

Bakalářská práce

Univerzita Karlova v Praze – Přírodovědecká fakulta
Ústav pro životní prostředí
Ekologie a ochrana prostředí, Ochrana životního prostředí

Sledování vybraných léčiv v povrchových vodách Monitoring of selected drugs in surface water



Vypracovala: Jana Langová
Školitel: Ing. Libuše Benešová, CSc.

Odevzdáno: srpen 2010

Ráda bych na tomto místě poděkovala paní Ing. Libuši Benešové, CSc. za vstřícnost, ochotu a odbornou pomoc při vytváření této bakalářské práce.

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele Ing. Libuše Benešové, a že jsem všechny použité prameny řádně citovala.

Předložená tištěná verze BP je totožná s elektronickou verzí vloženou do SIS.

Svoluji k zapůjčení této práce pro studijní účely a souhlasím s tím, aby byla řádně vedena v evidenci knihoven a vypůjčovatelů.

V Praze dne 16. srpna 2010

.....

Souhrn

Tato literární rešerše se zaměřuje na výskyt a koncentrace léčiv ve vybraných povrchových vodách, především řekách. Výběr sledovaných léčiv byl proveden na základě čtyř hlavních kritérií: spotřeby léčiv v České republice - nesteroidní protizánětlivé léky, rezistence v prostředí - antiepileptikum karbamazepin, možného negativního vlivu na organismy - látky s endokrinní aktivitou a podle publikovaných nálezů. Z dostupné literatury je zřejmé, že účinné látky léčiv se dostávají nejen do vod povrchových, ale i vod pitných a proto by rizika spojená s výskytem léčiv ve vodách neměla být přehlížena.

Klíčová slova: PPCPs, léky, povrchové vody, NSAIDs, karbamazepin, estrogeny

Abstract

This literature review based on recent works, deals with surface water above all river water, focusing on occurrence and detected concentration of pharmaceuticals. Targeted substances were selected according to four moulds: consumption in the Czech Republic - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, resistance in the environment – antiepileptic carbamazepin, possible environmental risks – estrogens and according to published findings of these drugs. The occurrence of pharmaceuticals was not only note in the surface water but in the drinking water too. Through this review, it appears that the pharmaceutical risk must be considered.

Key words: PPCPs, pharmaceuticals, surface water, NSAIDs, carbamazepin, estrogens

Obsah

1.	Úvod.....	5
2.	Historie.....	6
3.	PPCPs (<i>Pharmaceuticals and Personal Care Products</i>).....	6
4.	Léčiva.....	7
5.	Distribuce léčiv prostředím.....	8
5.1.	Zdroje.....	8
5.2.	Čistírny odpadních vod.....	9
5.3.	Povrchové vody.....	10
5.4.	Podzemní vody.....	11
5.5.	Půda a sedimenty.....	11
6.	Spotřeba léčiv.....	11
7.	Monitoring.....	12
7.1.	Výběr látek.....	13
8.	NSAIDs – nesteroidní protizánětlivé léky.....	14
8.1.	Případové studie.....	15
8.1.1.	Studie evropských řek.....	15
8.1.2.	Szomes -Rumunsko.....	15
8.1.3.	Studie vybraných řek ve Velké Británii.....	15
8.1.4.	Tyne - Anglie.....	16
8.1.5.	Labe.....	16
8.1.6.	Spojené státy americké.....	17
8.2.	Toxicita NSAIDs.....	18
8.3.	Shrnutí NSAIDs.....	18
9.	Antiepileptika.....	19
9.1.	Karbamazepin.....	19
9.1.1.	Výskyt karbamazepinu v Evropě.....	20
9.1.2.	Výskyt karbamazepinu ve Spojených státech amerických.....	21
9.1.3.	Toxicita karbamazepinu.....	21
9.1.4.	Shrnutí.....	22
10.	Látky s estrogení aktivitou.....	22
10.1.	Výskyt estrogenů v povrchových vodách.....	23
10.1.1.	U.S. Geological Survey.....	23
10.1.2.	Evropa.....	24
10.1.3.	Praha.....	24
10.2.	Toxicita estrogenů.....	25
10.3.	Shrnutí.....	25
11.	Závěr.....	26
12.	Seznam použité literatury.....	27
12.1.	Články a knihy.....	27
12.2.	Internetové zdroje.....	31

1. Úvod

V současnosti je zcela nepřipustné uvést na trh nové přípravky, aniž by byl posouzen jejich vliv na člověka a životní prostředí. Avšak pro léky existuje výjimka, jejich spotřeba nemůže být upravena pomocí právních předpisů pouze z důvodu špatného vlivu na životní prostředí. Humánní léčivé přípravky jsou skupinou látek speciálně vytvořených pro léčbu nejrůznějších onemocnění nebo regulujících biochemické procesy v našich tělech. Mají vysoce specifické účinky, a tak se zpravidla nedají nahradit žádným jiným přípravkem, který by byl méně škodlivý pro životní prostředí a zároveň plnil funkci, pro kterou byl určen. V dnešní době jsou lidé v rozvinutých zemích zcela závislí na užívání léčivých syntetických látek. Tyto látky se běžně dostávají do životního prostředí a ovlivňují tak celý ekosystém.

Představíme-li si potravní řetězec a koloběhy látek v přírodě, snadno zjistíme, že nebezpečné účinky vyloučených léčiv se netýkají jen vodních živočichů (např.: ryby, které se už ve třetí generaci nejsou schopné rozmnožovat), ale i člověka samotného.

Účinné látky farmak, jejich metabolity a degradační produkty se dostávají do vodních ekosystémů jen v malých dávkách ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ nebo $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$), a proto je jejich akutní účinek zaznamenán jen v ojedinělých případech. Avšak chronické účinky se zdají být daleko nebezpečnější a v mnoha případech byly zaznamenány nejen na vodních živočiších. Existují totiž studie prokazující přítomnost farmak nebo jejich metabolitů i v pitné vodě, což dokazuje, že ani samotný člověk nemusí být ušetřen přímého vlivu těchto látek.

V České republice zatím neexistují žádná systematická data o obsahu léčiv, ať už v povrchových, podpovrchových, či pitných vodách, proto je více než na místě se tímto problémem začít systematicky zabývat.

2. Historie

Spolu s růstem světové populace vzrostla také poptávka po kvalitní pitné vodě. Z těchto důvodů se ve 20. a 21. století dostala ochrana vody a vodních zdrojů do popředí zájmů ekologických aktivit (Fuksa a kol., 2010).

Koncem 20. století vedl neutěšitelný stav vodních toků k systematické výstavbě čistíren odpadních vod. Tím se znečištění, především řek, podařilo zdárně zredukovat. Avšak snížením klasických ukazatelů znečištění - biochemická spotřeba kyslíku (BSK_5), chemická spotřeba kyslíku (CHSK) a nerozpuštěné látky (NL) - vedlo pouze k relativnímu snížení znečištění. Rozvoj vědy, průmyslu a techniky umožnil vývoj nových technologií a vznik chemických látek, které se v minulosti běžně v přírodě nenacházely. Mezi tyto látky se řadí specifické polutanty charakterizované zejména tzv. PPCPs (*Pharmaceuticals and Personal Care Products*). (Fuksa a Svoboda, 2007)

3. PPCPs (*Pharmaceuticals and Personal Care Products*)

Termín „farmaka a produkty osobní péče“ (*Pharmaceuticals and Personal Care Products* - PPCPs) zavedli jako první v roce 1999 dva američtí vědci Christian G. Daughton a Thomas A. Ternes. Tento pojem zahrnuje velice různorodé chemické látky, které mají společné pouze to, že jsou použity člověkem, následně se dostanou do odpadních vod z domácností. Cesty vstupu jsou různorodé. Mohou být vyloučeny močí, stolicí, vodou z koupelny, pračkami prádla, myčkami nádobí, případně je lidé spláchnou nevyužité do záchodu.

Většina PPCPs jsou syntetické chemikálie, které se v přírodě nenacházejí, a tak jejich degradace v průběhu vodního cyklu (počítaje v to čistírny odpadních vod) není ani zdaleka zaručena. Navíc jsou tyto látky často biologicky aktivní. (Fuksa a kol., 2010)

PPCPs zahrnují tři velké skupiny látek včetně jejich metabolitů a transformačních produktů (Daughton a Ternes, 1999):

- Produkty osobní péče – do této skupiny se zařazují hlavně detergenty, látky přidávané do kosmetických přípravků, krémy, šampony, mýdla apod.
- Potravinářské doplňky – barviva, konzervanty, ochucovadla, aromata, emulgátory.
- Léky – humánní a veterinární léčivé přípravky (ať už na předpis nebo volně prodejné), diagnostické látky, drogy.

Do podvědomí se problematika PPCPs v přírodních vodách dostala až v 90. letech 20. století. Díky vědeckotechnické revoluci se rychle začala vyvíjet technika, která umožnila vznik nových látek a jejich následnou výrobu. Skutečnost, že před 30 lety neexistovalo tolik syntetických látek jako dnes, je nepopiratelná, ale zdaleka není jediným důvodem, proč se vědci začali o problém léčiv ve vodách zajímat. Nedochovalo jen k rozvoji techniky, která dokáže v krátké době a relativně jednoduše vyrobit nové látky, ale rovněž techniky umožňující tyto látky ve vodním prostředí rozpoznat s mnohem větší přesností. Vzhledem k tomu, že PPCPs se ve vodních ekosystémech vyskytují v množstvích $\mu\text{g} - \text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$, je rozvoj analytických metod pro určení obsahu látky zcela zásadní. (Mompelat a kol., 2009)

V dalších kapitolách se již nebudeme zabývat celou skupinou látek PPCPs. Věnovat se budeme jen třetí z výše popsaných a to farmak. Ostatní dvě skupiny nejsou předmětem této práce.

4. Léčiva

Léčiva jsou podle zákona o léčivech (č. 378/2007 Sb.) definována takto (citováno):

- 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.

Přírodní léčivé látky byly používány už od nepaměti. K rozvoji farmacie, jak jí známe teď, došlo až na konci druhé světové války, kdy nastala vědeckotechnická revoluce, která trvá dodnes. Humánní i veterinární léčivé přípravky se vyrábějí průmyslově. To vede k jejich rychlejší distribuci a k rozsáhlému užívání (často i nadužívání) (Kotyza a kol., 2009). Je tudíž samozřejmostí, že se výskyt těchto látek musí projevit i na životním prostředí.

Léky jsou obvykle navrženy tak, aby se zaměřily na specifický problém. Proto některé z nich působí na různé druhy organismů stejně (Daughton a Ternes, 1999). Dnes je však potvrzeno i mnoho nesespecifických účinků (spousta jich však dosud nebyla objevena).

Pro doklad nesespecifických účinků lze uvést změnu estrálního cyklu ryb při působení léků jako falešných signálů (Fuksa a kol., 2010). Jako biomarker se v tomto případě uvádí vitellogenin, což je hormon, který slouží jako hlavní prekurzor vaječného žloutku. Je syntetizován v játrech dospělých samic za přítomnosti estrogenů a poté přepravován do oocytů.

V plazmě je detekovatelný několik měsíců před ovulací (Holoubek a Čadová, 2007). Vitellogenin byl ale nalezen i u nedospělých jedinců, nebo dokonce samců některých ryb. Jako příklad lze uvést lososa obecného (*Salmo salar*). Přítomnost vitellogeninu může způsobit infertilitu, nebo poškození ledvin a jater. (Yadete a kol., 1999, Mortensen a Arukwe, 2007).

V České republice zatím neexistují žádná systematická data o obsahu léčiv ve vodních ekosystémech. Je důležité zmínit fakt, že dostupná data ze zahraničí se nedají jednoduše sumarizovat a použít pro situaci v České republice. Je to způsobeno tím, že obliba jednotlivých léčiv se v čase (zavádění nových léčiv, ukončení výroby již neužívaných farmak) i prostoru (oblíbenost preskripce, legalizace v určitých zemích) rychle mění (Fuksa a kol., 2010). Proto je nutné do budoucna situaci v České republice sledovat.

5. Distribuce léčiv prostředím

Vzhledem k tomu, že distribuce farmak v prostředí kopíruje celý hydrologický cyklus, není překvapením, že se tyto látky nacházejí nejen v povrchové vodě, ale také ve vodě podpovrchové a pitné (Khetan a Collins, 2007). Obr. 1 znázorňuje tok látek a jejich metabolitů prostředím.

5.1. Zdroje

Primárním zdrojem znečištění jsou pacienti, či nemocná zvířata. Účinná látka může být užívána buď perorálně (tablety, kapsle, tobolky), nebo perkutánně (masti, gely, krémy). Pokud je látka užívána vnitřně, pak je v těle částečně nebo zcela metabolizována. Ven z těla vychází především ve formě metabolitů, z malé části i ve formě účinné. Pokud ale látku aplikujeme dermálně, pak se při osobní hygieně z větší části z kůže smyje ve své původní podobě do odpadu. Jen minimální procento je vstřebáno kůží a následně metabolizováno. (Fuksa a kol., 2010)

Neopomenutelným zdrojem léčiv pro vodní ekosystémy je také voda z výroby nelegálních drog. Pro výrobu pervitinu a amfetaminu se používá extrakce pseudoefedrinu z běžně dostupných nesteroidních protizánětlivých látek. Tento zdroj se zdá být českým unikátem. Odhaduje se, že se v České republice do odpadu z ilegálních varen dostane přes 10 t (tun) ibuprofenu a stejné množství paracetamolu v čisté aktivní formě (Svoboda a kol., 2009).

Veterinární léčiva se do prostředí dostávají jako součást hnojiv, které pochází z exkrementů užitkových zvířat. Při deštích se pak hnojivo smývá do povrchových vod nebo se vsaky dostává pod povrch (Kotyza a kol., 2009).

Posledním zdrojem jsou nevyužité léky s proslou trvanlivostí. Lidé je buďto spláchnou do kanalizace nebo je vyhodí do komunálního odpadu. Léčiva pak ze skládek při větších deštích prosáknou do okolních půd a vod. (Mompelat a kol., 2009)

5.2. Čistírny odpadních vod

Většina léků se v lidském organismu transformuje tak, aby mohla být vyloučena močí, nebo exkrety. Proto jsou léčivé látky i jejich metabolity vylučovány do odpadních vod v hydrofilní (ve vodě rozpustné) polární formě (Svoboda a kol., 2009).

Existují dva základní mechanismy odstraňování látek z odpadních vod. Prvním je mikrobiální rozklad na sloučeniny s menší molekulovou hmotností. Konečným stádiem rozkladu je úplná mineralizace na oxid uhličitý (CO_2) a vodu (H_2O). Druhým mechanismem je sorpce na filtrovatelné pevné látky, které jsou pak odstraněny s kalem. (Daughton a Ternes, 1999)

Z publikovaných studií vyplývá, že odstranění látek přímo závisí na zatížení a technologiích čistíren odpadních vod:

- Aktivační procesy jsou závislé na době zdržení a především na stáří kalu (Fuksa a Svoboda, 2007).
- Membránové reaktory byly ve srovnání s aktivací účinnější (Smook a kol., 2008).
- Při přidání práškového aktivního uhlí do procesu čištění odpadních vod bylo zaznamenáno větší odstranění např. antiepileptika karbamazepinu, který je jinak velice rezistentní (Serrano a kol., 2009, podle Váňa a kol., 2010).

Účinnost odstranění mateřské sloučeniny je velice rozdílná pro jednotlivé látky. Kolísá v rozmezí od 7 % pro karbamazepin až do 96 % pro β -blokátor propranolol. Průměrná účinnost odstranění léčiv se pohybuje okolo 60 %. (Ternes, 1998)

Po vypuštění vyčištěné odpadní vody do řek se léčiva dostávají do vod povrchových.

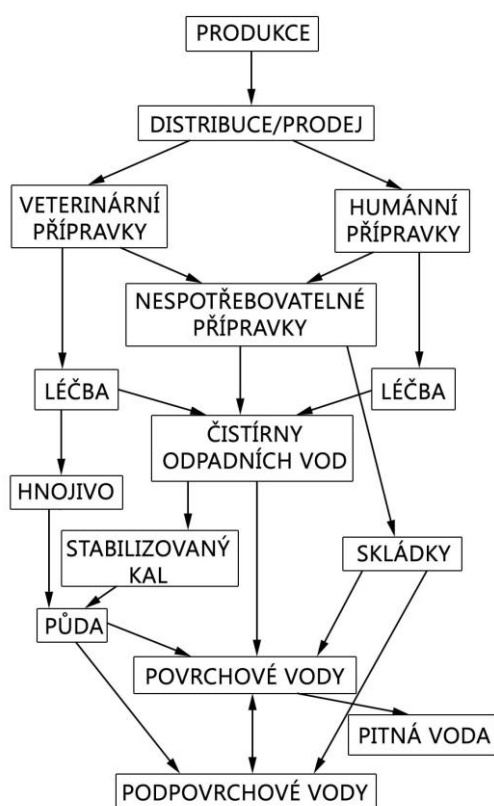
5.3. Povrchové vody

Povrchové vody jsou vůči lidským vlivům nejexponovanější. Mezi nejvíce znečištěné vodní ekosystémy patří především dolní toky řek, kde se vyskytují velké aglomerace, a tudíž spousta výpustí z čistíren odpadních vod.

I při účinnosti čištění 99 % mohou být koncentrace farmak v tocích pro vodní společenstva závažné. Látka se dostává do odtoku z čistíren odpadních vod a spolu s ním do řek (Loos a kol., 2009, Kolpin a kol., 2004) a dále do moře (Wiegel a kol., 2004).

Koncentrace látek během transportu řekami se značně mění v závislosti na počtu výpustí čistíren odpadních vod, době transportu (biodegradace, sorpce), obsahu organických látek, přítocích okolních vod a aktuálním průtokem (diluce) (Focazio a kol., 2008, Kolpin a kol., 2002, Kolpin a kol., 2004, Loos a kol., 2009, Wiegel a kol., 2004).

Léčiva jsou především syntetické materiály, které jsou kometabolizovány spolu s dalšími přirozenými zdroji organického uhlíku. Když koncem 20. století kleslo zatížení řek organickým uhlíkem, možnost biodegradace syntetických chemických látek (včetně léčiv) v povrchových vodách se snížila. Je paradoxem, že díky zlepšení jakosti povrchových vod klesla možnost degradace těchto látek, proto se jejich obsah v tocích zvýšil. (Fuksa a Svoboda, 2007)



Obr. 1 Tok léčiv a jejich metabolitů v prostředí (přejato: Kotyza a kol., 2009, Herber, 2002)

5.4. Podzemní vody

Nejpoužívanější a více odolné léky byly nalezeny i v podzemních vodách. Jejich koncentrace je zpravidla menší než ve vodách povrchových. Možnosti detekce látek byly rovněž menší. Látky, které se v podpovrchových vodách vyskytovaly nejčastěji a v největších množstvích, jsou karbamazepin (Loos a kol., 2010, Clara a kol., 2004, Focazio a kol., 2008), nesteroidní antiflogistika ibuprofen a diklofenak (Focazio a kol., 2008).

Menší frekvence detekce znečišťujících látek v podzemní vodě (podzemní 25 %, povrchová 61 %) (Loos a kol., 2010) je pravděpodobně dána jejich izolací od vod povrchových a sorpčními vlastnostmi hornin, kterými voda proudí (Kafta a kol., 2009).

5.5. Půda a sedimenty

Pro půdu jsou nejdůležitějšími zdroji farmak zemědělská hnojiva a čistírenské kaly. Díky závlahám a srážkám po pohození polí pronikají do vodních ekosystémů, případně se sorbují v půdě, odkud se mohou následně při příznivých podmínkách vyvázat a opět putovat do vod. (Kotyza a kol., 2009)

V německém městě Braunschweig analyzovali vodu vytékající z pole, které bylo hnojeno a zavlažováno vodou a čistírenskými kaly po více než 45 let. Z 52 sledovaných látek se ve vodě vytékající z pole vyskytovaly jen čtyři – antiepileptikum karbamazepin, antibiotikum sulfamethoxazol a dvě kontrastní látky diatrizoate a iopamidol. Více jak 80 % látek bylo degradováno a některé zůstaly sorbované v půdě. (Ternes a kol., 2007)

6. Spotřeba léčiv

Všeobecně se předpokládá, že obsah farmak ve vodě by měl být přímo ovlivněn distribucí a spotřebou, účinností metabolických drah, schopností sorpce a biodegradace v čistíreně odpadních vod a dále ve vodním ekosystému.

Spotřeba léčiv v různých zemích se může zásadně lišit. To je ovlivněno například oblíbeností preskripce, případně tím, zda je daný lék v zemi schválen pro použití či jinými kulturními vlivy. Pro názornost jsou v Tab. 1 uvedeny spotřeby léčiv ve vybraných evropských státech.

Údaje o spotřebě léčiv v České republice jsou od roku 2003 dostupné na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv – SÚKL. Spotřeba zde není uvedena v tunách účinné látky,

ale v počtu balení, DDD (denních definovaných dávek) a DDD na 1 000 obyvatel na den, proto se přepočítává na kg (t) podle DDD.

Největší objem distribuovaných léčiv v České republice zaujímají analgetika a protizánětlivá a protirevmatická léčiva (<http://www.sukl.cz/4-ctvrtleti-a-za-cely-rok-2009>). Obě tyto skupiny léků lze zařadit do souhrnné kategorie NSAIDs (*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

Tab. 1 Výskyt některých vybraných léků v Evropě. Počet obyvatel uveden v mil, množství léků je v tunách, data pro ČR pocházejí ze SÚKL.

Země	AUT	Francie	Finsko	SRN	Polsko	CHE	E	SWE	CZE
Rok	1997	1998	1999	2001	2002	2000	2003	2005	2008
počet obyvatel	8	58,5	5,2	82,4	38,6	7,3	43,2	9	10,5
Diklofenak	6,7	14,9	800	49	20,9	3,9	32,3	3,4	19,9
Ibuprofen	6,6	166,2	60,4	128	58,6	15,7	276,1	170,8	205,1
Karbamazepin	6,4	35,2	5,3	78	41,4	4,1	20	7,4	7,5
17 α -ethinylestradiol	N	N	0,1	48	8	4	12	1	0,1

AUT – Rakousko

SRN – Německo

E – Španělsko

N - neznámé

CZE – Česká republika

CHE – Švýcarsko

SWE - Švédsko

Přepřacováno: Kümmerer (2004), Michalová (2009), Fuksa a kol. (2010)

7. Monitoring

V České republice je registrováno něco kolem 1 200 léčivých přípravků (Kotyza a kol., 2009). Většina z nich je metabolizována, a vznikají tak různé produkty látkové přeměny, které se uvolňují do prostředí. Mnoho farmak má metabolitů více, přičemž u většiny z nich neznáme jejich strukturu (Mompelat a kol., 2009). Vzhledem k takto velkému počtu chemických individuů je zřejmé, že monitoring nemůže v žádném případě postihnout všechny přípravky.

Situaci dále zhoršuje fakt, že většina látek se v prostředí vyskytuje v množstvích nepřesahujících 1 mg.l⁻¹ (většinou se nacházejí řádově v $\mu\text{g.l}^{-1}$ nebo ng.l⁻¹) (Mompelat a kol., 2009), proto je kladen velký nárok na analytické metody.

Postup při analýze vzorků zahrnuje čtyři základní kroky (Kotyza a kol., 2009):

- Předběžná úprava – filtrace, úprava pH
- Extrakce – volba rozpouštědla je závislá na charakteru stanovovaných látek. Nejčastěji se používá metoda extrakce na tuhé fázi – SPE (*solid phase extraction*). Méně často se využívá metody extrakce kapalina/kapalina – LLE (*liquid liquid extraction*).
- Snížení objemu extraktu (koncentrace) – rotační odparka, vakuové odpaření, probublání inertem (stripping)

- Analýza – iontová chromatografie (IC – *ion chromatography*), vysokorychlostní kapalinová chromatografie (HPLC – *high-performance liquid chromatography*), kapalinová chromatografie - hmotnostní spektrometrie (LC-MS – *liquid chromatography–mass spectrometry*), LC-MS-MS, plynová chromatografie - hmotnostní spektrometrie (GC-MS – *gas chromatography–mass spectrometry*), GC-MS-MS, GC

Díky své vysoké selektivitě a citlivosti se jako koncová metoda nejčastěji používá kapalinová chromatografie - hmotnostní spektrometrie (GC-MS). Celý analytický postup je velice náročný na přístrojové vybavení, úpravu vzorků a metodiku stanovení.

7.1. Výběr látek

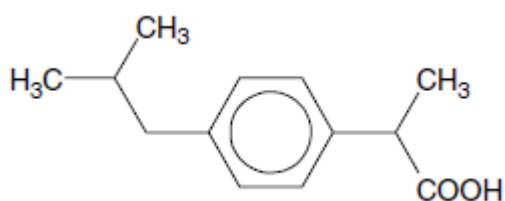
Protože existuje jen málo informací o obsahu léčiv v povrchových vodách v České republice, bude nutné nejdřív zmapovat situaci ve světě, a pak na tyto informace navázat v budoucích výzkumech. Informace získané ve světě se sice nedají použít přímo pro situaci v České republice, ale mohou nám pomoci s výběrem látek, které by bylo dobré dále monitorovat z důvodů možného nebezpečí.

Sledované látky byly vybrány podle spotřeby v České republice (NSAIDs), podle rezistence v prostředí (karbamazepin), podle možného negativního vlivu na organismy (látky s estrogení aktivitou) a také podle publikovaných nálezů. Z výše uvedených důvodů byly vybrány především tyto látky:

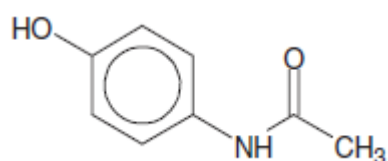
- Nesteroidní protizánětlivé léky (*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – NSAIDs)
 - Kyselina salicylová (CAS 69-72-7) – metabolit kyseliny acetylsalicylové, prodávané pod obchodním názvem Aspirin (CAS 50-78-2)
 - Ibuprofen (CAS 15687-27-1)
 - Diklofenak (CAS 15307-86-5)
 - Paracetamol (CAS 103-90-2)
 - Ketoprofen (CAS 22071-15-4)
 - Naproxen (CAS 22204-53-1)
- Antiepileptika
 - Karbamazepin (CAS 298-46-4)
- Látky s estrogení aktivitou
 - 17 α -ethinylestradiol (CAS 57-63-6)
 - 17 β -estradiol (CAS 50-28-2)
 - Estron (CAS 53-16-7)

8. NSAIDs – nesteroidní protizánětlivé léky

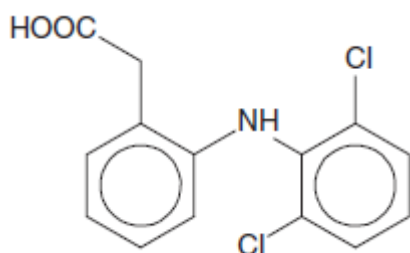
Nesteroidní antiflogistika jsou léky s protibolestivým, protizánětlivým a protihorečným účinkem. Mechanismus účinku je založen na inhibici cyklooxygenázy, enzymu, který limituje rychlost syntézy prostanoidů (prostaglandiny, tromboxany, prostacyklin) (Lincová a kol., 2007). Mají schopnost vyvolat kontrakce, nebo atonie svalů v různých orgánech a působí na krevní tlak a oběh. Jejich nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je možnost vnitřního krvácení z důvodu nedostatku prostaglandinů (Vane a Botting, 1998 podle Cleuvers, 2004). NSAIDs lze podávat orálně, rektálně i parenterálně. Neznámější látky patřící do NSAIDs jsou ibuprofen, diklofenak, kyselina acetylsalicylová, paracetamol, ketoprofen a naproxen (Lincová a kol., 2007).



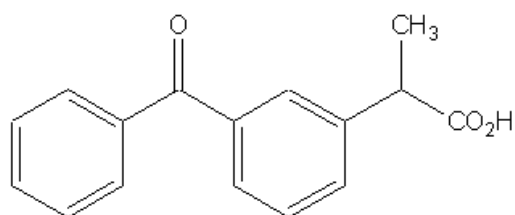
Obr. 2 Ibuprofen



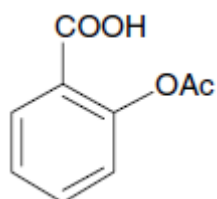
Obr. 5 Paracetamol



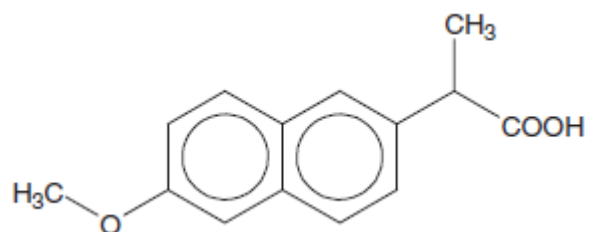
Obr. 3 Diklofenak



Obr. 6 Ketoprofen



Obr. 4 Aspirin



Obr. 7 Naproxen

K našim nejpoužívanějším se řadí kyselina acetylsalicylová, komerčně známá jako Aspirin, které se v České republice za rok spotřebuje okolo 600 t, dále pak ibuprofen se spotřebou 200 t a diklofenak, kterého se spotřebuje okolo 20 t za rok. První dvě látky se užívají téměř výhradně perorálně, jen diklofenak se používá v 70 % případech ve formě masti. (Fuksa a kol., 2010)

8.1. Případové studie

8.1.1. Studie evropských řek

V roce 2009 byl zveřejněn článek o obsahu některých polárních perzistentních organických látkách nacházejících se v evropských řekách. Bylo shromážděno více než 100 vzorů ze 100 evropských řek a 27 evropských zemí. Mezi 35 vybranými látkami se nacházela i léčiva patřící do skupiny NSAIDs, konkrétně ibuprofen, diklofenak, naproxen a ketoprofen. Z uvedených dat vyplývá, že z monitorované skupiny NSAIDs se s největší frekvencí objevoval ve vzorcích diklofenak (83 %) a ketoprofen (14 %). Avšak největší průměrné koncentrace byly dokumentovány pro ibuprofen (395 ng.l⁻¹) a naproxen (38 ng.l⁻¹). Pro ibuprofen byly dokonce nalezeny i jedny z největších maximálních koncentrací vůbec, a to 31 323 ng.l⁻¹. (Loos a kol., 2009)

8.1.2. Szomes -Rumunsko

Na rumunské řece Szomes byly sledovány čtyři lokality umístěné na území toku ve 100km vzdálenosti. Z 15 sledovaných látek náležely dvě do skupiny NSAIDs – ibuprofen a kyselina acetylsalicylová. Ibuprofen byl nalezen na profilech jedna až tři v množstvích - 85 ng.l⁻¹, 115 ng.l⁻¹ a 61 ng.l⁻¹ na čtvrtém (profil jedna umístěn na horním toku, profil dva, tři a čtyři níže po proudu) odběrném místě nesplňoval meze detekce. Kyselina acetylsalicylová byla objevena na třech výše položených profilech téměř ve shodné koncentraci – 37 ng.l⁻¹, 36 ng.l⁻¹, 28 ng.l⁻¹, na čtvrtém profilu opět nebyla látka rozpoznána v mezích stanovitelnosti. Zvýšený nález ibuprofenu na lokalitě dva a relativně konstantní koncentrace kyseliny acetylsalicylové na všech třech detekovatelných profilech byla vysvětlována větší mírou kontaminace pocházející z nečištěných odpadních vod, které se v okolí vlévaly do řeky. (Moldovan, 2006)

8.1.3. Studie vybraných řek ve Velké Británii

Průzkum z roku 2002 probíhající v Anglii se zabýval přítokem vybraných farmak do povrchových vod a možností detekce těchto látek na lokalitách umístěných proti proudu a po proudu od vypustí odpadních vod do řeky. Lokality pro výzkum byly vybrány s ohledem na výskyt velkých čistíren odpadních vod. Odběry vzorků byly prováděny na pěti lokalitách - Corby (Northamptonshire), Great Billing (Northamptonshire), East Hyde (Bedfordshire), Harpenden (Hertfordshire) a Ryemeads (Hertfordshire).

Paracetamol nepřesahoval v žádném případě meze detekce. Tab. 2 ukazuje hodnoty naměřené pro látky ze skupiny analgetik – ibuprofen a diklofenak, obě zvlášť rozepsané na odtoku z čistírny odpadních vod, pod a nad ním. Jak se předpokládalo, v odtoku byly koncentrace látek nejvyšší, níže po proudu koncentrace léčiv klesala, což je zapříčiněno především naředěním vypouštěné vody vodou říční. Nad výpustí čistírny odpadních vod byla koncentrace látky podstatně menší, pro diklofenak nepřevyšovala ani meze detekce. Maximální koncentrace ibuprofenu v řece dosahovaly k 5 044 ng.l⁻¹ a diklofenaku k 568 ng.l⁻¹. (Ashton a kol., 2004)

Tab. 2 Obsah NSAIDs v povrchových vodách ve Velké Británii.

látka	poloha	průměr (ng.l ⁻¹)	medián (ng.l ⁻¹)	max (ng.l ⁻¹)	frekvence detekce (%)
ibuprofen	nad	432	181	1 555	57
	odtok	4 201	3 086	27 256	84
	pod	1 105	826	5 044	69
diklofenak	nad	<20	<20	<20	0
	odtok	599	424	2 349	86
	pod	154	0	568	47

< pod mezí detekovatelnosti

Zjednodušeno: Ashton a kol. (2004)

8.1.4. Tyne - Anglie

Ibuprofen byl též nalezen ve 100 % vzorků z severoanglické řeky Tyne. Ta byla monitorována na spodním toku v oblasti hustého zalidnění. Vědci pro ibuprofen zaznamenali největší úrovně koncentrací v rozmezí od 144 do 2 370 ng.l⁻¹ s mediánem 297 ng.l⁻¹. Další sledovaná látka paracetamol, nebyla nalezena v mezích detekce na žádném ze sledovaných profilů. Studie zahrnovala i monitoring obsahu léčiv během procesu čištění odpadních vod, a tak je jasné, že na přítoku do čistírny se paracetamol objevoval, avšak během čištění degradoval. Bylo také dokázáno, že při ústí řeky Team do Tyne se koncentrace látek značně zvýšily oproti koncentracím výše proti proudu i níže po proudu. (Roberts a Thomas, 2006)

8.1.5. Labe

Německý výzkum, zabývající se řekou Labe, dokumentuje obsah léčiv od pramene až po ústí řeky do moře. Vědci zkoumali obsahy látek ve vodě z Labe v letních měsících tří po sobě následujících let 1998-2000. Odběrná místa se určila tak, aby bylo možné analyzovat příspěvek přítoků k obsahu látek ve vodě. Řeka Sála byla zapojena do měření, protože v Magdeburgu na

svém přítoku do Labe tvoří 20 % celkového objemu průtoku, a tak do značné míry ovlivňuje jeho složení.

V roce 1998 byly jako zástupci NSAIDs rozpoznány ibuprofen a diklofenak. Diklofenak byl detekován ve všech vzorcích v rozmezí 10 až 50 ng.l⁻¹, přičemž největší koncentrace se vyskytly u ústí řeky Sály (50 ng.l⁻¹) a v Magdeburgu (40 ng.l⁻¹). Což naznačuje, že hlavním znečišťovatelem je v tomto případě Sála. Ibuprofen nesplňoval ve všech případech meze stanovitelnosti, avšak obsah látek, který byl stanovitelný, často překračoval hodnoty naměřené pro diklofenak. Největší koncentrace byla naměřena na profilu Schmilka (70 ng.l⁻¹) a Scharfenberg (60 ng.l⁻¹).

V roce 1999 se vědci zaměřili na látky, které byly detekovány na odtoku čistíren odpadních vod a předtím nebyly v Labi zkoumány. Výzkum byl orientován především na látky ze skupiny analgetik, hlavně na fenazon, isopropylfenazon a paracetamol. Dále pak tři metabolity metamizolu: N-acetyl-4-aminoantipyrin (AAA), N-formyl-4-aminoantipyrin (FAA), N,N'-dimetyl-4-aminoantipyrin a N-metyl-4-aminoantipyrin (MAA). Z vybraných léčiv je pouze paracetamol snadno odbouratelný. Metabolity metamizolu byly detekovány ve větších množstvích hlavně na území České republiky. Předpokládá se, že je to způsobeno buď vyšší spotřebou metamizolu v České republice, nebo větší účinností čistíren odpadních vod v Německu. Maximální hodnoty paracetamolu byly nalezeny v místě ústí řeky Bíliny do Labe (65 ng.l⁻¹). To může být zapříčiněno velkou aglomerací nacházející se podél břehu (Ústí nad Labem) a také velkými chemickými závody ležícími v blízkosti toku.

Poslední měření na Labi probíhala v roce 2000. Jak dokázal již předchozí výzkum, řeka Bílina byla potvrzena jako významný bodový zdroj nejen pro paracetamol (66 ng.l⁻¹) a metabolity metamizolu, ale také pro ibuprofen (146 ng.l⁻¹), diklofenak (69 ng.l⁻¹) a naproxen (32 ng.l⁻¹). Všechny jmenované látky dosahovaly maximálních koncentrací právě u soutoku Labe s Bílinou.

Na rozdíl od vzorků z Labe, vzorky ze Sály byly odebírány v zimních měsících. Obecně platí, že Sála je více znečištěná léčivy než Labe. Je to nejspíš způsobeno obrovskými aglomeracemi ležícími podél jejího toku a mnoha výpustmi z čistíren odpadních vod, které jsou do ní vyvedeny. (Wiegel a kol., 2004)

8.1.6. Spojené státy americké

Americká studie zaměřující se na přítomnost farmak a organických kontaminantů odpadních vod se týkala 25 podzemních a 49 povrchových zdrojů pitných vod. Ze 100 pozorovaných látek bylo jen 36 zkoumaných léků. Do nesteroidních protizánětlivých léků lze zařadit ale jen dvě pozorovaná léčiva – ibuprofen a paracetamol. Maximální koncentrace pro

paracetamol nepřesahovaly 160 ng.l⁻¹ a pro ibuprofen 270 ng.l⁻¹. Procenta detekce byla velice malá - pro paracetamol jen 8,1 % a pro ibuprofen dokonce menší, a to jen 1,4 %. Obecně se dá říct, že v podpovrchových vodách byly koncentrace menší než v povrchových a i procenta rozpoznání těchto látek rychle klesala. Předpokládá se, že je to způsobeno delší dobou zdržení, a tudíž možností větší degradace léčiv. Dalším důvodem je možnost sorpce na okolní prostředí (půda, horniny) z důvodů jeho velké pórovitosti. (Focazio a kol., 2008)

8.2. Toxicita NSAIDs

Podle publikovaných studií lze usuzovat, že akutní účinky toxicity nesteroidních antiflogistik jsou nepravděpodobné, avšak chronické účinky byly zaznamenány (Khetan a Collins, 2007, Cleuvers, 2004). Cleuvers (2004) dokázal, že čím vyšší je rozdělovací koeficient n-oktano/voda, tím toxičtější je také látka vzhledem k prostředí.

Akumulace nesteroidních protizánětlivých látek v organismech není známa s výjimkou diklofenaku, který se hromadí v dobytku při jeho použití jako veterinárního léčiva (Schwaiger a kol., 2004). Ze studie probíhající v roce 2003 je zřejmé, že zbytky diklofenaku v mršinách dobytka měly zásadní vliv na snížení populace tří druhů supa (*Gyps bengalensis*, *Gyps indicus*, *Gyps tenuirostris*) žijících na indickém subkontinentu. Supi umírali na selhání jater, které korelovalo s přítomností diklofenaku ve tkáních (Oaks a kol., 2004). Diklofenak byl také zaznamenán v játrech a ledvinách pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*). Obsah tohoto léčiva v orgánech ryb se lišil v závislosti na koncentraci látky v prostředí. Ze studie vyplývá, že dlouhodobá expozice diklofenaku všeobecně přispívá ke zhoršení zdraví populace pstruha duhového (Schwaiger a kol., 2004).

8.3. Shrnutí NSAIDs

Uvedené studie dokládají, že léky ze skupiny NSAIDs se objevují v evropských i amerických řekách. Ibuprofen byl sledován ve všech výše zmíněných studiích. Jeho koncentrace kolísala v rozmezí od 20 do 31 300 ng.l⁻¹. Nebylo výjimkou, že se ibuprofen v řece nenacházel v měřitelných koncentracích, ale zároveň jeho nejvyšší naměřené koncentrace často dosahovaly až k neuvěřitelným hodnotám (31 323 ng.l⁻¹).

Diklofenak byl v řekách pozorován s největší frekvencí. Jeho koncentrace kolísaly v rozmezí 10 až 560 ng.l⁻¹. Diklofenak byl vůči degradabilním procesům odolnější než ostatní látky ze skupiny NSAIDs. V České republice se jeho spotřeba pohybuje kolem 20 t za rok.

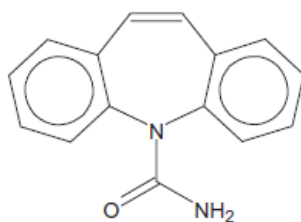
Existují důkazy, že tato látka může způsobit nevratné změny na játrech supa (*Gyps bengalensis*, *Gyps indicus*, *Gyps tenuirostris*) a pstruha duhovaného (*Oncorhynchus mykiss*), což značí možnost jeho postupu v potravním řetězci a jeho možnou nebezpečnost pro člověka.

9. Antiepileptika

Antiepileptika jsou látky, které tlumí projevy epilepsie (tj. stav s opakujícími se záchvaty přechodné mozkové dysfunkce podmíněné excesivními výboji mozkových neuronů) nebo je dokonce potlačují. Působí v zásadě dvěma farmakologickými mechanismy. Buď přispívají ke stabilizaci membrán neuronů, nebo ovlivňují inhibiční nebo excitační neurotransmiterové funkce. (Lincová a kol., 2007)

9.1. Karbamazepin

Karbamazepin patří k nejvíce využívaným antiepileptikům v České republice. Je indikován zejména při tonicko-klonických křečích a částečně i při záchvatech. Jeho hlavní mechanismus spočívá v brzdění funkce sodíkového kanálku. Nežádoucími účinky se projevují porušením koordinace tělesných pohybů, poruchou vidění, ty nejzávažnější mohou vyústit v selhání jater, nebo poruchu krevetvorby.



Obr. 8 Karbamazepin

V České republice se karbamazepin užívá pouze perorálně a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Spotřeba v České republice se pohybuje okolo 7,5 t za rok (Fuksa a kol., 2010).

Karbamazepin je látka v prostředí velice odolná (Clara a kol., 2004, Focazio a kol., 2008, Ternes, 1998). Bylo dokázáno, že se toto antiepileptikum během čištění odpadních vod degradovalo pouze ze sedmi procent (Ternes, 1998), většina účinné látky tak byla vypuštěna do povrchových vod. Vzhledem k jeho odolnosti vůči degradabilním procesům není překvapením, že je karbamazepin často detekován v relativně vysokých koncentracích ve vodách povrchových,

podpovrchových i pitných (Focazio a kol., 2008). Loos a kol. (2010) zaznamenali přítomnost této látky v 42,1 % vzorků odebraných z podzemních vod nalézajících se ve 23 evropských zemích (164 individuálních vzorků vod). To vše poukazuje na možné hrozící nebezpečí chronických účinků nejen na vodní ekosystémy, ale i na člověka.

9.1.1. Výskyt karbamazepinu v Evropě

Ve studii zabývající se 100 řek ve 27 evropských zemích byl karbamazepin detekován v 95 % případů. Největší střední koncentrace se pohybovala kolem 75 ng.l^{-1} , což představovalo zdaleka nejvíc ze sledovaných léčiv. Největší maximální koncentrace dosáhla k $12\,000 \text{ ng.l}^{-1}$. (Loos a kol., 2009)

Karbamazepin byl také detekován na třech výše položených odběrných profilech na řece Szomes v Rumunsku v koncentracích 65 ng.l^{-1} , 72 ng.l^{-1} , 75 ng.l^{-1} . Na posledním ze čtyř sledovaných profilů nedosahovala jeho koncentrace meze detekce. Příčinou může být velké naředění vody z čistíren vodou z řeky, čímž se dostala koncentrace karbamazepinu na profilu čtyři pod detekovatelné množství. (Moldovan, 2006)

V Nizozemsku vědci sledovali řeky Rýn a Máza jako zdroje pitné vody. V povrchových vodách byly nalezeny maximální koncentrace nepřesahující 230 ng.l^{-1} . Ve vodách pitných se pak maximální koncentrace pohybovaly okolo 30 ng.l^{-1} (Schriks a kol., 2010).

Podle Ternese (1998) se v odtoku vybraných německých čistíren odpadních vod vyskytoval karbamazepin v maximálních koncentracích $6\,300 \text{ ng.l}^{-1}$ s mediánem $2\,100 \text{ ng.l}^{-1}$. V řekách se voda z čistíren odpadních vod naředila, medián koncentrace se snížil na 250 ng.l^{-1} přičemž maximální hodnoty dosahovaly k $1\,100 \text{ ng.l}^{-1}$.

Německé řeky Labe a Sála byly monitorovány v roce 1998. Karbamazepin se vyskytoval téměř na všech měřených profilech (kromě Schmilka). Jeho detekovatelné koncentrace kolísaly v rozmezí 40 až 140 ng.l^{-1} . Nejvyšší koncentrace (140 ng.l^{-1}) byla zaznamenána na soutoku Labe a Sály (Wiegel a kol., 2004). Výsledky stejně jako v případě monitoringu NSAIDs dokazují, že řeka Sála je farmaky značně zatížena.

Poslední mnou uváděná studie pro Evropu se uskutečnila také ve Spolkové republice Německo, konkrétně na saských řekách a potocích (více jak 100). Vědci se z důvodu velké perzistence karbamazepinu v prostředí zaměřili jen na tuto chemickou látku. Karbamazepin splňoval téměř na všech měřených profilech mez detekce. Analyzovatelný nebyl jen v případě malých potoků. Naopak v potocích (Große Röder, Lober, Neue Gösel, Albrechtsbach a Wiesenbach), které přijímaly vodu z čistíren odpadních vod, se koncentrace pohybovaly v rozmezí $1\,000$ až $7\,100 \text{ ng.l}^{-1}$ (vždy měřeno po proudu řeky od čistírny odpadních vod).

V případě Wiesenbachu bylo zvláště markantní ovlivnění složení říční vody odtokem z čistíren odpadních vod. Na Wiesenbachu nad čistírnou odpadních vod vědci našli karbamazepin jen v jednom vzorku (s mediánem pod mezí detekce) a pod výpustí odpadních vod do říčního koryta dosahovaly koncentrace až k $7\ 100\ \text{ng.l}^{-1}$ (s mediánem $600\ \text{ng.l}^{-1}$). Maximální koncentrace karbamazepinu na saském úseku Labe vyšplhala k pouhým $300\ \text{ng.l}^{-1}$, hodnota mediánu se pohybovala kolem $55\ \text{ng.l}^{-1}$. Obě hodnoty korelují s koncentracemi látky naměřenými v roce 1998. (Wiegel a kol., 2004)

9.1.2. Výskyt karbamazepinu ve Spojených státech amerických

Studie z roku 2007 zaštitěná U.S. Geological Survey se zabývala 25 podzemními a 49 povrchovými zdroji pitné vody. Nejčastěji rozpoznatelnou látkou ze skupiny farmak byl karbamazepin, ten se nalézal ve 22 % vzorků z podpovrchových vod a ve 20 % vzorků z vod podpovrchových (Focazio a kol., 2008). Tato čísla dokládají malé schopnosti degradace v průběhu vodního koloběhu a tím poukazují na nutnost obezřetnosti.

Další zajímavý výzkum uskutečněný na amerických řekách zkoumal jak přispívají odpadní vody k chemickému složení říčních vod za různých stavů průtoku. Společně s tím také zkoumal rozdíl koncentrací nalezených nad a pod odtokem z čistírny odpadních vod. Při velkých průtocích dosahoval karbamazepin maximální koncentrace $2\ \text{ng.l}^{-1}$ a detekován byl v 4,3 % případů. Při středním průtoku se maximální koncentrace zčtyřnásobila ($8\ \text{ng.l}^{-1}$), avšak frekvence detekce zůstala stejná. Při nízkém průtoku se situace rapidně změnila. Karbamazepin byl nalezen v 70 % vzorků s maximálními koncentracemi dosahujícími až k $263\ \text{ng.l}^{-1}$. Na lokalitách umístěných po proudu od čistíren odpadních vod byly koncentrace látek větší než na lokalitách umístěných proti proudu. Zároveň bylo dokázáno, že koncentrace látek proti proudu řeky byla taktéž ovlivněna průtokem. (Kolpin a kol., 2004)

9.1.3. Toxicita karbamazepinu

Studií zabývajících se přímo toxicitou karbamazepinu není mnoho, proto informace o jeho nepříznivém vlivu na organismy jsou kusé. Ze studie toxicity prováděné Cleuverssem (2003) je zřejmé že přítomnost karbamazepinu při akutním testu toxicity inhibovala pohyb dafnií. Když se látka smísila s kyselinou klofibrovou (kontrola lipoproteidů) toxicita exponenciálně vzrostla. Test toxicity na řasách však neprokázal ovlivnění těchto dvou látek, pouze kopíroval křivku toxicity pro karbamazepin (ta sama o sobě rostla spolu s koncentrací exponenciálně).

Dokázán byl také vliv karbamazepinu na reprodukčního cyklu žížalnice pestré (*Lumbriculus Variegates*) a pakomára (*Chironomus riparius*) (Khetan a Collins, 2007).

9.1.4. Shrnutí

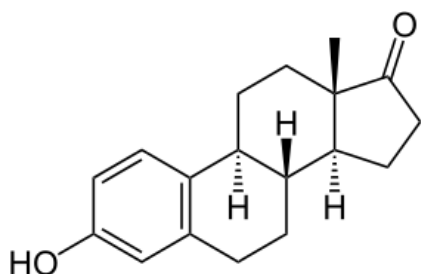
Karbamazepin byl uznán velice rezistentní látkou ať už během čištění odpadních vod, nebo v průběhu transportu řekou. Menší koncentrace způsobovalo většinou pouhé ředění, degradační procesy se zdají být zanedbatelné.

Karbamazepin byl v povrchových vodách (řekách) detekován v rozmezí průměrných koncentrací 40 až 75 ng.l⁻¹. Extrémních koncentrací dosahoval jen při nízkých stavech vody, v bezprostřední blízkosti výpustí z čistíren odpadních vod, nebo na malých říčkách.

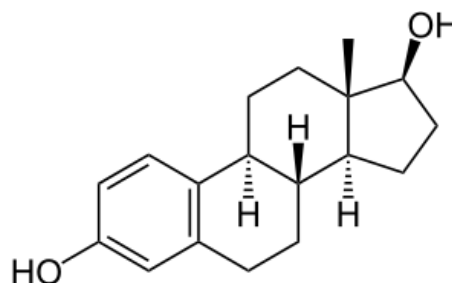
Předpokládá se, že díky klimatickým změnám se vodní poměry mohou v budoucnu dosti změnit. Některé řeky tak např. ztratí část objemu vody proudící korytem a dnešní možnost ředění vody vypouštěné z čistíren odpadních vod vodou z řeky radikálně klesne. Následkem toho by koncentrace léčiv (nejen karbamazepinu) vzrostly a voda by mohla začít být nebezpečnou i pro člověka. Proto je důležité se v budoucnu zabývat i možnostmi odstranění farmak v čistírnách odpadních vod.

10. Látky s estrogení aktivitou

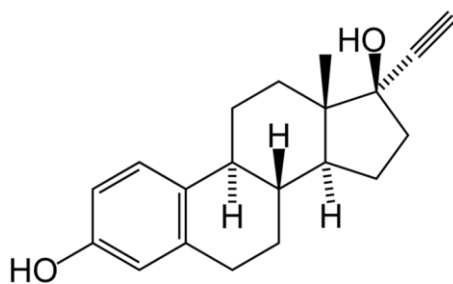
Jedná se o skupinu látek antropogenního nebo přirozeného původu, které mají strukturní rysy podobné jako hormon estron a v důsledku toho jsou schopné jej imitovat (Kujalová a kol., 2007). Mezi endogenní estrogény, které jsou vytvářeny v těle živočichů patří 17 β -estradiol, estron a estriol (Lincová a kol., 2007). Environmentální estrogény, které nejsou součástí endokrinního systému, se rozdělují na fytoestrogény (např. isoflavonoidy v luštěninách) (Holoubek a Čadová, 2000), mykoestrogény (produkty plísní a hub) (Kujalová a kol., 2007) a xenoestrogény (kontaminanty jako bifenyly) (Daughton a Ternes, 1999).



Obr. 9 Estron



Obr. 10 17 β -estradiol



Obr. 11 17 α -ethinylestradiol

V lékařství se přirozené estrogény používají k léčbě hormonální nedostatečnosti v období pohlavního vývoje a v postmenopauzálním období. Zástupcem léčiv ze skupiny syntetických estrogenů je 17 α -ethinylestradiol, který se hojně používá jako kombinované hormonální kontraceptivo (zabraňuje otěhotnění) (Lincová a kol., 2007). Dále se v některých zemích estrogény používají jako veterinární přípravky na zrychlení růstu hospodářských zvířat (Daughton a Ternes, 1999, Holoubek a Čadová, 2000).

Steroidy byly prvními fyziologickými látkami zaznamenanými v odtoku z čistíren odpadních vod. První data týkající se estrogenů ve vodách byla zveřejněna v polovině 80. let 19. století (Daughton a Ternes, 1999).

V České republice se za rok spotřebuje okolo 100 kg 17 α -ethinylestradiol (Svoboda a kol., 2009). Což je sice mnohem menší množství než v případě ostatních léčiv, avšak účinnost steroidů na organismus je vysoká i při nízkých dávkách. Bylo prokázáno, že pouhá koncentrace látky 1 ng.l⁻¹ může vyvolat feminizaci u některých sameček ryb (Herber, 2002, Hansen a kol., 1998).

10.1. Výskyt estrogenů v povrchových vodách

Estrogény byly nalezeny v odtoku čistíren odpadních vod, v řekách (Kolpin a kol., 2002, Loos a kol., 2009, Kuster a kol., 2008, Brix a kol., 2010, Belfroid a kol., 1999, Morteani a kol., 2004) a dokonce v podzemních vodách (Loos a kol., 2010), avšak jejich koncentrace byla často velmi nízká.

10.1.1. U.S. Geological Survey

Americká nezávislá vědeckovýzkumná vládní agentura U.S. Geological Survey zařadila v letech 1999 a 2000 výzkum 139 vodních toků nacházejících se po celém území USA. Z výzkumu vyplývá, že se v řekách nejčastěji nacházel estriol (21,4 %) a 17 α -ethinylestradiol (15,7 %). Nejvyšší maximální dosažené koncentrace dosáhl

17 α -ethinylestradiol (831 ng.l⁻¹ s mediánem 63 ng.l⁻¹), mestranol (407 ng.l⁻¹ s mediánem 74 ng.l⁻¹) a estron (112 ng.l⁻¹ s mediánem 27 ng.l⁻¹). (Kolpin a kol., 2002)

10.1.2. Evropa

Loos a kol. (2009) zkoumali 100 vzorků z 27 evropských zemí. Jejich studie zahrnovala i tři estrogenní látky, konkrétně estron, 17 β -estradiol a 17 α -ethinylestradiol. Estron byl nalezen v 16 % odebraných vzorků s maximem 81 ng.l⁻¹, avšak medián koncentrace byl 0 ng.l⁻¹. Průměrná koncentrace se pohybovala kolem 4 ng.l⁻¹. Hodnoty naměřené pro 17 β -estradiol a 17-ethinylestradiol nesplňovaly meze detekce.

Řeka Llobregat se nachází ve Španělsku (Katalánie) v hustě osídlené průmyslově hospodářské oblasti. Její vody jsou používány jak v hospodářství a průmyslu, tak jako vody pitné. V letních měsících se její průtok radikálně snižuje, čímž klesá možnost ředění látek nacházejících se v odtoku z čistíren odpadních vod. Není tedy divu, že se vědci zaměřili právě na tuto řeku. Během let 2002-2006 zde probíhaly dvě studie které zahrnovaly i detekci estrogenních látek. Jediné dvě rozpoznané substance byly estron a jeho konjugát estron-sulfát. Obě tyto látky byly nalezen jen v několika málo vzorcích v rozmezí hodnot pro estron od 0,75 do 4,41 ng.l⁻¹ a pro estron-sulfát od 0,44 do 1,32 ng.l⁻¹. (Kuster a kol, 2008, Brix a kol., 2010)

Nizozemský výzkum zaměřující se na čtyři estrogenní látky (17 β -estradiol, 17 α -estradiol, estron a 17 α -ethinylestradiol) se uskutečnil v létě roku 1997. Výzkum se zaměřoval na obsah látek v odtoku z čistíren odpadních vod a v říční vodě. Ve výpusti čistíren odpadních vod byl v největším množství nalezen estron (47 ng.l⁻¹), ostatní látky se pohybovaly v rozmezí hodnot 5 - 12 ng.l⁻¹, přičemž 17 α -ethinylestradiol byl nalezen pouze v jednom vzorku (ze tří). V říční vodě jednoznačně dominoval estron, který se nacházel na sedmi z 11 profilů, jeho měřitelné koncentrace se pohybovaly v rozmezí od 0,5 do 3,4 ng.l⁻¹. Ostatní látky byly nalezeny jen ve třech vzorcích z 11 a jejich koncentrace dosahovaly hodnot od 0,6 do 5,5 ng.l⁻¹. Z výzkumu vyplývá, že nejvíce znečištěné řeky Nizozemska estrogены jsou Máza a Rýn. (Belfroid a kol., 1999)

10.1.3. Praha

Zajímavý je také výzkum týkající se vod na území Prahy. V jeho průběhu byly sledovány následující estrogény: 17 β -estradiol, estron, 17 α -ethinylestradiol, estriol, mestranol a norethisteron. Poslední dva jmenované se ve vodách nevyskytovaly vůbec a estriol byl detekován jen na jednom místě (Botič, 1,7 ng.l⁻¹). Látky nejčastěji detekovatelné byly 17 α -ethinylestradiol (1,6 - 5,1 ng.l⁻¹) a estron (43 - 330 ng.l⁻¹). Pokud se sečetly všechny estrogény nalezené ve vodě zjistilo se, že estrogenně nejzatíženějšími lokalitami jsou Uhříněves,

Sedlec a Císařský ostrov. Což bylo způsobeno tím, že na všech těchto lokalitách se nacházejí výpusti čistíren odpadních vod. Sledována byla také lokalita vodní nádrže Želivka (zásobárna pitné vody pro Prahu), kde se naměřené hodnoty pohybovaly kolem 2,3 - 2,4 ng.l⁻¹. (Morteani a kol., 2004)

10.2. Toxicita estrogenů

Nejnámějším příkladem účinku estrogenů na živočichy je indukce tvorby vitellogeninu v tělech samečků a nedospělých jedinců některých druhů ryb jako příklad lze uvést lososa obecného (*Salmo salar*). Vitellogenin je fosfoglykoprotein, který slouží jako prekurzor bílkovin vaječného žloutku nižších obratlovců, syntetizuje se v játrech a krví se transportuje do vaječníků, kde z něj vznikají bílkoviny, které se stávají součástí vyvíjejících se vajíček. Nadměrná syntéza vitellogeninu, a vůbec jeho přítomnost v tělech samců a nedospělých jedinců, může zapříčinit metabolický stres, poškození jater a ledvin, případně úbytek vápníku z kostí. (Yadete a kol., 1999, Arukve, 2001, Mortensen a Arukve, 2007)

Zajímavé jsou také studie zabývající se možností ovlivnění plodnosti, sexuální diference a vývoje xenoestrogenními látkami. Jako příklad lze uvést studii, která se zabývala extrémním výskytem vývojových vad aligátorů (*Alligator mississippiensis*) v jezeře Apopka na Floridě (Gunderson a kol., 2004).

Při podávání hormonálních léčiv byly zaznamenány jako nežádoucí účinky karcinomy endometria (děložní sliznice), tromby v krvi nebo aktivace nádorů prsa (Lincová a kol., 2007). U mužů mohou způsobit neplodnost (Herber, 2002). Pokud budou lidé přijímat estrogény spolu s pitnou vodou, nikdy koncentrace účinné látky nedosáhne hodnot, které by byly srovnatelné s množstvím látky přijímané v tabletkách, avšak i přesto je oprávněná obava z dlouhodobých účinků na lidský organismus.

10.3. Shrnutí

Estrogenní látky se v povrchových vodách nacházely nejčastěji v rozmezí hodnot 1 až 5 ng.l⁻¹. Extrémně vysoké hodnoty šplhající až k 330 ng.l⁻¹ byly zaznamenány pouze ve vodách přímo ovlivněných blízkým odtokem z čistíren odpadních vod. Nejčastěji nalezenými látkami byly estron a 17 α -ethinylestradiol. Mestranol se používá především v Americe a tak není divu, že v Evropě, kde se používá jen zřídka, nebyl v řekách identifikovaný.

Ve studiích týkajících se vlivu estrogenů na vodní organismy bylo dokázáno, že již koncentrace pohybující se v rozmezí 1 ng.l⁻¹ může vyvolat zpětnou reakci (Herber, 2002, Hansen

a kol., 1998). Nízké koncentrace estrogenů v povrchových vodách tudíž neznamenají, že by lidé měli přestat být k tomuto druhu znečištění obezřetní.

11. Závěr

Z dostupných studií vyplývá, že obsah léčiv v povrchových vodách koreluje s obsahem těchto látek v odtoku z čistíren odpadních vod. Koncentrace měřené v řekách přímo závisí na druhu látky, možností degradace a sorpce během transportu korytem a často především na poměru ředění. Čím vyšších dosahuje řeka průtoků v daném místě, tím nižší se zdají být koncentrace léčiv v analyzovaných vzorcích. Zároveň zatížení větších řek léčivy nedosahovalo tak vysokých maximálních hodnot jako menší potoky. Také při vyšších stavech vod v řece nebylo často možné látky rozpoznat v mezích detekce.

Akutní toxicita léčiv byla zaznamenána jen v několika málo případech. Chronické účinky se zdají být mnohem větší hrozbou. Protože léčiva byla nalezena i ve vodách podpovrchových a pitných, existuje hrozící nebezpečí jejich účinku nejen na živočichy, ale i na člověka.

Některé látky jako karbamazepin jsou v prostředí značně stálé, nepodléhají téměř degradaci. Z toho plyne hrozba jejich kumulace v prostředí. Navíc vědci předpokládají, že v budoucnu v důsledku klimatických změn můžou klesnou průtoky některých řek, a proto odstranění látek během čištění odpadních vod nebude již dostačující.

Do budoucna je nutné situaci v řekách dále (více systematicky) kontrolovat, zaměřit se také na proces čištění odpadních vod a navrhnout efektivní možnosti odstranění léčiv přímo v čistírně odpadních vod.

12. Seznam použité literatury

12.1. Články a knihy

- Arukwe, A., 2001, Cellular and Molecular Responses to Endocrine-Modulators and the Impact on Fish Reproduction, *Marine Pollution Bulletin* 42, 643-655
- Ashton, D., Hilton, M., Thomas, K.V., 2004, Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to stream in the United Kingdom, *Science of the Total Environment* 333, 167-184
- Barnes, K.K., Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., Meyer, M.T., Barber, L.B., 2008, A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - I) Ground water, *Science of the Total Environment* 402, 192-200
- Belfroid, A.C., Van der Horst, A., Vethaak, A.D., Schäfer, A.J., Rijs, G.B.J., Wegener, J., Cofino, W.P., 1999, Analysis and occurrence of estrogenic hormones and their glucuronides in surface water and waste water in The Netherlands, *The Science of the Total Environment* 225, 101-108
- Brix, R., Postigo, Ch., González, S., Villagrasa, M., Navarro, A., Kuster, M., Lopez de Alda, M.J., Barceló, D., 2010, Analysis and occurrence of alkylphenolic compounds and estrogens in a European river basin and an evaluation of their importance as priority pollutants, *Analytical and bioanalytical chemistry* 396, 1301-1309
- Clara, M., Strenn, B., Kreuzinger, N., 2004, Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during ground water infiltration, *Water Research* 38, 947-954
- Clevers, M., 2003, Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects, *Toxicology Letters* 142, 185-194
- Clevers, M., 2004, Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59, 309-315
- Daughton, C.G., Ternes, T.A., 1999, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?, *Environmental Health Perspectives* 107, 907-938
- Focazio, M.J., Kolpin, D.W., Barnes, K.K., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.T., Barber, L.B., Thurman, M.E., 2008, A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - II) Untreated drinking water Sources, *Science of the Total Environment* 402, 201-216

- Fuksa, J.K., Váňa, M., Wanner, F., 2010, Znečištění povrchových vod farmaky a možnosti jejich nálezu ve zdrojích pitné vody, Říhová, J.-Ambrožová J. (ed.) Vodárenská biologie 2010, Praha, Ekomonitor, 186-190
- Fuksa, J.K., Svoboda, J., 2007, Znečištění řek klesá – ale je tu stále a vyvíjí se, VTEI 49(1), příloha Vodní hospodářství 57(2), 15-16
- Fuksa, J.K., Svoboda, J., Svobodová, A., 2010, Bolí vás něco? Kolik léčiv od nás přiteče od ČOV?, Vodní hospodářství 60(1), 16-19
- Gunderson, M.P., Oberdörster, E., Guillette, L.J., 2004, Phase I and II liver enzyme activities in juvenile alligators (*Alligator mississippiensis*) collected from three sites in the Kissimmee–Everglades drainage, Florida (USA), *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology* 139, 39-46
- Hansen, P.D., Dizer, H., Hock, B., Marx, A., Sherry, J., McMaster, M., Blaise, Ch., 1998, Vitellogenin – a biomarker for endocrine disruptors, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 17, 448-451
- Herber, T., 2002, Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data, *Toxicology Letters* 131, 5-17
- Hernando, M.D., Mezcuca, M., Fernández-Alba, A.R., Barceló, D., 2006, Environmental risk assessment of pharmaceutical residues, in wastewater effluents, surface waters and sediments, *Talanta* 69, 334-342
- Holoubek, I., Čadová, L., 2000, Estrogeny v životním prostředí, *Klinická onkologie* 13 (Speciál 2000), 25-30
- Khetan. S.K., Collins, T.J., 2007, Human pharmaceuticals in the aquatic environment: A challenge to green chemistry, *Chemical reviews* 107, 2319 -2364
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T., 2002, Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance, *Environmental Science and Technology* 36, 1202-1211
- Kolpin, D.W., Skopec, M., Meyer, M.T., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., 2004, Urban contribution of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants to streams during differing flow, *Science of the Total Environment* 328, 119-130
- Kotyza, J., Soudek, P., Kafta, Z., Vaněk, T., 2009, LÉČIVA – „NOVÝ“ ENVIROMENTÁLNÍ POLUTANT, *Chemické listy* 103, 540-547
- Kujalová, H., Sýkora, V., Pitter, P., 2007, Látky s estrogením účinkem ve vodách, *Chemické listy* 101, 706-712

- Kuster, M., de Alda, M.J.L., Hernando, M.D., Petrovic, M., Martín-Alonso, M., Barceló, D., 2008, Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain), *Journal of Hydrology* 358, 112-123
- Kümmerer, K., 2001, Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review, *Chemosphere* 45, 957-969
- Lincová, D., Farghali, H., a kol., 2007, Základní a aplikovaná farmakologie, Galén, 285-314, 224-446, 165-171
- Loos, R., Gawlik, B.M., Locoro, G., Rimaviciute, E., Contini, S., Bidoglio, G., 2009, EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters, *Environmental Pollution* 157, 561-568
- Loos, R., Locoro, G., Comero, S., Contini, S., Schwesig, D., Werres, F., Balsaa, P., Gans, O., Weiss, S., Blaha, L., Bolchi, M., Gawlik, B.M., 2010, Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water, *Water research* 44, 4115-4126
- Michalová, M., 2009, Složení kalů z komunálních ČOV z hlediska jejich potenciální nebezpečnosti, *Vodní hospodářství* 59(11), 399-402
- Moldovan, Z., 2006, Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania, *Chemosphere* 64, 1808-1817
- Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., 2009, Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water, *Environment International* 35, 803-814
- Morteani, G., Möller, P., Fuganti, A., Paces, T., 2006, Input and fate of anthropogenic estrogens and gadolinium in surface water and sewage plants in the hydrological basin of Prague (Czech Republic), *Environmental Geochemistry and Health* 28, 257–264
- Mortensen, A.S., Arukwe A., 2007, Effects of 17 α -ethynylestradiol on hormonal responses and xenobiotic biotransformation system of Atlantic salmon (*Salmo salar*), *Aquatic Toxicology* 85, 113–123
- Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J.I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A., Khan, A.A., 2004, Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pákistán, *Nature*, 427, 630-633
- Roberts, P.H., Thomas, K.V., 2006, The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment, *Science of the Total Environment* 356, 143-153

- Sanderson, H., Johnson, D.J., Reitsma, T., Brain, R.A., Wilson, Ch.J., Salomon K.R., 2004, Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 39, 158–183
- Serrano, D., Lema, J.M., Omil, F., 2009, Influence of the employment of coprecipitation and adsorption agents for the removal of PPCPs in Conventional Activated Sludge (CAS) systems. XENOWAC 2009, International Conference of Xenobiotics in the Urban Water Cycle, 11–13th March 2009, Cyprus
- Podle: Váňa, M., Wanner, F., Matoušová, L., Fuksa, J.K., 2010, Možnost odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV, *VTEI* 52(2), 1-3
- Schriks, M., Heringa M.B., van der Kooi, M.M.E., de Voogt, P., van Wezel, A. P., 2010, Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality, *Water research* 44, 461-476
- Schwaiger, J., Ferlinga, H., Mallowa, U., Wintermayrb, H., Negelea 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, 141–150
- Smook, T.M., Zho, H., Zytner, R.G., 2008, Removal of ibuprofen from wastewater: comparing biodegradation in conventional, membrane bioreactor, and biological nutrient removal treatment system, *Water Science and Technology*, 57(1), 1–8
- Svoboda, J., Fuksa, J.K., Matoušová, L., Schönbauerová, L., Svobodová, A., Váňa, M., Šťastný, V., 2009, Léčiva a čistírny odpadních vod – možnosti odstraňování a reálná data, *Vodní hospodářství* 59(4), 9-12
- Ternes, T.A., 1998, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Water research* 99(2), 3245-3260
- Ternes, T.A., Bonerz, M., Herrmann, N., Teiser, B., Andersen, H.R., 2007, Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: An option to remove pharmaceuticals and musk fragrances, *Chemosphere* 66, 894-904
- Vane, J.R., Botting, R.M., 1998, Overview: the mechanism of action of anti-inflammatory, drugs, Clinical significance and potential of selective COX-2 inhibitors, 1-17
- Podle: Cleuvers, M., 2004, Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59, 309-315
- Váňa, M., Wanner, F., Matoušová, L., Fuksa, J.K., 2010, Možnost odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV, *VTEI* 52(2), 1-3
- Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., von Tümpling, W., Wanke, A., 2004, Pharmaceuticals in river Elbe and its tributaries, *Chemosphere* 57, 107-126

Yadette, F., Arukwe, A., Goksøyr, A., Male, R., 1999, Induction of hepatic estrogen receptor in juvenile Atlantic salmon in vivo by the environmental estrogen, 4-nonylphenol, The Science of the Total Environment 233, 201-210

12.2. Internetové zdroje

Portál veřejné správy České republiky, Zákona o léčivech 378/2007 Sb., <http://portal.gov.cz/wps/portal/s.155/701?number1=&number2=&name=z%C3%A1kon+o+l%C3%A9civech&text=>

Státní ústav pro kontrolu léčiv, <http://www.sukl.cz/4-ctvrtleti-a-za-cely-rok-2009>