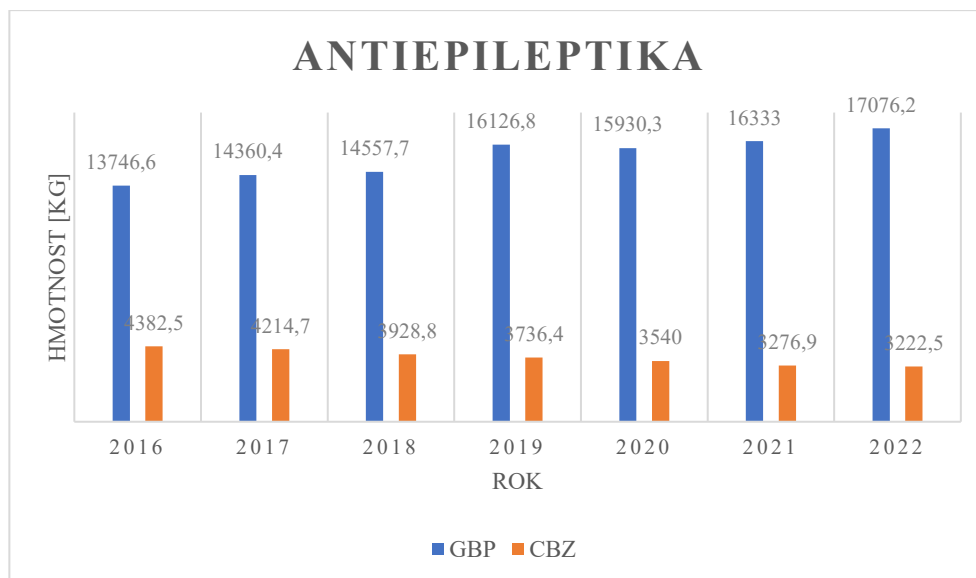
(Kruglova et al.,2014). Dalším aspektem popisujícím obě látky je fakt, že přes podstatně zvýšené spotřeby nedochází k nárůstu koncentrací ve vodách. To by mohlo souviset se základní a často opomíjenou vlastností mikropolutantů, kdy jejich osud je významně ovlivněn tzv. koncentračním degradačním prahem. Z tohoto konceptu vyplývá, že při zvýšené koncentraci látky dochází paradoxně k její rychlejší biodegradaci (Wang et al., 2022).



Obr. 7
Průměrné koncentrace DCF mezi lety 2016 a 2022

5.4 Antiepileptika

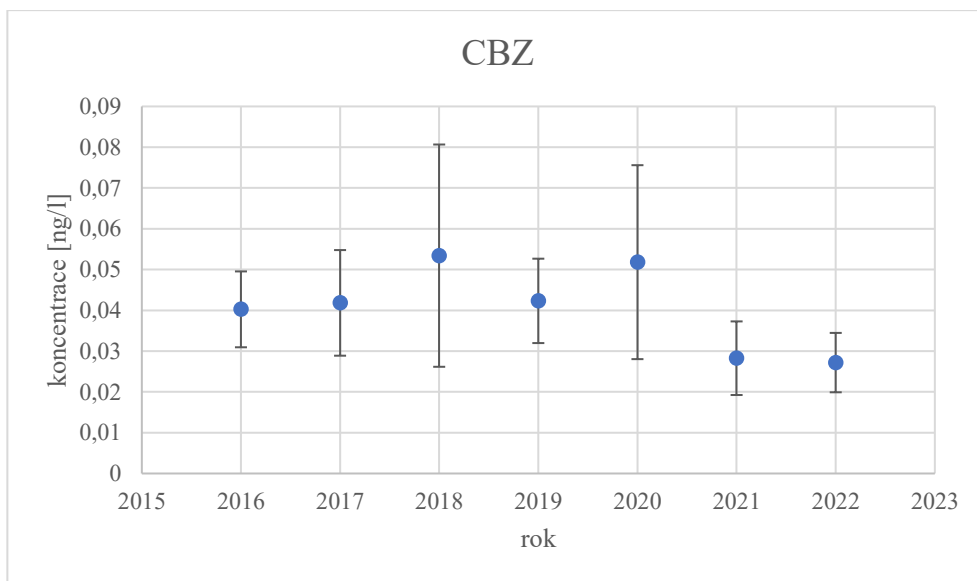
V případě antiepileptik GBP a CBZ (obr. 8; tab. 10 a 11 v příloze) je situace obdobně kontroverzní a ve všech případech byly látky detekovány nad LOQ (LOQ = 0,01 ng/l) (Herrmann et al., 2015). Spotřeba CBZ klesá v průběhu let (o 20 % již mezi roky 2016 a 2020) a úroveň koncentrací zůstává obdobná, nebo se mírně snižuje (obr. 9). Oproti tomu spotřeba GBP kontinuálně roste, ale detekce GBP tomuto trendu neodpovídá (obr. 10).



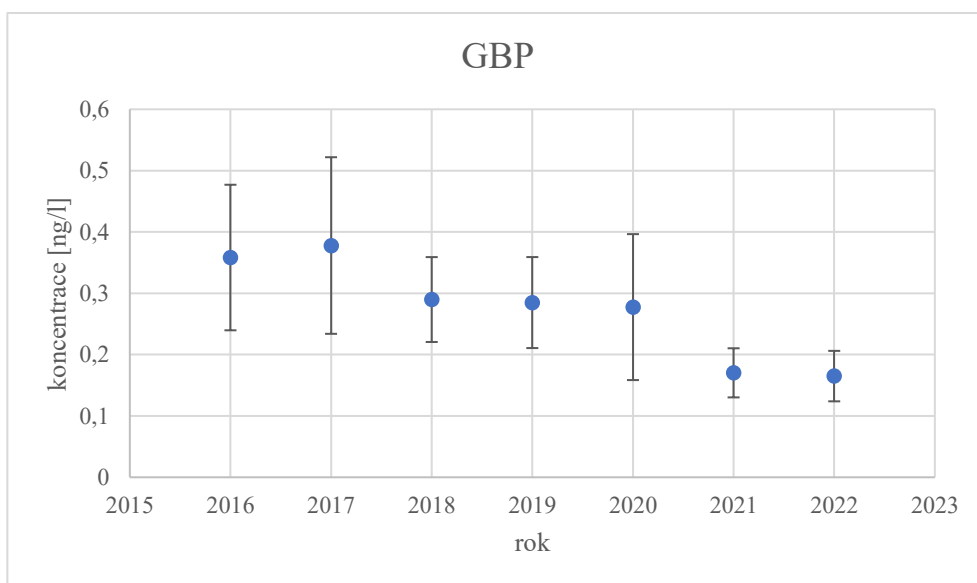
Obr. 8

Hmotnosti distribuovaných antiepileptik mezi lety 2016 a 2022

Nedávné studie ukázaly, že chronická expozice CBZ vede ke změně chování při krmení a snížené životaschopnosti jiker u *D. rerio* (Da Silva Santos et al., 2018) a snižuje reprodukční efektivitu korýšů (Oropesa et al., 2016). Testované koncentrace sice byly řádově vyšší, ale trans-generační chronické dopady této neurotoxické látky nejsou dostatečně prozkoumány. Vzhledem k tomu, že se jedná i o látku, které je obtížněji biodegradovatelná, kdy nejvyšší míra odstranění v čistírnách byla publikována 53 % (Paxéus, 2004), je její zařazení v rámci RSV opodstatněná. Nicméně detekované koncentrace nepřekračují žádný z limitů uvedených v RSV. Biodegradace GBP je studována pouze v několika posledních letech, nicméně dostupná data ukazují, že jeho biodegradabilita je obdobná CBZ (Jiménez-Bambague et al., 2020). Detekované koncentrace GBP jsou až 10× vyšší než v případě CBZ. Tomu neodpovídá spotřeba, která je 5–6× vyšší. Jeho toxicita je mnohem méně studována, nicméně publikovaná data naznačují, že má často obdobné toxické účinky jako CBZ (Li et al., 2018). Tato fakta naznačují, že GBP je přinejmenším horký kandidát na doplnění RSV.



Obr. 9
Průměrné koncentrace CBZ mezi lety 2016 a 2022



Obr. 10
Průměrné koncentrace GBP mezi lety 2016 a 2022

6 Závěr

Tato práce se zabývala možností využití dostupných dat pro zhodnocení návrhu RSV v kontextu ČR z hlediska kontaminace prostředí sledovanými farmaky. Jako vstupní data byly použity výsledky analýz Povodí Vltavy, jakožto modelového území, které zastupuje podstatnou část území ČR; dále byly využity informace o distribuci léčiv. Pro popis maximálního zatížení, který ukazuje nejhorší možný scénář na základě průměru koncentrací nad LOQ a bez odlehlých hodnot, byly použity výsledky z posledních odběrových míst, která představují výpusť povodí před soutokem s Labem. Z tohoto hlediska se jedná o modelovou situaci. Výsledky analýzy distribucí ukázaly, že trendy často nejsou totožné; částečně lze vysvětlit rozdílnou dynamiku tím, že distribuce může proběhnout v určitém čase významně dříve než samotná spotřeba. Data byla rovněž ovlivněna pandemickou situací, což je dobře patrné na spotřebách antibiotik. Výsledky ukázaly, že v řadě polutantů, zejména v případě estrogenů, je situace dobrá, neboť tyto látky nebyl téměř detekovány nad LOQ v daném období. V žádném případě nebyly látky detekovány nad limitem RP-NEK a NP-NEK navrhované směrnice. Z výsledků spotřeb lze v případech nesteroidních antiflogistik a antiepileptik dobře porovnat perzistentost jejich zástupců, kdy DCF a GBP jsou detekovány ve výrazně vyšších koncentracích, než je jejich úměrně distribuované množství. RSV je tvořena v kontextu celé EU, nicméně z hlediska ČR, je minimálně látka GBP vhodným návrhem na doplnění regulovaného seznamu.

7 Bibliografie

Aguirre-Martínez, G. V., DelValls, A. T., & Laura Martín-Díaz, M. (2015). Yes, caffeine, ibuprofen, carbamazepine, novobiocin and tamoxifen have an effect on *Corbicula fluminea* (Müller, 1774). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *120*, 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.05.036>

Almomani, F. A., Shawaqfah, M., Bhosale, R. R., & Kumar, A. (2016). Removal of emerging pharmaceuticals from wastewater by ozone-based advanced oxidation processes. *Environmental Progress & Sustainable Energy*, *35*(4), 982–995. <https://doi.org/10.1002/ep.12306>

Aris, A. Z., Shamsuddin, A. S., & Praveena, S. (2014). Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: A review. *Environment International*, *69*, 104–119.

Barreiros, L., Queiroz, J. F., Magalhães, L. M., Silva, A. M. T., & Segundo, M. A. (2016). Analysis of 17- β -estradiol and 17- α -ethynylestradiol in biological and environmental matrices—A review. *Microchemical Journal*, *126*, 243–262. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2015.12.003>

Bouly, L., Courant, F., Bonnafé, E., Carayon, J.-L., Malgouyres, J.-M., Vignet, C., Gomez, E., Gélet, F., & Fenet, H. (2022). Long-term exposure to environmental diclofenac concentrations impairs growth and induces molecular changes in *Lymnaea stagnalis* freshwater snails. *Chemosphere*, *291*, 133065. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133065>

Cakmak, G., Togan, I., & Severcan, F. (2006). 17 β -Estradiol induced compositional, structural and functional changes in rainbow trout liver, revealed by FT-IR spectroscopy: A comparative study with nonylphenol. *Aquatic Toxicology*, *77*(1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.10.015>

Carvalho, R., Ceriani, L., Ippolito, A., & Lettieri, T. (2015). *Development of the first Watch List under the Environmental Quality Standards Directive*. Publications Office of the European Union. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC95018>

Černá, T., Ezechiáš, M., Semerád, J., Grasserová, A., & Cajthaml, T. (2022). Evaluation of estrogenic and antiestrogenic activity in sludge and explanation of individual compound contributions. *Journal of Hazardous Materials*, *423*, 127108. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127108>

Chen, Z., Wang, Y., & Wen, Q. (2018). Effects of chlortetracycline on the fate of multi-antibiotic resistance genes and the microbial community during swine manure composting. *Environmental Pollution*, *237*, 977–987. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.009>

Choi, S., Yoom, H., Son, H., Seo, C., Kim, K., Lee, Y., & Kim, Y. M. (2022). Removal efficiency of organic micropollutants in successive wastewater treatment steps in a full-scale wastewater treatment plant: Bench-scale application of tertiary treatment processes to improve removal of organic micropollutants persisting after secondary treatment. *Chemosphere*, *288*, 132629. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132629>

Colman, J. R., Baldwin, D., Johnson, L. L., & Scholz, N. L. (2009). Effects of the synthetic estrogen, 17 α -ethynylestradiol, on aggression and courtship behavior in male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, *91*(4), 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2008.12.001>

Da Silva Santos, N., Oliveira, R., Lisboa, C. A., Mona E Pinto, J., Sousa-Moura, D., Camargo, N. S., Perillo, V., Oliveira, M., Grisolia, C. K., & Domingues, I. (2018). Chronic effects of carbamazepine on zebrafish: Behavioral, reproductive and biochemical endpoints. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *164*, 297–304. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.08.015>

- Dammann, A. A., Shappell, N. W., Bartell, S. E., & Schoenfuss, H. L. (2011). Comparing biological effects and potencies of estrone and 17 β -estradiol in mature fathead minnows, *Pimephales promelas*. *Aquatic Toxicology*, 105(3), 559–568. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2011.08.011>
- Davey, C. J. E., Kraak, M. H. S., Praetorius, A., Ter Laak, T. L., & Van Wezel, A. P. (2022). Occurrence, hazard, and risk of psychopharmaceuticals and illicit drugs in European surface waters. *Water Research*, 222, 118878. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118878>
- Deng, J., Shao, Y., Gao, N., Deng, Y., Zhou, S., & Hu, X. (2013). Thermally activated persulfate (TAP) oxidation of antiepileptic drug carbamazepine in water. *Chemical Engineering Journal*, 228, 765–771. <https://doi.org/10.1016/j.ccej.2013.05.044>
- Dostálek, M. (2006). *Farmakokinetika* (1. vyd.). Grada. <https://go.exlibris.link/2Qkb25Fw>
- Dubey, M., Vellanki, B. P., & Kazmi, A. A. (2023). Fate of emerging contaminants in a sequencing batch reactor and potential of biological activated carbon as tertiary treatment for the removal of persisting contaminants. *Journal of Environmental Management*, 338, 117802. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2023.117802>
- Ferandin Honorio, J., Veit, M. T., Suzaki, P. Y. R., Coldebella, P. F., Sloboda Rigobello, E., & Tavares, C. R. G. (2020). Adsorption of natural hormones estrone, 17 β -estradiol, and estriol by rice husk: Monocomponent and multicomponent kinetics and equilibrium. *Environmental Technology*, 41(9), 1075–1092. <https://doi.org/10.1080/09593330.2018.1521472>
- Hampl, F., Rádl, S., & Paleček, J. (2015). *Farmakochemie* (3. vyd.). VŠCHT.
- Hashem, A., Aniagor, C. O., Afifi, M. A.-F., Abou-Okeil, A., & Samaha, S. H. (2021). Synthesis of super-absorbent poly(AN)-g-starch composite hydrogel and its modelling for aqueous sorption of cadmium ions. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 38(10), 2157–2170. <https://doi.org/10.1007/s11814-021-0856-7>
- He, Y., Langenhoff, A. A. M., Comans, R. N. J., Sutton, N. B., & Rijnaarts, H. H. M. (2018). Effects of dissolved organic matter and nitrification on biodegradation of pharmaceuticals in aerobic enrichment cultures. *Science of The Total Environment*, 630, 1335–1342. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.02.180>
- He, Y., Li, X., Jia, D., Zhang, W., Zhang, T., Yu, Y., Xu, Y., & Zhang, Y. (2019). A transcriptomics-based analysis of the toxicity mechanisms of gabapentin to zebrafish embryos at realistic environmental concentrations. *Environmental Pollution*, 251, 746–755. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.063>
- Hrušková, H. (2009). Hormonální antikoncepce–novinky, přínosy, rizika, nové preparáty. *Interní medicína pro praxi*, 11(12), 569–572.
- Huang, B., Tang, J., He, H., Gu, L., & Pan, X. (2019). Ecotoxicological effects and removal of 17 β -estradiol in chlorella algae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 174, 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.129>
- Huang, B., Tang, J., He, H., Gu, L., & Pan, X. (2019). Ecotoxicological effects and removal of 17 β -estradiol in chlorella algae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 174, 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.129>
- Huber, M. M., Ternes, T. A., & von Gunten, U. (2004). Removal of Estrogenic Activity and Formation of Oxidation Products during Ozonation of 17 α -Ethinylestradiol. *Environmental Science &*

Technology, 38(19), 5177–5186. <https://doi.org/10.1021/es035205x>Thokchom, B., Kim, K., Park, J., & Khim, J. (2015).

Implementace Rámcové směrnice o vodách—Aktivity VÚV TGM, v.v.i. Pro podporu výkonu státní správy. (2022). Získáno 7. srpen 2023, z <https://heis.vuv.cz/data/webmap/datovesady/projekty/ramcovasmernicevoda/default.asp?>

Infekce v ČR - ISIN (dříve EPIDAT). (2023). SZÚ | *Oficiální web Státního zdravotního ústavu v Praze*. Získáno 12. srpen 2023, z <https://szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr/>

Jena, M., Mishra, A., & Maiti, R. (2019). Environmental pharmacology: Source, impact and solution. *Reviews on Environmental Health*, 34(1), 69–79. <https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0049>

Jesus, J., Nunes da Silva, R., & Pintor, A. (2023). Advances in Cork Use in Adsorption Applications: An Overview of the Last Decade of Research. *Separations*, 10(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/separations10070390>

Jia, Y., Yin, L., Khanal, S. K., Zhang, H., Oberoi, A. S., & Lu, H. (2020). Biotransformation of ibuprofen in biological sludge systems: Investigation of performance and mechanisms. *Water research*, 170, 115303.

Jiménez-Bambague, E. M., Madera-Parra, C. A., Ortiz-Escobar, A. C., Morales-Acosta, P. A., Peña-Salamanca, E. J., & Machuca-Martínez, F. (2020). High-rate algal pond for removal of pharmaceutical compounds from urban domestic wastewater under tropical conditions. Case study: Santiago de Cali, Colombia. *Water Science and Technology: A Journal of the International Association on Water Pollution Research*, 82(6), 1031–1043. <https://doi.org/10.2166/wst.2020.362>

Klaic, M., & Jirsa, F. (2022). 17 α -Ethinylestradiol (EE2): Concentrations in the environment and methods for wastewater treatment – an update. *RSC Advances*, 12(20), 12794–12805. <https://doi.org/10.1039/D2RA00915C>

Křesinová, Z., Svobodová, K., & Cajthaml, T. (2009). Microbial Degradation of Endocrine Disruptors. *Chemické Listy*, 103(3), Article 3. <http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/1558>

Kruglova, A., Ahlgren, P., Korhonen, N., Rantanen, P., Mikola, A., & Vahala, R. (2014). Biodegradation of ibuprofen, diclofenac and carbamazepine in nitrifying activated sludge under 12 °C temperature conditions. *The Science of the Total Environment*, 499, 394–401. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.08.069>

Kuba, R. (2010). Antiepileptika a jejich klinické použití v epileptologii. *Farmacie pro Praxi*, 6(2), 62–66.

Kümmerer, K. (2008). Strategies for reducing the input of pharmaceuticals into the environment. In *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks* (s. 411–418). Springer.

Kümpel, P., Holub, M., Roháčová, H., & Plíšek, S. (2020). Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s prokázanou infekcí COVID-19. *Společnost infekčního lékařství ČLS JEP [on-line]*.

Li, J., Liu, K., Li, W., Zhang, M., Li, P., & Han, J. (2022). Removal mechanisms of erythromycin by microalgae *Chlorella pyrenoidosa* and toxicity assessment during the treatment process. *Science of The Total Environment*, 848, 157777. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157777>

Li, X., Zhou, S., Qian, Y., Xu, Z., Yu, Y., Xu, Y., He, Y., & Zhang, Y. (2018). The assessment of the eco-toxicological effect of gabapentin on early development of zebrafish and its antioxidant system. *RSC Advances*, 8(40), 22777–22784. <https://doi.org/10.1039/C8RA04250K>

Li, Y., Ma, Y., Yang, L., Duan, S., Zhou, F., Chen, J., Liu, Y., & Zhang, B. (2020). Effects of azithromycin on feeding behavior and nutrition accumulation of *Daphnia magna* under the different exposure pathways. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 197, 110573. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110573>

Lin, T., Yu, S., & Chen, W. (2016). Occurrence, removal and risk assessment of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in an advanced drinking water treatment plant (ADWTP) around Taihu Lake in China. *Chemosphere*, 152, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.02.109>

Liu, J., Lu, G., Ding, J., Zhang, Z., & Wang, Y. (2014). Tissue distribution, bioconcentration, metabolism, and effects of erythromycin in crucian carp (*Carassius auratus*). *Science of The Total Environment*, 490, 914–920. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.055>

Liu, T., Aniagor, C. O., Ejimofor, M. I., Menkiti, M. C., Tang, K. H. D., Chin, B. L. F., Chan, Y. H., Yiin, C. L., Cheah, K. W., Ho Chai, Y., Lock, S. S. M., Yap, K. L., Wee, M. X. J., & Yap, P.-S. (2023). Technologies for removing pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from aqueous solutions: Recent advances, performances, challenges and recommendations for improvements. *Journal of Molecular Liquids*, 374, 121144. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.121144>

Liu, W., Chen, Q., He, N., Sun, K., Sun, D., Wu, X., & Duan, S. (2018). Removal and Biodegradation of 17 β -Estradiol and Diethylstilbestrol by the Freshwater Microalgae *Raphidocelis subcapitata*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(3), 452. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030452>

Lonappan, L., Brar, S. K., Das, R. K., Verma, M., & Surampalli, R. Y. (2016). Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. *Environment International*, 96, 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.014>

Malik, S. N., Khan, S. M., Ghosh, P. C., Vaidya, A. N., Kanade, G., & Mudliar, S. N. (2019). Treatment of pharmaceutical industrial wastewater by nano-catalyzed ozonation in a semi-batch reactor for improved biodegradability. *Science of The Total Environment*, 678, 114–122. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.097>

Mallek, M., Chtourou, M., Portillo, M., Monclús, H., Walha, K., Salah, A. ben, & Salvadó, V. (2018). Granulated cork as biosorbent for the removal of phenol derivatives and emerging contaminants. *Journal of Environmental Management*, 223, 576–585. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.06.069>

Mehrdoost, A., Yengejeh, R. J., Mohammadi, M. K., Haghightzadeh, A., & Babaei, A. A. (2022). Adsorption removal and photocatalytic degradation of azithromycin from aqueous solution using PAC/Fe/Ag/Zn nanocomposite. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(22), 33514–33527. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18158-y>

Mehrdoost, A., Yengejeh, R. J., Mohammadi, M. K., Haghightzadeh, A., & Babaei, A. A. (2022). Adsorption removal and photocatalytic degradation of azithromycin from aqueous solution using PAC/Fe/Ag/Zn nanocomposite. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(22), 33514–33527. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18158-y>

Memmert, U., Peither, A., Burri, R., Weber, K., Schmidt, T., Sumpter, J. P., & Hartmann, A. (2013). Diclofenac: New data on chronic toxicity and bioconcentration in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32(2), 442–452. <https://doi.org/10.1002/etc.2085>

Ménová, P., Hampl, F., & Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. (2022). *Základy farmakochemie* (Vydání: první). Vysoká škola chemicko-technologická v Praze.

Merrington, G., Peters, A., Wilson, I., Gardner, M., Ryan, J., & Adams, W. (2021). Using Water Framework Directive Watch List Data Sets to Estimate Europe-wide Chemical Exposures and Potential Aquatic Risks: Representativity and Uncertainty? *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(9), 2386–2393. <https://doi.org/10.1002/etc.5123>

National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 5991, Ethinyl estradiol. Získáno 8. srpna 2023, z <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethinyl-estradiol>.

Návrh SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY, kterou se mění směrnice 2000/60/ES, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky, směrnice 2006/118/ES o ochraně podzemních vod před znečištěním a zhoršováním stavu a směrnice 2008/105/ES o normách environmentální kvality v oblasti vodní politiky, (2022). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX:52022PC0540>

Nežádal, T. (2017). Nesteroidní antirevmatika v léčbě akutní bolesti z pohledu neurologa. *Medicína pro praxi*, 14(3), 142–146.

Nguyen, P. Y., Carvalho, G., Reis, M. A. M., & Oehmen, A. (2021). A review of the biotransformations of priority pharmaceuticals in biological wastewater treatment processes. *Water Research*, 188, 116446. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116446>

Oetken, M., Nentwig, G., Löffler, D., Ternes, T., & Oehlmann, J. (2005). Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Invertebrates. Part I. The Antiepileptic Drug Carbamazepine. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 49(3), 353–361. <https://doi.org/10.1007/s00244-004-0211-0>

Ofoegbu, P. U., Lourenço, J., Mendo, S., Soares, A. M. V. M., & Pestana, J. L. T. (2019). Effects of low concentrations of psychiatric drugs (carbamazepine and fluoxetine) on the freshwater planarian, *Schmidtea mediterranea*. *Chemosphere*, 217, 542–549. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.198>

Oropesa, A. L., Floro, A. M., & Palma, P. (2016). Assessment of the effects of the carbamazepine on the endogenous endocrine system of *Daphnia magna*. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(17), 17311–17321. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6907-7>

Orozco-Hernández, L., Gutiérrez-Gómez, A. A., SanJuan-Reyes, N., Islas-Flores, H., García-Medina, S., Galar-Martínez, M., Dublán-García, O., Natividad, R., & Gómez-Oliván, L. M. (2018). 17 β -Estradiol induces cyto-genotoxicity on blood cells of common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere*, 191, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.030>

Ou, H., Chen, Q., Pan, J., Zhang, Y., Huang, Y., & Qi, X. (2015). Selective removal of erythromycin by magnetic imprinted polymers synthesized from chitosan-stabilized Pickering emulsion. *Journal of Hazardous Materials*, 289, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.02.030>

Paxéus, N. (2004). Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater

treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Science and Technology: A Journal of the International Association on Water Pollution Research*, 50(5), 253–260.

Pirete, L. de M., Camargo, F. P., Dornelles, H. S., Granatto, C. F., Sakamoto, I. K., Grosseli, G. M., Fadini, P. S., Silva, E. L., & Varesche, M. B. A. (2022). Biodegradation of diclofenac and ibuprofen in Fluidized Bed Reactor applied to sanitary sewage treatment in acidogenic and denitrifying conditions. *Journal of Water Process Engineering*, 49, 102964. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2022.102964>

Pocock, T., & Falk, S. (2014). Negative Impact on Growth and Photosynthesis in the Green Alga *Chlamydomonas reinhardtii* in the Presence of the Estrogen 17 α -Ethinylestradiol. *PLOS ONE*, 9(10), e109289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109289>

Qin, Q., Chen, X., & Zhuang, J. (2015). The Fate and Impact of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Agricultural Soils Irrigated With Reclaimed Water. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 45(13), 1379–1408. <https://doi.org/10.1080/10643389.2014.955628>

Quinn, B., Gagné, F., & Blaise, C. (2008). An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of The Total Environment*, 389(2), 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.08.038>

Rainsford, K. D. (2013). *Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects*. Springer Basel AG. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/techlib-ebooks/detail.action?docID=1030332>

Razekenari, A. M., Fereidouni, A. E., Movahedinia, A., & Neyshabouri, E. Z. (2023). Impacts of sublethal concentrations of 17 α -ethinylestradiol (EE2) on growth, reproductive performance, and survival in red cherry shrimp *Neocaridina davidi* (Crustacea, Atyidae) during consecutive spawnings. *Aquatic Toxicology*, 259, 106519. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2023.106519>

Scholz, S., & Gutzeit, H. O. (2000). 17- α -ethinylestradiol affects reproduction, sexual differentiation and aromatase gene expression of the medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology*, 50(4), 363–373. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(00)00090-4)

Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., & Negele, R. D. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*, 68(2), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2004.03.014>

Segura, Y., Martínez, F., Melero, J. A., & Fierro, J. L. G. (2015). Zero valent iron (ZVI) mediated Fenton degradation of industrial wastewater: Treatment performance and characterization of final composites. *Chemical Engineering Journal*, 269, 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.01.102>

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2000/60/ES ze dne 23. Října 2000, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky, (2014). <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/2014-11-20/ces>

Smith, R. V., Havens, J. R., & Walsh, S. L. (2016). Gabapentin misuse, abuse and diversion: A systematic review. *Addiction*, 111(7), 1160–1174. <https://doi.org/10.1111/add.13324>

Sperlich, A., Harder, M., Zietzschmann, F., & Gnirss, R. (2017). Fate of Trace Organic Compounds in Granular Activated Carbon (GAC) Adsorbers for Drinking Water Treatment. *Water*, 9(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/w9070479>

- SÚKL - Přehled léčiv. (2023). SÚKL - Přehled léčiv. Získáno 11. července 2023, z https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
- Švihovec, J., Bultas, J., Anzenbacher, P., Chládek, J., Příborský, J., Slíva, J., & Votava, M. (2018). *Farmakologie*. Grada Publishing.
- Taoufik, N., Boumya, W., Janani, F. Z., Elhalil, A., Mahjoubi, F. Z., & barka, N. (2020). Removal of emerging pharmaceutical pollutants: A systematic mapping study review. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(5), 104251. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104251>
- Tian, Y., Xia, X., Wang, J., Zhu, L., Wang, J., Zhang, F., & Ahmad, Z. (2019). Chronic Toxicological Effects of Carbamazepine on *Daphnia magna* Straus: Effects on Reproduction Traits, Body Length, and Intrinsic Growth. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 103(5), 723–728. <https://doi.org/10.1007/s00128-019-02715-w>
- Tita, B., Fulias, A., Ștefănescu, M., Marian, E., & Tita, D. (2011). Kinetic Study of Decomposition of Ibuprofen under Isothermal Conditions. *REV. CHIM.*, 2.
- Ultrasonically enhanced electrochemical oxidation of ibuprofen. *Ultrasonics Sonochemistry*, 22, 429–436. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.04.019>
- Vernouillet, G., Eullaffroy, P., Lajeunesse, A., Blaise, C., Gagné, F., & Juneau, P. (2010). Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels. *Chemosphere*, 80(9), 1062–1068. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.05.010>
- Vondráčková, D. (2009). Farmakoterapie neuropatické bolesti. *Klin. Farmakol. Farm.*, roč. 23, 181–186.
- Vymazal, J., Březinová, T., & Koželuh, M. (2015). Occurrence and removal of estrogens, progesterone and testosterone in three constructed wetlands treating municipal sewage in the Czech Republic. *Science of The Total Environment*, 536, 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.077>
- Wang, J., Poursat, B. A. J., Feng, J., de Ridder, D., Zhang, C., van der Wal, A., & Sutton, N. B. (2022). Exploring organic micropollutant biodegradation under dynamic substrate loading in rapid sand filters. *Water Research*, 221, 118832. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118832>
- Wang, Q., Liu, W., Li, X., Wang, R., & Zhai, J. (2020). Carbamazepine toxicity and its co-metabolic removal by the cyanobacteria *Spirulina platensis*. *Science of The Total Environment*, 706, 135686. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135686>
- WHOCC - ATC/DDD Index. (2023). Získáno 11. červenec 2023, z https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
- WHOCC - Structure and principles. (2022). Získáno 2. březen 2023, z https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/
- Wojcieszynska, D., Łagoda, K., & Guzik, U. (2023). Diclofenac Biodegradation by Microorganisms and with Immobilised Systems—A Review. *Catalysts*, 13(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/catal13020412>
- Yamagishi, T., Horie, Y., & Tatarazako, N. (2017). Synergism between macrolide antibiotics and the azole fungicide ketoconazole in growth inhibition testing of the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere*, 174, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.071>

Yuan, Q., Sui, M., Qin, C., Zhang, H., Sun, Y., Luo, S., & Zhao, J. (2022). Migration, Transformation and Removal of Macrolide Antibiotics in The Environment: A Review. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(18), 26045–26062. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-18251-2>

Žádost o informace ze dne 7. 1. 2023. (2023, únor 2). *Ministerstvo zdravotnictví*. <https://www.mzcr.cz/zadost-o-informace-ze-dne-7-1-2023-2/>

Zhou, X., Li, Y., Li, H., Yang, Z., & Zuo, C. (2019). Responses in the crucian carp (*Carassius auratus*) exposed to environmentally relevant concentration of 17 α -Ethinylestradiol based on metabolomics. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 183, 109501. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109501>

Zuriaga, E., Lomba, L., German, B., Lanuza, P. M., Aldea, L., Ribate, M. P., García, C. B., & Giner, B. (2019). Ecotoxicity in *Aliivibrio fischeri* of Ibuprofen, Omeprazole and their Mixtures. *Chemistry and Ecology*, 35(2), 102–114. <https://doi.org/10.1080/02757540.2018.1540608>

8 Příloha

Tab. 4

Vývoj koncentrace AZI ve vodě mezi lety 2016 a 2022

Rok	AZI průměr [ng/l]	Směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	0.0167	0.005728	13	11 [□]
2017	0.0334	0.025	8	16
2018	0.0296	0.012308	16	8
2019	0.0123	0.001905	15	7
2020	0.0263	0.017504	15	9
2021	0.0182	0.00217	21	3
2022	0.0138	0.001076	20	4

[□] jedna hodnota vyřazena z důvodu odlehlosti

LOQ = 0,01 ng/l

Tab. 5

Vývoj koncentrace CLR ve vodě mezi lety 2016 a 2022

Rok	CLR průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	0.0355	0.016429	0	24
2017	0.041333	0.021944	0	24
2018	0.039354	0.013806	0	24
2019	0.037236	0.018045	0	22
2020	0.0352	0.03318	1	23 [□]
2021	0.020856	0.009267	6	18
2022	0.025177	0.013724	2	22

[□] jedna hodnota vyřazena z důvodu odlehlosti

LOQ = 0,01 ng/l

Tab. 6*Vývoj koncentrace E2 ve vodě mezi lety 2016 a 2022*

Rok	E2 průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	LOQ	0	24	0
2017	0.0033	0	23	1
2018	LOQ	0	24	0
2019	LOQ	0	22	0
2020	LOQ	0	24	0
2021	LOQ	0	24	0
2022	LOQ	0	24	0

LOQ = 0,001 ng/l

Tab. 7*Vývoj koncentrace EE2 ve vodě mezi lety 2016 a 2022*

Rok	EE2 průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	0.002	0	23	1
2017	LOQ	0	24	0
2018	LOQ	0	24	0
2019	LOQ	0	22	0
2020	LOQ	0	24	0
2021	LOQ	0	24	0
2022	LOQ	0	24	0

LOQ = 0,002 ng/l

Tab. 8*Vývoj koncentrace IBU ve vodě mezi lety 2016 a 2022*

Rok	IBU průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	0.06325	0.036917	4	20
2017	0.076957	0.050775	1	23
2018	0.047888	0.02965	8	16
2019	0.0304	0.009202	15	7
2020	0.08017	0.071416	13	11 [□]
2021	0.059278	0.037273	15	9
2022	0.0343	0.0106	22	2

□ jedna hodnota vyřazena z důvodu odlehlosti

LOQ = 0,02 ng/l

Tab. 9*Vývoj koncentrace DCF ve vodě mezi lety 2016 a 2022*

Rok	DCF průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	0.077652	0.033634	1	23
2017	0.091435	0.043274	1	23
2018	0.080691	0.030182	1	23
2019	0.061355	0.021542	0	22
2020	0.076121	0.036851	0	24
2021	0.050854	0.02127	0	24
2022	0.059136	0.019726	2	22

LOQ = 0,02 ng/l

Tab. 10*Vývoj koncentrace GBP ve vodě mezi lety 2016 a 2022*

Rok	GBP průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	0.358333	0.118662	0	24
2017	0.377917	0.14399	0	24
2018	0.289833	0.069218	0	24
2019	0.284909	0.074182	0	22
2020	0.2775	0.118978	0	24
2021	0.170333	0.040047	0	24
2022	0.165	0.041159	0	24

LOQ = 0,01 ng/l

Tab. 11*Vývoj koncentrace CBZ ve vodě mezi lety 2016 a 2022*

Rok	CBZ průměr [ng/l]	směrodatná odchylka	Počet c < LOQ	Počet c > LOQ
2016	0.04025	0.009302	0	24
2017	0.041833	0.012951	0	24
2018	0.053417	0.02725	0	24
2019	0.042323	0.010343	0	22
2020	0.051817	0.023776	0	24
2021	0.028267	0.009026	0	24
2022	0.027188	0.00728	0	24

LOQ = 0,01 ng/l