

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Geologie

Studijní obor: Geotechnologie



Martin Šrot

Problematika léků v povrchových a podzemních vodách

The issue of drugs in surface and ground waters

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/školitel: doc. RNDr. Zbyněk Hrkal, CSc.

Praha, 2013

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 12. 8. 2013

Podpis

Poděkování

Rád bych poděkoval doc. RNDr. Zbyňku Hrkalovi, CSc., za cenné rady a vstřícnost při konzultacích během vypracování bakalářské práce. Rovněž bych chtěl poděkovat Ing. Vítu Kodešovi a MUDr. Františku Kožíškovi, CSc., za pomoc při získání potřebných informací. Děkuji také své rodině za podporu.

Abstrakt

Předložená práce pojednává o stavu výzkumu přítomnosti převážně léčivých látek ve vodních útvech České republiky a v menší míře se věnuje této problematice i v zahraničí. Uvádí přehled nejčastěji se vyskytujících léčivých látek a způsoby jejich zjišťování. Popisuje možné zdroje znečištění a dopad působení těchto látek na životní prostředí.

Klíčová slova: podzemní vody, povrchové vody, léčiva, kontaminace

Summary

The presented work deals with the state of research of medicinal substances in water formations of Czech Republic and in smaller amount it deals with this issue abroad. It provides an overview of the most frequently occurring medicinal substances and methods for their detection and also describes the possible sources of pollution and impact of these substances on the environment.

Keywords: ground water, surface water, drugs, contamination

Obsah

1. Úvod	7
2. Stručná historie léčiv	8
3. Legislativa týkající se farmaceutických látek	10
3.1 Legislativa Evropské unie	10
3.1.1 Chemický stav a znečištění vod v EU: problém a řešení	10
3.1.2 Právní předpisy o léčivech	11
3.2 Legislativa České republiky	11
4. Léčiva	12
5. Přehled hlavních léčiv ve vodě	14
5.1 Skupina léčiv NSAID	14
5.2 Antidepresiva	15
5.3 Fibráty	16
5.4 Hormony	16
6. Zdroje znečištění	17
7. Rozšíření léčiv a jejich dopad na životní prostředí	18
7.1 Povrchové vody	18
7.2 Podzemní vody	19
7.3 Pitná voda	19
7.4 Půda	19
8. Analytické možnosti	21
8.1 Metody stanovení stopových koncentrací léčiv v pitné vodě	22

9. Procesy zpracování odpadních vod	24
9.1 Fotochemická degradace	24
9.2 Sorpce	25
9.3 Biodegradace	25
10. Jiné možné mechanismy odstranění léčiv	26
10.1 Chemická oxidace a ozonizace	26
10.2 Nanofiltrace a reverzní osmóza	26
10.3 Aktivní uhlí	27
10.4 Kořenové čistírny odpadních vod	27
11. Stav léčiv v České republice	29
12. Závěr	34
13. Literatura	35

1. Úvod

Hlavním cílem této práce je podat přehled o stavu výzkumu léčivých látek v povrchových (Váňa et al., 2012) a v podzemních (Rozman et al., in press) vodách v České republice a v menší míře ve světě. Dalším cílem práce bylo popsat jejich zdroje ve vodách, jaký je očekávaný objem léčiv ve vodách, dopad na životní prostředí a metody, kterými se zjišťují koncentrace léčiv ve vodách.

V první kapitole popisují stručnou historii léčiv. Druhá kapitola řeší příslušnou legislativu pro pitnou, povrchovou, podzemní a odpadní vodu v Evropské unii a poté v České republice. V dalších třech kapitolách se věnují obecně léčivým látkám, které jsou nejčastěji zjištěné ve vodách, jejich zdrojům a dopadu na životní prostředí. Poslední dvě kapitoly popisují analytické metody, kterými je možné zjišťovat koncentrace léčivých látek ve vodách a aktuální stav výzkumu léčiv v této souvislosti na území České republiky.

V závěru se zabývám možnostmi, kterými by bylo možné zlepšit snížení koncentrací léčivých látek ve vodních útvech a zamezit tak jejich šíření dál do přírodního prostředí.

2. Stručná historie léčiv

Způsob získávání a aplikace léčiv prošel v průběhu historie zajímavým vývojem. Původně byla léčiva vyráběna pouze z přírodních zdrojů na základě zkušeností lidového léčitelství a v současnosti máme průmyslově vyráběná chemoterapeutika definovaného složení a účinku. Moderní chemoterapeutika jsou výsledkem cíleného výběru prováděného v rámci farmaceutického výzkumu a představují většinu z léčiv, používaných v dnešní době (Hampl, Paleček, 2002).

Historii léčiv můžeme rozdělit do několika etap:

1) Přírodní léčiva

Toto období trvalo několik staletí (od počátku existence lidského rodu až do konce 16. století). Empiricky, metodou pokus-omyl bylo získáno velké množství poznatků o účincích různých přírodních látek na lidský organismus. Nešlo jen o účinky léčivé. Bylo také zjištěno psychotropní působení různých materiálů, jako omamně účinky opia, psychostimulační účinky listů koky atd. Člověk získal a následně i využil toxikologické poznatky, např.: znalost tzv. šípových jedů kurare (*Strychnos toxifera*). K přípravě léků se výhradně používaly přírodní zdroje. Léčiva vyrobená v této etapě se označují jako léčiva první generace. Jako další příklad lze uvést rostlinné směsi, minerály aj. (Hampl, Paleček, 2002).

2) Iatrochemie

Iatrochemie se považuje za předchůdkyni farmaceutické chemie. Počátky využívání chemických léčiv jsou spojeny s rozvojem alchymie v renesanci. Z alchymie vycházel i Paracelsus (1493–1541), který definoval vztah mezi dávkou a toxicitou („nevratnost účinku činí z látky jed“) a svým učením založil iatrochemii. Mimo jiné se domníval, že látky chemického původu jsou jako léčiva rovnocenná látkám přírodním a kladl důraz na pozorování a experiment. Myšlenka iatrochemie se zakládá na představě, že příčinou špatné funkce organismu jsou změny v jeho chemickém složení a poté je úkolem lékařů vhodnými způsoby (nejčastěji chemickými; což znamená zavedení anorganických látek do léčby, především jednoduchých sloučenin kovů – oxidů, sulfidů, solí) tento stav napravit. Velkým

přínosem pro rozvoj farmaceutické chemie se stala izolace alkaloidu morfinu z opia, kterou provedl v roce 1803 Sertürner (Paul, Schiff, 2002).

Počátkem 19. století vznikl díky rozvoji chemie specializovaný farmaceutický průmysl. Uskutečnila se izolace a výroba antimalarika a antipyretika chininu, který snižuje horečku. Byla také nalezena první organická léčiva. Jsou to chemické látky nebo jednodušší směsi sloučenin, u nichž byly postupně objevovány jejich chemická složení a struktura. Biologických vlastností se dosáhlo empiricky, převážně vlivem náhody. Léčiva z této doby se označují jako léčiva druhé generace (Hampl, Paleček, 2002).

3) Syntetická léčiva

Za důležitý mezník ve vývoji chemických léčiv je označována Knorrova syntéza antipyretika fenazonu (antipyrinu) v roce 1883. Význam Knorrovy syntézy však spočíval především v novém přístupu k hledání nových léčiv. K dalšímu rozvoji přispěla především ve 20. století biochemie. Umožnila ujasnit podstatu transportu chemických látek v organismu, jejich distribuci, metabolismus a vylučování (Hampl, Paleček, 2002).

Vznikl též nový vědní obor zvaný farmakologie zabývající se vzájemnými interakcemi léčiva a organismu. Látky vzniklé cílenou obměnou struktury sloučenin přírodního či systematického původu o známém biologickém účinku jsou označovány za látky třetí generace (Hampl, Paleček, 2002).

4) Cíleně navrhovaná léčiva

Začátkem 2. poloviny 20. století započal vývoj oboru, který se v literatuře často označuje jako QSAR (Quantitative Structure Acitivity Relationship). Ze znalosti vztahů mezi strukturou chemických látek a jejich biologickou aktivitou by bylo možné předpovídat biologickou aktivitu i u těch látek, které stále nebyly syntetizovány, a tak se přesněji zaměřit na proces vyhledávání nových léčiv, pesticidů, herbicidů apod. Za léčiva čtvrté generace jsou považována farmaka, protože jejich struktura byla navržena na využití korelačních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou sloučenin. Metody QSAR se ve velké míře využily např. při vývoji nesteroidních protizánětlivých látek (Hampl, Paleček, 2002).

3. Legislativa týkající se farmaceutických látek

3.1 Legislativa Evropské unie

Legislativa Evropské unie, směrnice 2006/118/EC pro podzemní vody a směrnice 2008/105/EC pro povrchové vody, se problematikou léčiv ve vodách nezabývá. Chystaná novelizace směrnice 2008/105/EC pro povrchové vody již ale obsahuje tři látky, o kterých bude pojednáno dále, a to 17α -ethinylestradiol, 17β -estradiol a diklofenak.

3.1.1 Chemický stav a znečištění vod v EU: problémy a řešení

„Z hodnocení chemického stavu vod v EU vyplývá, že u velké části (cca 40 %) vodních útvarů není stav známý. Sledování je v mnoha členských státech EU nedostatečné a nesprávně prováděné, zejména v případech, kde se nesledují všechny prioritní látky, kde je počet monitorovaných vodních útvarů velmi omezený a/nebo kde je nevhodný výběr složky vodního prostředí, v níž jsou tyto látky sledovány. Splnění povinnosti sledování podle rámcové směrnice o vodě je zásadní pro zjištění řádného rozhodování, především vzhledem k tomu, že náklady na sledování jsou řádově mnohem nižší než náklady plynoucí z přijetí nevhodných opatření. Před rámcovou směrnicí o vodě řešila EU významné chemické a jiné znečištění vodního prostředí, z bodových zdrojů i rozptýlené, pomocí několika právních předpisů, včetně směrnice o čištění městských odpadních vod, směrnice o dusičnanech, směrnice o přípravcích na ochranu rostlin a směrnice o průmyslových emisích. Tyto předpisy chrání vodní zdroje před znečištěním živinami a/nebo dalšími chemickými látkami ze zemědělství, domácností a průmyslu. I když se v provádění těchto směrnic významně pokročilo, nebylo dosaženo úplného souladu, což brání splnění jejich environmentálních cílů. Rozptýlené znečištění a znečištění z bodových zdrojů stále představují značný tlak na vodní prostředí, a to u asi 38 %, resp. 22 % evropských vodních útvarů” (Plán na ochranu vodních zdrojů Evropy, 2012).

3.1.2 Právní předpisy o léčivech

„Existuje rozdíl mezi environmentální ochranou poskytovanou podle právních předpisů o humánních a o veterinárních léčivých přípravcích. Obojí vyžadují hodnocení environmentálních rizik a individuální posouzení potřeby ochranných opatření, ale pouze u veterinárních léčivých přípravků může povolení problematiku životního prostředí zohlednit. Znečištění životního prostředí rezidui léčivých přípravků je stále větším problémem. Komise EU má o rozsahu tohoto problému předložit zprávu spolu s posouzením, zda je nutná změna právních předpisů EU o léčivých přípravcích nebo jiných právních předpisů EU. Na základě dostupných informací navrhla Komise dne 31. ledna 2012 změnu směrnice o normách environmentální kvality a rámcové směrnice o vodě, jíž se mimo jiné přidává na seznam prioritních látek podle uvedených právních předpisů 15 látek (včetně tří již výše uvedených, 17 α -ethinylestradiol, 17 β -estradiol a diklofenak). Tato změna po svém přijetí posílí úlohu rámcové směrnice o vodě při určování rizik pro vodní prostředí nebo jeho prostřednictvím. Poskytne také užitečné údaje pro přípravu dalších opatření” (Plán na ochranu vodních zdrojů Evropy, 2012).

3.2 Legislativa České republiky

Z nařízení vlády č. 61/2003 Sb. ve znění nařízení vlády č. 23/2011 pro odpadní vody, z vyhlášky č. 98/2011 Sb. pro povrchové vody a z vyhlášky č. 5/2011 Sb. a z nařízení vlády č. 416/2010 Sb. pro podzemní vody vyplývá, že česká legislativa otázku výskytu farmaceutických látek ve vodách neřeší. Vyhláška č. 252/2004 Sb. pro pitné vody, která vychází ze směrnice 98/83/EC, se také nezabývá otázkou farmaceutických látek.

Pokud vyhláška pro pitné vody bude nově zahrnovat i mikropolutanty, dojde k značnému nárůstu finančních nákladů pro stanice hygienické kontroly, státního monitoringu, vodárenských společností a mnoho dalších institucí (Rozman et al., in press).

4. Léčiva

Léčiva můžeme rozdělit na základě jejich odolnosti vůči životnímu prostředí do tří skupin.

- I. látky lehce odbouratelné (př. kyselina acetylsalicylová)
- II. látky stálé a hydrofilní (bezafibrát)
- III. látky stálé a litofilní (ofloxacin)

Porovnáme-li jejich nebezpečí z hlediska ochrany prostředí, tak jsou látky ze třetí skupiny nejnebezpečnější, a to z toho důvodu, že se mohou začlenit do potravních řetězců. O zařazení látky do jedné ze skupin rozhodují jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a zejména rozpustnost, K_{ow} (rozdělovací koeficient 1-oktanol-voda), pK_a , K_h (Henryho konstanta). Jedním z problémů je, že u většiny látek neznáme jejich parametry, a proto se nemůžeme řídit ani zařazením do skupin ATC (Anatomicko-Terepeuticko-Chemická klasifikace). Z několika podskupin léčiv bych se zmínil o dvou důležitých. První je EDC (Endocrine Disrupting Compounds), do které patří xenobiotika. Tyto látky dokáží narušit činnost živého organismu, protože ovlivňují žlázy produkující hormony, nebo jde přímo o látky, napodobující účinky nejrůznějších hormonů. Do této skupiny patří např. estrogény nebo sloučeniny s estrogení aktivitou. Druhá podskupina se označuje ICM (Iodinated x-ray Contrast Media), jde o kontrastní látky využívané při rentgenovém vyšetření. Tyto látky jsou velmi odolné vůči všem procesům používaným v čistírnách odpadních vod (Kotyza et al., 2009).

Díky možným expozičním důsledkům by se měla věnovat větší pozornost dvěma skupinám léčiv. První skupinu tvoří antibiotika. V nízkých koncentracích při chronické expozici jsou schopna vyvolat vyšší odolnost u patogenních bakterií, což může mít v budoucnu významný dopad na způsob a možnosti léčby některých onemocnění. Druhou skupinu představují perorální hormonální kontraceptiva, která dokáží negativně ovlivňovat reprodukční schopnosti některých organismů. Jako příklad lze uvést studii kanadského týmu (Kidd et al., 2007), který po dobu 7 let sledoval účinky 17β -ethinylestradiolu na populaci stěvlí (*Phoxinus*) v jednom z pokusných jezer na severozápadě kanadské provincie Ontario. V jezeře po celou dobu udržovali průměrnou koncentraci 17β -ethinylestradiolu okolo 5 ng/l. Prokázala se změna pohlaví samčích stěvlí už po dvou letech, při nichž došlo ke změnám struktury v tkáních pohlavních orgánů. 17β -ethinylestradiol také snižoval reprodukční schopnost samic, což mělo za následek rozpad zkušební populace (Kotyza et al., 2009).

Relativně velkou skupinu specifických látek představují mikropolutanty a jsou považovány za nový druh znečištění odpadních a povrchových vod. Při kontaminaci zdrojů pitné vody svými účinky negativně ovlivňují nejen vodní ekosystémy, ale i zdraví člověka. Jde o farmaka a produkty osobní spotřeby označované PPCP (Pharmaceuticals and Personal Care Products). Lze sem zařadit látky, vyskytující se kromě léků v kosmetických a čisticích prostředcích (Váňa et al., 2012).

5. Přehled hlavních léčiv ve vodě

Mezi nejznámější léčivé látky kontaminující vodní útvary patří kyselina salicylová, diklofenak, ibuprofen, kyselina klofibrová a karbamazepin (Váňa et al., 2009).

Dále do této skupiny patří např. ethinylestradiol, paracetamol, fluticasone, salbutamol, atenolol, metoprolol, propranolol, aspirin, estriol, testosteron, androstenedion, kofein, erythromycin, naproxen nebo prozac (Peake, Braund, 2009).

5.1 Skupina léčiv NSAID

NSAID jsou nesteroidní protizánětlivá léčiva sloužící zejména k léčbě bolesti. Působí protizánětlivě a ulevují od horečnatých stavů. Nacházejí se ve středu vědeckého zájmu, poněvadž mají širokou distribuci a jsou volně dostupné v lékárnách. Tato skupina zahrnuje mnoho léčiv, mezi nejznámější patří ibuprofen, diklofenak, kyselina acetylsalicylová a ketoprofen. Zejména ibuprofen, ale i další léčiva z této skupiny, se prodávají jako směsi s hlavní protizánětlivou složkou, obsahující stimulační složky kofein a pseudoefedrin, jež snižují překrvení sliznic (Svoboda et al., 2009).

Diklofenak (CAS 15307-86-5) je analgetikum a nesteroidní protizánětlivé léčivo. Přibližně 70% diklofenaku se používá ve formě volně prodejné masti (Váňa et al., 2012) ke zmírnění symptomů onemocnění kloubů končetin a páteře, např. revmatoidní artritidy, osteoartrózy aj. (Svoboda et al. 2009). Diklofenak se řadí k běžným lékům, jejichž obsah je sledován ve vodách po celém světě (Peake, Braund, 2009).

Subletální toxické účinky tohoto léku byly zkoumány na pstruhu duhovém (*Oncorhynchus mykiss*) a to tak, že ryby byly vystaveny koncentraci diklofenaku v rozsahu 1–500 µg/l po dobu delší než 28 dní. Histologické změny byly objeveny v ledvinách a v žábřácích, kdy pozorovatelný efekt nastane již při koncentraci 5 µg/l. Podstatná část množství diklofenaku související s bioakumulací se vyskytuje v játrech, žábřácích a ve svalstvu pstruha (Schwaiger et al., 2004).

Z toho vyplývá, že dlouhodobým vystavením koncentracím diklofenaku přípustným s ohledem na životní prostředí může dojít k celkovému zhoršení zdravotního stavu ryb. Tento účinek je však méně závažný než hlášený úbytek populace indických supů, jež se živili mršinou obsahující diklofenak – léčených domácích zvířat a dobytka (Oaks et al., 2004).

Spotřeba diklofenaku v ČR je zhruba 20 t/rok a zjištěné koncentrace v odpadní vodě na přítoku do čistírny odpadních vod (ČOV) se pohybují v rozsahu 190 až 1 000 ng/l (Váňa et al., 2010).

Ibuprofen (CAS 15687-27-1) se užívá hlavně perorálně a je jedním z nejprodávanějších léčiv. Jeho stimulační složka pseudoefedrin se také používá k nelegální výrobě pervitinu a odhaduje se, že v České republice tato spotřeba dosahuje až 12 t ibuprofenu s obtížně odhadnutelným a regulovatelným osudem (Svoboda et al., 2009).

Z výše uvedené studie (Váňa et al., 2010) vyplývá, že celková spotřeba ibuprofenu v ČR je přibližně 200 t/rok a zjištěné koncentrace v odpadní vodě na přítoku do ČOV dosahují 4 500 až 220 000 ng/l.

Kyselina salicylová (CSA 69-72-7) je základní metabolit kyseliny acetylsalicylové, což je známý a často užívaný lék Aspirin (CSA 50-78-2). Aspirin je užíván k léčení podobných symptomů jako ibuprofen (Svoboda et al., 2009). Ve velmi malých množstvích se používá také při léčbě očních chorob a v odpadních vodách se téměř nevyskytuje (Váňa et al., 2012).

Ze studie (Váňa et al., 2010) plyne, že spotřeba Aspirinu (kyseliny acetylsalicylové) v ČR je odhadována až na 600 t/rok a zjištěné koncentrace v odpadní vodě na přítoku do ČOV jsou v rozsahu 11 000 až 67 000 ng/l.

5.2 Antidepresiva

Antidepresiva jsou léky užívající se zejména ke snížení příznaků nervových onemocnění (deprese). Tyto látky ovlivňují neurotransmitery (chemické přenašeče nervového vzruchu v mozku), které působí změny nálad (Antidepresiva, 2013).

Karbamazepin (CSA 298-46-4) je označován jako antiepileptikum, antidepresivum apod., užívá se jen perorálně a pouze na lékařský předpis (Váňa et al., 2012).

Nejčastěji předepisovanými antidepresivy jsou ta, která slouží ke kontrole míry zpětného vstřebávání serotoninu z nervových synapsí v mozkových centrech. Ve velkých množstvích se užívají mimo jiné k léčbě bolestivých stavů např. po amputacích (Svoboda et al., 2009).

Ze studie (Váňa et al., 2010) plyne, že spotřeba antidepresiv v ČR představuje přibližně 7,5 t/rok a zjištěné koncentrace v odpadní vodě na přítoku do ČOV byly naměřeny v rozsahu 180 až 1 600 ng/l.

5.3 Fibráty

Základním metabolitem fibrátů je kyselina klofibrová (CSA 882-09-7). Využívají se pro kontrolu hladiny lipoproteinů v krvi a mají značný účinek na usazování cholesterolu v cévním řečišti a krevní tlak. Kyselina klofibrová je strukturální izomer zakázaného herbicidu mecopropu (Svoboda et al., 2009).

Spotřeba fibrátů v ČR dosahuje přibližně 10 t/rok, zjištěné koncentrace v odpadní vodě na přítoku do ČOV jsou v rozsahu 10 až 20 ng/l (Váňa et al., 2010).

5.4 Hormony

Estrogenní hormony estron, 17β -estradiol, syntetický 17α -ethinylestradiol jsou součástí kontraceptiv apod. Estron a 17β -estradiol jsou přirozené hormony a během biologického čištění dojde k přeměně 17β -estradiolu na estron, který se dále metabolizuje na CO_2 a H_2O (Svoboda et al., 2009).

Jelikož se estradioly, včetně syntetického 17α -ethinylestradiolu, rozkládají přes estron, jeho koncentrace určené ve výtocích z ČOV jsou klasifikovány jako degradační meziproduct (Váňa et al. 2012). Byl prokázán vliv stopových koncentrací antikoncepčního prostředku ethinylestradiolu na poškození pohlavního vývoje a rostoucí feminizaci ryb (Peake, Braund, 2009).

Ze studie (Váňa et al., 2010) plyne, že zjištěné koncentrace v odpadní vodě na přítoku do ČOV se pohybují v rozsahu 6 až 100 ng/l.

6. Zdroje znečištění

Pacienti obecně a např. ženy, které používají hormonální antikoncepci, jsou označováni jako primární zdroj odpadních léčiv a jejich metabolitů ve vodě. Dalším zdrojem jsou léky s proslou trvanlivostí, které se dostávají do koloběhu průsakem ze skládek nebo spláchnutím do odpadu. Stabilizované čistírenské kaly, farmaceutická výrobní zařízení aj. jsou považovány za menší zdroje (Kotyza et al., 2009).

Studie realizované v USA odhalily, že průsak skládek může představovat velmi podstatný zdroj organických kontaminantů odpadních vod. Proto řada amerických států začala doporučovat odstraňování léčiv v plastových kontejnerech před uložením na skládku, aby se jejich dopad na přírodní prostředí snížil. Ačkoli plastové kontejnery vydrží neporušené po desetiletí, tak se tím oddálí nebezpečí jen dočasně. Jestliže je organický materiál na skládce spálen, přítomná léčiva se převážně rozloží do neškodných plynů, které se rychle rozšíří do atmosféry (Peake, Braund, 2009).

Ke znečištění životního prostředí vedou rovněž veterinární léčiva užívaná v poměrně velkých množstvích (Kožišek, Jelíková, 2012).

Zdrojem znečištění kosmetickými preparáty, steroidy a hormony mohou ale být i komunální odpady a kaly, které pocházejí z ČOV. Průsak z terénu do podzemních vod, popřípadě použití břehové infiltrace, má za následek možnou kontaminaci zdrojů pro výrobu pitné vody (Váňa et al., 2011).

7. Rozšíření léčiv a jejich dopad na životní prostředí

Aktivní látky jsou po požití léku vylučovány z těla buď v nezměněné podobě, nebo ve formě jejich metabolitů. Splaškovými vodami odcházejí do ČOV, kde nejsou všechny zachyceny a procházejí dál do recipientu. Tam se dá očekávat jejich působení na říční biocenózu a pokračující transport do dalších ekosystémů. Nelze proto vyloučit kontaminaci podzemních vod a pitných zdrojů (Kotzya et al., 2009).

Přípustné koncentrace léčiv v životním prostředí již byly naměřeny a jsou v rozmezí 10^3 až 10^7 krát nižším než známé hodnoty letální dávky (LC_{50}) a střední efektivní koncentrace (EC_{50}) pro různé organismy. Proto je nepravděpodobné, že se vyskytnou smrtelné nebo akutní toxické účinky. Na příkladu diklofenaku a jeho vlivu na populaci pstruha ale plyne, že se mohou vyskytnout nezjištěné subletální nebo chronické účinky (Peake, Braund, 2009).

Posuzování nebezpečnosti látek tohoto typu na životní prostředí vyžaduje informace ekotoxikologického charakteru, a to nikoli jen o aktivní látce, ale také o jejích metabolických a degradačních produktech. Bohužel vzhledem k nákladům na získání těchto dat a k časové náročnosti máme takových údajů v současné době velmi málo. Další nevýhodou oproti průmyslovým odpadům a agrochemikáliím je značná biologická aktivita léků, plynoucí z toho, že se vyrábějí s cílem postihovat určité systémy (např. receptory, enzymy). Také se při hodnocení dopadu konkrétních přípravků na životní prostředí nelze spoléhat pouze na údaje spojené s objemem jejich distribuce, protože nevypovídají nic o obsahu a účinnosti jednotlivých léčivých látek, jejich degradabilitě a biologické aktivitě. Po transformaci výchozí látky může totiž biologická aktivita mnohonásobně vzrůst (Kotzya et al., 2009).

Pokud by se skutečně prokázal možný vliv znečištění vod látkami včetně léčiv na životní prostředí, bude zapotřebí modernizovat stávající ČOV tak, aby se dosáhlo vyšší účinnosti při odstraňování těchto sloučenin (Rozman et al., in press).

7.1 Povrchové vody

Povrchové vody jsou nejexponovanější oblastí životního prostředí. Jde převážně o střední a dolní toky řek, kde se vyskytují aglomerace a tudíž i mnoho ČOV. Bylo by tedy nejlepší začít řešit ochranu vod před léčivy zde. Jednou z výhod dolních toků je ředění xenobiotik, které přicházejí z ČOV (Kotzya et al., 2009).

7.2 Podzemní vody

Doposud se mělo za to, že podzemní vody jsou znečišťovány léčivy jen nepatrně. Během posledních let se však objevily výzkumy zabývající se znečištěním podzemních vod farmaceutickými látkami (např. Rozman et al., in press). Je otázkou času, kdy se situace zhorší natolik, že dojde buď k úplnému nasycení zemin těmito látkami, nebo např. změnou vnějších podmínek se začnou uvolňovat zpět do vody (Kotyza et al., 2009).

Za zmínku zde stojí výzkum prováděný v současné době ve Výzkumném ústavu vodohospodářském T. G. Masaryka, v. v. i. Ze sledování jakosti podzemních vod pod psychiatrickou léčebnou v Horních Beřkovicích ve středních Čechách plyne, že do nich proniká hned několik různých látek. Vzhledem k tomu, že v psychiatrické léčebně dochází k vysoké spotřebě léčiv, lze předpokládat i relativně vysoký obsah sledovaných látek pod čistírnou odpadních vod. Výzkum prokázal, že karbamazepin, ibuprofen, diklofenak a hormony (estron, 17-ethinylestradiol a syntetický 17 α -ethinylestradiol) nejsou 100% odbourány pomocí ČOV. Výsledky nabízejí řadu otázek, např. jak jsou zjištěné dávky léků nebezpečné. Zároveň nastává ekonomický problém, protože obecně jsou analýzy vod určeny ke sledování specifických polutantů drahé (Rozman et al., in press).

7.3 Pitná voda

V pitné vodě byla jako první xenobiotikum z kategorie léčiv zjištěna kyselina klofibrová. Byla také potvrzena kontaminace několika dalšími látkami, včetně např. karbamazepinu a bezafibrátu (Kotyza et al., 2009).

Metody pro stanovení stopových koncentrací léčiv v pitné vodě jsou popsány níže v analytických metodách, viz kapitola č. 8.1.

7.4 Půda

Při rozšiřování léčiv do půdy hraje hlavní roli použití stabilizovaného čistírenského kalu jako druhotného hnojiva v zemědělství. To může mít za následek kontaminaci zemědělských ploch a proniknutí léčiv a jejich metabolitů do potravinových řetězců. Záleží na vlastnostech daných látek, ale dojde buď k sorpci na částice půdy nebo vlivem srážek či závlahové vody k proniknutí látek do krajiny. Po sorpci na půdní částice může nastat degradace různých

xenobiotik, ale i léčiv (Kotyza et al., 2009).

Jako příklad lze uvést situaci v dolnosaském městě Braunschweig, kde byla po dobu delší než 45 let zemědělská pole zavlažována a hnojena vodou a čistírenským kalem. Ze studie (Ternes et al., 2007), která řešila daný problém, vyplývá, že pole byla zavlažována vodou obsahující různá léčiva o koncentracích kolem 1 µg/l. Z analýzy prosakující vody dále vyplynulo, že z 52 sledovaných látek byly detekovány jen 4, a to karbamazepin, sulfametoxazol a dvě ICM. Přes 80 % léčiv bylo degradováno. Jelikož se studie nezabývala produkty rozkladu, lze jen usuzovat, že se mohou průsakem dostat do podzemních vod a šířit dál (Kotyza et al., 2009).

8. Analytické metody

V posledních 10 až 15 letech se pokročilo v možnostech, jak analyzovat odpadní vody a stanovit stopová množství léčiv. Přispěly k tomu významně studie z německých odpadních vod v roce 1998 (Ternes, 1998), v Itálii v roce 2000 (Zuccato et al., 2000) a v rozsáhlé míře v amerických tocích během let 1999–2000 (Kolpin et al., 2002). Strategie výběru léků pro monitorování v přírodních vodách je založena na výpočtu objemu prodeje násobeno procentem metabolického vylučování léků, které již byly měřeny ve vodě a těch léků, které mohou být problematické následkem jejich vysoké aktivity a potenciální aktivity i při použití nízkých objemů (Peake, Braund, 2009).

Stanovení množství léčiv ve vzorcích komplikuje složitá matrice (asi nejsložitější je u vzorků odpadní vody). Ze studie (Kujawa et al., 2006) vyplývá, že při analýzách nejvíce vadí interakce léčiv s huminovými kyselinami. Xenobiotika vykazují velmi nízké koncentrace, řádově $\mu\text{g/l}$ a nižší. Proto je třeba vzorky předběžně upravovat, k čemuž se nejčastěji využije metoda SPE (Solid Phase Extraction). Obě metody mají velké nároky na přístrojové vybavení, úpravu vzorků a metodiku stanovení. S kvantifikací jsou taky spojeny specifické způsoby získávání metabolitů. Ve většině případů totiž neznáme jejich strukturu, takže je nelze ani dokonale izolovat (Kotyza et al., 2009)

Možností úpravy vzorku je rovněž metoda LLE (extrakce kapalina/kapalina). Nejvíce používanou analytickou metodou kvůli její vysoké selektivitě a citlivosti je ale kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií, označována zkratkou LC/MS (Kotyza et al., 2009).

Ostatní používané metody:

- iontová chromatografie (IC)
- vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC)
- kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií LC/MS/MS
- plynová chromatografie (GC)
- plynová chromatografie s hmotnostní detekcí (GC-MS)
- plynová chromatografie spojená s tandemovou hmotnostní spektrometrií (GC-MS-MS)

V České republice byla pro výzkum v chemické laboratoři VÚV T. G. M., v. v. i., zvolena metoda vysokoúčinné kapalinové chromatografie s detekcí v ultrafialovém spektru (HPLC/UV, Svoboda et al., 2009).

Nedávno byla ustanovena srovnávací databáze, založená na vyhodnocení možných rizik farmaceutických kontaminantů v životním prostředí, která se soustředí na přímořské prostředí a ústí řek. K zařazení sloučenin využívá pěti odlišných kombinací fyzikálně-chemických a toxikologických údajů, jež kladou důraz na různorodá rizika. Z naměřených výsledků představují největší riziko pro životní prostředí léky užívané k léčbě infekčních onemocnění. Z nastavení databáze však vyplývá zřejmý nedostatek v dostupných údajích, aby bylo možné předpovědět vliv mnoha jiných léčiv na životní prostředí (Peake, Braund, 2009).

Za účelem vyhodnocení skutečného nebo případného dopadu vypouštěných léčiv do životního prostředí je nutné zjistit koncentrace původní a metabolizované formy těchto sloučenin v odpadních vodách. V případě skládek jde v současnosti o nesplnitelný úkol, vzhledem k jejich extrémní různorodosti obsahu pevných částic. Raději se uskutečnilo několik výzkumů na vyvinutí metod přesného měření charakteristických velmi nízkých koncentrací léčiv v tocích související buď s průsakem vod na skládce, popřípadě s upravenou nebo neupravenou formou odpadních vod. Většina těchto metod zahrnuje extrakci léčiv pomocí extrakce pevnou fází (SPE), separaci kapalinové chromatografie a detekci pomocí spektrometrie (např. LC-MS-MS). Limity metod během separace a kvantifikace 27 sloučenin v tak pestré skupině léčiv, steroidů, pesticidů a PCP byly zjištěny pod 1,0 pg ($< 1,0 \cdot 10^{-12}$ g) a výtěžnost většiny složek přesahovala 80 % (Peake, Braund, 2009).

8.1 Metody stanovení stopových koncentrací léčiv v pitné vodě

Za nejběžnější exaktní postup hodnocení je považována rychlá screeningová metoda doporučená Světovou zdravotnickou organizací (WHO). Ta vychází z porovnání teoretické celoživotní dávky přijaté průměrnou konzumací dvou litrů pitné vody denně se spodní hranicí denní léčebné dávky daného léčiva (MTD – Minimum Therapeutical Dose). Poté se určí hodnota, tzv. rozdíl expozice (MOE – Margin Of Exposure). Zpravidla se neočekává stálá konzumace léčiva, tudíž MTD nelze z toxikologického hlediska stanovit. I když je znám tento fakt, Světová zdravotnická organizace doporučuje tuto metodu k určení vlivu expozice

daného léčiva na zdraví a také k tomu, jestli se má výzkum dále věnovat toxikologickým vlastnostem látky (Kožíšek, Jeligová 2012).

Dalším způsobem hodnocení je použití nejnižší zjištěné dávky (LOEL – Low Observed Effect Level), kdy byl potvrzen škodlivý účinek. Ta je dělena bezpečnostním faktorem (např. 10 pro inter-individuální variabilitu a 30-3 užitím NOEL (No Observed Effect Level) místo LOEL. Tím se docílí zdánlivě bezpečné denní dávky, s níž se znovu srovnává denní dávka přijatá z pitné vody. Velmi se podobá postupu MTD a MOE, liší se pouze v použité terminologii, látce a v přesnějším odvození bezpečnostních faktorů (Kožíšek, Jeligová 2012).

Další způsob je založen na výpočtu tzv. přijatelného denního příjmu ADI (Acceptable Daily Intake), jehož hodnoty jsou v $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$. Hodnota ADI je typická pro některá léčiva vyskytující se ve veterinární medicíně a je určena toxikologicky. Princip výpočtu je ten, že se vezme NOEL nebo NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) získaný z experimentů na zvířatech a vydělí se bezpečnostním faktorem (většinou se použije hodnota faktoru 100). Běžně se hodnota ADI používá ke stanovení bezpečného obsahu dané látky v potravinách, hlavně v mléku a v mase (Kožíšek, Jeligová 2012).

Tyto popsané postupy však nemůžeme úspěšně využít ke stanovení látek s karcinogenními, mutagenními, teratogenními a embryotoxickými účinky, protože i nejmenší možná dávka se považuje za potenciálně nebezpečnou. Do této skupiny, obsahující více než 50 druhů léčiv patří mimo jiné chemoterapeutikum metronidazol nebo alkylující cytostatika jako cyklofosfamid nebo ifosfamid (Kožíšek, Jeligová 2012).

Protože u některých látek chybějí toxikologické údaje, používá se nástroj nazývaný toxikologický relevantní práh (TTC – Thresholds of Toxicological Concern). Představuje základní prvek v rychlé screeningové metodě odhadu rizik přítomnosti cizorodých chemických látek v potravě. Pomocí toho parametru se dají určit obecné expoziční limity, pod nimiž se už nepředpokládá riziko škodlivého účinku (Kožíšek, Jeligová 2012).

U hormonálně aktivních látek (např. estrogení hormony) se zejména využívá metoda relativní expozice. Jejím principem je srovnání koncentrací nebo aktivity dané látky, která se detekuje využitím bioassay v pitné vodě s koncentrací nebo aktivitou této látky v potravě (čaj, káva, mateřské či kravské mléko apod.), jenž není považována za rizikovou nebo důležitou (Kožíšek, Jeligová 2012).

9. Procesy zpracování odpadních vod

Konvenční zařízení na úpravu odpadních vod (ČOV) zahrnuje primární a sekundární úpravu a nebylo nikdy navrženo speciálně pro odstranění léčiv. Vzhledem k jejich variabilním fyzikálním a chemickým vlastnostem se účinnost odstranění výrazně liší. Z toho důvodu se značná část současného výzkumu zaměřuje na vyvinutí nových procesů, které by farmaka nebo škodlivé produkty z nich vzniklé dokázaly rozkládat na koncentrace s minimálním dopadem na životní prostředí (Peake, Braund, 2009). V některých případech mají úpravy vod v ČOV téměř nulovou účinnost (Kotyza et al., 2009).

Základní metody, jako je koagulace a flokulace, používané v ČOV k odstranění organického znečištění, jsou při eliminaci léčiv až na několik výjimek neúčinné. Např. ve Frankfurtu nad Mohanem zjistili, že účinnost odstranění léčiv v jedné ČOV je velmi proměnlivá a pohybuje se od 96 % pro propranolol až po 7 % pro karbamazepin (Ternes, 1998).

Další měření, jež byla provedena ve státě New York (USA) na čtyřech ČOV, ukazují, že při snižování obsahu léčiv v odpadní vodě je nejpodstatnějším parametrem doba zdržení pevných částic (Kotyza et al., 2009).

Procesy (Kotyza et al., 2009) vedoucí k eliminaci organických sloučenin z povrchových vod, dělíme na sorpční a degradační (biotické a abiotické).

9.1 Fotochemická degradace

Fotochemická (abiotická) degradace je považována za hlavní proces, který přispívá k samovolnému rozpadu léčiv v povrchových tocích a vodních tělesech. Rozlišují se dva základní mechanismy: přímá fotolýza a radikálový rozpad (Kotyza et al., 2009).

Přímá fotolýza je vyvolána absorpcí slunečního záření molekulou léčiva, což vede k jejímu rozkladu na jednodušší látky. Prvořadými faktory určujícími efektivnost přímé fotolýzy jsou absorpční spektrum dané molekuly a intenzita slunečního záření, kterou převážně ovlivňuje hloubka, kde se absorbující molekula nachází. Sluneční záření je pohlcováno i dalšími rozpuštěnými látkami a hlavně vodou, proto aktivní látky ve větších hloubkách degradují v mnohem menších množstvích. Přestože účinky fotochemické

degradace byly ověřeny na několika sloučeninách, tak u mnoha dalších stále chybějí základní data (Kotyza et al., 2009).

K radikálovému rozpadu dochází účinkem silných oxidačních činidel, jako jsou hydroxylová skupina (OH), alkylperoxyl (RO_2) nebo atomární kyslík (Kotyza et al., 2009).

9.2 Sorpce

Při odstraňování léčiv se v ČOV používá mechanismus sorpce na aktivovaný kal. Zahrnuje dva základní mechanismy, absorpci a adsorpci. Absorpce vzniká hydrofobní interakcí alifatických a aromatických skupin léčiv s lipofilní membránou mikroorganismů a s lipofilními částmi kalu. Adsorpce je založena na působení elektrických sil mezi pozitivně nabitými skupinami xenobiotik a záporně nabitým povrchem biomasy. Vzhledem k těmto procesům vydali např. ve Švýcarsku zákaz používání čistírenských kalů jako hnojiva na zemědělské plochy kvůli podezření, že by zachycené látky mohly proniknout do potravního řetězce (Kotyza et al., 2009).

9.3 Biodegradace

Biodegradaci lze chápat jako úplné rozložení léčiva nebo vznik degradačních produktů částečnou transformací farmak pomocí mikrobiální aktivity aktivovaného kalu. V ČOV dochází k biodegradaci léčiv v malé míře kvůli jejich nízkému obsahu v přítékající odpadní vodě (Kotyza et al., 2009). Zjistilo se, že např. 17α -ethinylestradiol je odolný vůči biodegradaci (Svoboda et al., 2009).

Parametry, které ovlivňují účinnost odbourávání léčiv tímto způsobem, nejsou dobře známy. Mezi nejdůležitější patří stáří kalu v aktivaci, dostupnost léčiv v matrici, oxidačně-redukční podmínky prostředí (aerobní/anaerobní), sorpce (jako kompetiční proces), celkové uspořádání technologie systému a pH. Na těchto parametrech rovněž záleží celková účinnost ČOV jako konečné technologie čištění vody (Kotyza et al., 2009).

10. Jiné možné mechanismy odstranění léčiv

Vzhledem k tomu, že stávající systém čištění odpadní vody se zda být z pohledu přítomnosti léčiv ve vodě neúčinný, je třeba hledat nové progresivní metody a přístupy. Existuje řada možností, které se liší principem, ale i provozními náklady (Kotyza et al., 2009).

10.1 Chemická oxidace a ozonizace

Princip chemické oxidace spočívá v tvorbě oxidantů (OH, O₃) v prostředí čištěné vody, kde poté mohou reagovat s organickými látkami i s léčivými. Hydroxylový radikál (OH[•]), který patří mezi jedno z nejsilnějších oxidačních činidel, se tvoří např. při rozkladu peroxidu vodíku (H₂O₂) iniciovaném UV zářením, ve Fentonově činidlo nebo reakcí excitovaného atomárního kyslíku s H₂O₂ v atmosféře (Kotyza et al., 2009).

Jiným procesem, jímž lze účinně odstranit léčiva a jiné polutanty z odpadních vod navzdory relativně velké selektivitě vůči několika funkčním skupinám (thioly, dvojně vazby, aktivovaný aromatický kruh a alkylaminy), je ozonizace (Kotyza et al., 2009). Ozonizací se zabývaly studie (např. Snyder et al., 2006), kde provedli rozsáhlé monitorování vlivu na léčiva. Z 36 sledovaných látek bylo ozonizací odstraněno 22. Další práce (Andreozzi et al., 2003) dosvědčila, že ozonizací je možné zcela odstranit např. paracetamol v roztoku o počáteční koncentraci 5 mmol/l během 20 minut za vzniku CO₂ a jednoduchých dikarboxylových kyselin. Podobně úspěšný v oxidaci paracetamolu byl systém, který využíval kombinaci H₂O₂/UV.

Ozonizací je tedy možné využít pro široké spektrum látek. Vedlejším a výhodným účinkem jejího použití je dostatečná dezinfekce čištěné vody, jež brání následnému vypouštění patogenů do povrchových vod. Předpokládá se, že po přidání ozonizace do čistícího procesu náklady vzrostou o 0,01 až 0,04 Eur/m³ (Kotyza et al., 2009).

10.2 Nanofiltrace a reverzní osmóza

Mezi progresivní technologie v oblasti čištění odpadních vod se řadí membránové metody. Díky nim získáváme kvalitní výsledky v oblasti separace xenobiotik o nízkých koncentracích. Vhodné jsou zejména pro zachycení estrogenů, protože vykazují silnou sorpci na membránový materiál. Nejvhodnějšími metodami k odstranění léčiv je nanofiltrace a reverzní

osmóza. Zatím se uplatňují pouze při úpravě pitné vody, ale mohou se použít i pro odpadní vody. Za velmi účinné je označováno použití mikro- nebo ultrafiltrace společně s reverzní osmózou. Nanofiltraci bude možné v budoucnu zdařile použít např. při oddělování léčiv a jejich metabolitů z moči pacientů (Kotyza et al., 2009).

Je známo, že membránovým filtračním systémem lze z vody odstranit hormony, jako jsou estriol, testosteron, ale i některé léky (např. paracetamol, ibuprofen a kofein) z přítékajících odpadních vod. Nicméně koncentraci jiných léčiv, jako např. erythromycinu, naproxenu, diklofenaku a karbamazepinu toto membránové zpracování nesnížilo (Peake, Braund, 2009).

Provozní náklady nanofiltrace činí přibližně 0,2 Eur/m³ odpadní vody v závislosti na použitém tlaku a celkovém průtoku (Kotyza et al., 2009).

10.3 Aktivní uhlí

Aktivní uhlí se ve formě granulí nebo prášku využívá k odstraňování mnoha organických polutantů, nejčastěji nepolárního charakteru. Mezi podstatné výhody použití aktivního uhlí patří, že nevznikají meziprodukty nebo metabolity, důležitá je také snadná manipulace a jednoduché odstranění po jeho použití. Obvykle se spaluje, a tím dochází k odstranění všech organických látek včetně adsorbovaných (Kotyza et al., 2009).

Ternes et al. (2002) prokázali, že mezi jednu z nejlépe se adsorbujících sloučenin patří karbamazepin. Ostatními způsoby je tato látka těžko odbouratelná, čímž staví použití aktivního uhlí mezi jednu z perspektivních metod úpravy odpadních vod. Nějaký čas ještě potrvá, než se tato dočišťovací technologie stane i ekonomicky výhodnou (Kotyza et al., 2009).

Temmink a Grolle (2005) uvádí, že náklady potřebné na vyčištění jednoho m³ odpadní vody pomocí technologie využívající aktivní uhlí jsou odhadovány až na 1 Euro/m³ v závislosti na stupni znečištění.

10.4 Kořenové čistírny odpadních vod

Jednou z dalších alternativ snížení množství uvolňovaných léčiv do životního prostředí je použití kořenových čistíren odpadních vod (KČOV). Pracují na principu filtrace, při které dojde k vysrážení kontaminantu na kořenovém systému nebo k absorpci přímo v kořenech. V současné době KČOV dosahují skvělých výsledků v oblasti odstraňování organického

znečištění a nerozpuštěných látek. Schopnost odbourávat např. antibiotika ve vysokých koncentracích byla prokázána u vodních rostlin azoly americké (*Azolla filiculoides*) nebo u stolítku vodního (*Myriophyllum aquaticum*) a babelky řezanovité (*Pistia stratiotes*). Tato technologie vyžaduje jedny z nejnižších nákladů v těch případech, kdy velké objemy vody jsou znečištěny nízkými koncentracemi polutantu. A to je podmínka, kterou léčiva v odpadních vodách splňují (Kotyza et al., 2009).

Přes uvedené možnosti existují při procesech úpravy odpadních vod problémy, které komplikují zdařilé provedení, např. při reverzní osmóze a adsorpci aktivním uhlím je nutný značný přísun energie a vysoká koncentrace látky. Také je řada farmaceutických sloučenin polárních, a proto jen s malou pravděpodobností budou odstraněny hydrofobními interakcemi podílejícími se na adsorpci aktivním uhlím (Peake, Braund, 2009).

11. Stav léčiv v České republice

O výskytu léčiv ve vodách v České republice a v přírodním prostředí obecně máme zatím jen málo údajů. Můžeme tedy jen přibližně uvažovat o míře zasažení našeho okolí léčivy. Z velké části jde o horní toky řek a lze tedy předpokládat, že znečištění léky bude na našem území ve srovnání s ostatními státy EU poměrně nízké. Jeden z průzkumů, který byl proveden na území naší republiky, sledoval rozšíření ženských pohlavních hormonů v řece Vltavě. Na většině míst nebyly estrogeny zjištěny vůbec, a pokud ano, tak v řádu ng/l. Nejvyšší koncentrace byla naměřena ve výtoku z místní ČOV v Uhříněvsi, a to 345 ng/l. (Kotýza et al., 2009).

V České republice je přibližně polovina pitné vody získávána z podzemních zdrojů. Z povrchových zdrojů zhruba 80 % představují chráněné vodárenské nádrže na horních tocích řek. Zbytek, tedy cca 20 %, se jímá přímo z toků nebo z nádrží na dolních úsecích řek. Tam již často ústí odpadní vody a lze se tedy domnívat, že zde vyráběná pitná voda může obsahovat stopové koncentrace léčiv (Kožíšek, Jeligová, 2012).

Jak bylo uvedeno výše na příkladu psychiatrické léčebny v Horních Běřkovicích, provádějí se dnes výzkumy, které potvrzují i v ČR kontaminaci léčivy jak povrchových vod, tak i podzemních, (Rozman et al., in press).

Tab. 1 Seznam 10 druhů léčiv s největším distribučním objemem v počtu balení za rok 2007 v ČR. Ze statistických údajů mimo jiné vychází, že např. v roce 2008 bylo českým spotřebitelům prodáno přes 73 t paracetamolu a 140 t ibuprofenu (Kotýza et al., 2009).

	Léčivá látka	Balení v milionech kusů
1	Paracetamol	15,38
2	Elektrolyty parenterální	10,94
3	Ibuprofen	10,49
4	Kyselina acetylsalicylová (antikoagulancia, antitrombotika)	5,47
5	Paracetamol, kombinace mimo psycholeptik	4,69
6	Kyselina acetylsalicylová (analgetika, antipyretika)	4,08
7	Ambroxol	3,66
8	Xylometazolin	3,58
9	Atorvastatin	3,54
10	Metoprolol	3,54

Tab. 2 Čtyři ČOV z celkem 13 náhodně vytipovaných zařízení v České republice o různé velikosti a odlišné využívané technologii, které byly vybrány pro důkladnější sledování kvůli naměřeným koncentracím monitorovaných látek na přítoku a odtoku. EO znamená počet ekvivalentních obyvatel (Váňa et al., 2012).

ČOV	Počet EO	Technologie čištění
A	Nad 80 000	Mechanicko-biologická ČOV s biologickým odstraňováním dusíku a fosforu, anaerobní stabilizace kalu
B	10 000–50 000	Mechanicko-biologická ČOV (biofiltry), chemické sražení, aerobní stabilizace kalu
C	50 000–80 000	Mechanicko-biologická ČOV s odstraňováním dusíku a fosforu, anaerobní stabilizace kalu (UN-R-N-D-DN)
D	10 000–50 000	Mechanicko-biologická ČOV typu oběhová aktivace s biologickým odstraňováním dusíku, aerobní stabilizace kalu

Na ústavu VÚV T. G. M., v. v. i, proběhl výzkum, který určil seznam pěti nejvýznamnějších látek (plus tři základní hormony) vycházející z dat o spotřebě v ČR podle Státního ústavu pro kontrolu léčiv a ze zveřejněného výzkumu (Svoboda et al., 2009). Informuje o jejich výskytu v odpadních vodách (Váňa et al., 2012).

Při určení lokalit pro detailnější sledování bylo zohledněno několik faktorů. Nejdříve se řešilo, jestli se látky v daném místě vyskytují v obvyklých koncentracích. Dále se kladl důraz na to, aby vybrané ČOV představovaly nejčastěji používané čistírenské technologie v České republice a také, aby se lišily počtem připojených ekvivalentních obyvatel. (Váňa et al., 2012)

Na třech ze čtyř vybraných ČOV bylo v letech 2010 až 2012 provedeno celkem pět sérií odběrů pro stanovení pozorovaných látek v celém profilu technologické linky. Jen u ČOV A proběhly dvě série. Vzorky byly odebírány na přítoku, za mechanickým předčištěním (česle, usazovací nádrž), za jednotlivými stupni biologického čištění (nitrifikace, denitrifikace, regenerace) a na odtoku. Každý vzorek byl prostý, bodový (Váňa et al., 2012).

Tab. 3 Koncentrace sledovaných látek získaných odběry na jednotlivých stupních čisticích procesů. Pro jednotlivé profily se poté spočetla účinnost odstraňování pozorovaných látek v %. Nezahrnuje ČOV D, protože tato čistírna používá na mechanické předčištění jen česla. V profilu mechanického předčištění byl tedy při každém odběru odejmut pouze jeden vzorek (Váňa et al., 2012).

ČOV	Technologie	Kyselina klobifbrová	Diklofenak	Ibuprofen	Kyselina salicylová	Karbamazepin	17β-estradiol (E2)	Estron (E1)
A	Mechanické předčištění	-	36	28	32	5	35	-2
	Biologické čištění	-	-24	98	92	-33	40	90
	Mechanické předčištění	-	-21	6	13	11	18	22
	Biologické čištění	-	-79	99	96	-11	≥ 83	≥ 97
B	Chemické srážení	31	-21	46	80	-34	44	15
	Biofiltry	≥ 41	-8	90	89	-12	≥ 74	84
	Chemické srážení	5	-35	7	28	-5	27	-43
	Biofiltry	≥ 54	20	98	97	-13	≥ 73	94
	Chemické srážení	17	-11	6	9	6	6	4
	Biofiltry	≥ 42	-32	94	91	-24	86	95
	Chemické srážení	-	-18	-10	38	-41	9	2
	Biofiltry	-	-34	55	28	-232	≥ 84	85
	Chemické srážení	-	-32	28	47	-11	36	23
	Biofiltry	-	3	51	91	-3	≥ 69	53
C	Mechanické předčištění	-	16	-1	5	2	4	5
	Biologické čištění	-	-122	99	92	-46	≥ 58	≥ 95
	Mechanické předčištění	-16	0	-10	-28	-63	-7	-3
	Biologické čištění	15	2	96	99	24	≥ 72	≥ 73
	Mechanické předčištění	7	-10	-1	3	-12	45	-19
	Biologické čištění	≥ 51	-5	99	98	2	-849	≥ 97
	Mechanické předčištění	-	-15	-14	1	-2	9	6
	Biologické čištění	-	-4	99	95	11	≥ 85	90
	Mechanické předčištění	-	43	28	49	6	38	29
	Biologické čištění	-	-146	98	80	-45	≥ 38	86

Tab. 4 Celková účinnost odstraňování sledovaných látek v % na ČOV (Váňa et al., 2012).

ČOV	Oběr	Kyselina klobifbrová	Diklofenak	Ibuprofen	Kyselina salicylová	Karbamazepin	17 β -estradiol (E2)	Estron (E1)
A	1	-	20	98	95	-26	≥ 61	90
	2	-	-118	99	96	0	≥ 86	≥ 97
B	1	≥ 59	-31	94	98	-51	≥ 86	86
	2	≥ 57	-8	98	98	-18	≥ 80	92
	3	≥ 52	-46	95	92	-16	87	95
	4	-	-58	50	55	-367	≥ 85	86
	5	-	-28	64	95	-14	≥ 80	64
C	1	-	-88	99	93	-44	≥ 60	≥ 95
	2	2	1	96	98	-24	≥ 70	72
	3	≥ 54	-15	99	98	-10	-422	≥ 96
	4	-	-19	99	95	9	≥ 86	91
	5	-	-40	98	90	-36	≥ 62	92
D	1	66	33	99	97	27	≥ 87	≥ 98
	2	≥ 35	3	99	98	14	93	91
	3	-	-25	98	99	-2	≥ 84	96
	4	-	-19	98	95	3	≥ 94	82
	5	-	-78	98	96	9	≥ 86	73

Z tabulek č. 3 a 4 je zřejmé, že účinnost odstraňování různých látek na ČOV je odlišná. Se zvyšující dobou zdržení na ČOV a hlavně se zvyšujícím se stářím kalu je spojena rostoucí účinnost aktivačního procesu na eliminaci léčiv. Tento fakt je objasněn delší reakční dobou, ale též vyšší diverzitou a adaptací mikrobiálního společenstva aktivovaného kalu. Jelikož na každé z vybraných ČOV dochází zcela k nitrifikaci amoniakálního dusíku, byl zaručen předpoklad vysokého stáří kalu v systému pro účinné biologické odstraňování léčiv (Váňa et al., 2012).

Velmi dobrých výsledků při odstraňování sledovaných látek se dosáhlo u ibuprofenu, kde účinnost činila více než 98 %. I přesto se vyskytlo několik případů, kdy byla účinnost odstraňování nižší než 95 %. Kvůli nízké účinnosti mechanického stupně ČOV je ibuprofen z velké části degradován biologickým stupněm (Váňa et al., 2012).

U kyseliny salicylové se účinnost odstraňování pohybovala v rozsahu 92 až 98 %, což ji řadí mezi látky poměrně snadno odbouratelné z odpadních vod. K jejímu odstraňování dochází téměř vždy pomocí biologického stupně. Lze také využít chemického srážení, při něm se může účinnost odstraňování pohybovat i kolem 80 % (Váňa et al., 2012).

Jak již bylo zmíněno výše, léčiva diklofenak spolu s karbamazepinem jsou odolná vůči čistícímu mechanismu. Jen v několika případech byla zjištěna účinnost odstranění pro karbamazepin maximálně 27 %, u diklofenaku 33 %. Pomalá dekonjugace metabolitů na prvotní látky a dlouhá doba zdržení v každé ze čtyř ČOV měla za následek poměrně vysoký nárůst koncentrací karbamazepinu, i diklofenaku. Údajné zvyšování koncentrace obou látek po průchodu biologickou částí ČOV je způsobeno tím, že při analýzách se určí jenom původní látka a v odebraných vzorcích na přítoku do ČOV jsou zjištěny nižší koncentrace daných látek, které by měly odpovídat součtu koncentrace základní látky a konjugátů (Váňa et al., 2012).

Kyselina klofibrová měla na vybraných ČOV proměnlivé hodnoty koncentrací v přítékající odpadní vodě. Jak na odtoku, tak na přítoku na ČOV A, zčásti i na ČOV D, se její koncentrace pohybovala pod mezí stanovitelnosti analytické metody. Na ČOV B a C byla účinnost odstraňování kolem 55 % a dokonce byl zaregistrován jeden případ, kdy tato látka prošla systémem bez zřetelné změny koncentrace (Váňa et al., 2012).

Naměřené koncentrace estronu v odpadní vodě na přítoku do ČOV se nacházely v rozsahu 30–90 ng/l, zjištěné koncentrace 17 β -estradiolu 10–32 ng/l a 17 α -ethinylestradiol (EE2) byly vždy pod mezí stanovitelnosti (< 10 ng/l). Z těchto tří hormonů bylo možné jen pro estron naměřit data nad mezí stanovitelnosti analytické metody. Vzhledem k nepatrnému vlivu mechanického předčištění byla celková účinnost odstraňování estronu v rozmezí 64 až 99 % a 17 β -estradiolu 60 až 87 % (Váňa et al., 2012)

Výsledky studie autorů Váňa et al. (2012) na čtyřech ČOV v České republice se z převážné části shodují s poznatky publikovanými v práci z roku 2010 (Váňa et al., 2010), ve které řešili otázku odstraňování specifických polutantů v čistírnách odpadních vod. Pro všechny monitorované látky bylo dokázáno, že mechanické předčištění není při odstraňování léčiv a hormonů z odpadních vod podstatné. Prostřednictvím doby zdržení a vysokým stářím kalu byla v ČOV zaručena vysoká účinnosti odstranění ibuprofenu, kyseliny salicylové a estronu, nikoli však diklofenaku a karbamazepinu. Nízké koncentrace naměřené pro kyselinu klofibrovou v přítékající odpadní vodě na každé ČOV tak neodpovídají celkové spotřebě této látky v České republice. Pravděpodobná příčina spočívá v tom, že se od léčiv na bázi fibrátů začíná ustupovat.

12. Závěr

Hlavním cílem této práce bylo podat stručný přehled o stavu výzkumu léčivých látek v povrchových a podzemních vodách v České republice a v menší míře ve světě. Dále popsat jejich zdroje ve vodách, očekávaný objem, dopad na životní prostředí a metody, kterými se zjišťují koncentrace léčiv ve vodách.

O vlivu léčivých látek přítomných ve vodách na zdraví člověka nemáme dost informací. Negativní účinky se nemusí objevit hned, ale až za několik let. Proto je důležité, aby se další výzkumy soustředily i na tuto problematiku.

Jednou z možností, jak zlepšit stav výskytu léčiv ve vodách je novelizace směrnic a vyhlášek, které by zahrnovaly co nejvíc látek. Z příslušné legislativy pro odpadní, pitné, podzemní a povrchové vody totiž vyplývá, že se léčiva v legislativě objevují ojediněle. Zatím jde pouze o tři, 17 α -ethinylestradiol, 17 β -estradiolu a diklofenak.

Vzhledem k velkému množství spotřeby léčiv se jako další možnost, která by vedla ke zlepšení účinnosti jejich odstraňování z vod, nabízí rozšíření čistícího procesu o metodu aktivního uhlí, ozonizace nebo jednou z membránových metod. Membránové metody se úspěšně uplatňují při úpravě pitné vody, mohou se ale už nyní použít i pro čištění odpadních vod.

Vzhledem k současným vysokým nákladům na použití nových metod odstraňování léčiv v ČOV, nezbývá prozatím jiná cesta, než zlepšení stávajících mechanismů čištění vody.

13. Literatura

Andreozzi R., Capiroa V., Marotta R., Vogna D. (2003): Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂/UV system. *Water Res.* 37, 993

Hampl F., Paleček J. (2002): *Farmakochemie*. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. ISBN 80-7080-495-5

Kidd K. A., Blanchfield P. J., Mills K. H., Palace V. P., Evans R. E., Lazorchak J. M., Flick R. W. (2007): Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 8897

Kolpin D. W., Furlong E. T., Meyer M. T., Thurman E. M., Zaugg S.D., Barber L.B. and Buxton H.T. (2002): Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 1999–2000. *Environ. Sci. and Technol.* 36, 1202-1211

Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T. (2009): Léčiva – „Nový“ environmentální polutant. *Chem. Listy* 103, 540-547

Kožíšek F., Jeligová H. (2012): Metody hodnocení zdravotních rizik stopových množství léčiv v pitné vodě. *Časopis lékařů českých*, roč. 152, č. 1, str. 5-8

Kujawa-Roeleveld K., Zeeman G., Mels A. (2006): předneseno na First SWITCH Scientific Meeting University of Birmingham, UK 9.-10. Jan.

Oaks J. L., Gilbert M., Virani M. Z., Watson R. T., Meteyer C. U., Rideout B. A., Shivaprasard 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 Pakistan. *Nature* 427, 630-633

Paul, L., Schiff, J. (2002): *Opium and Its Alkaloids*. American Journal of Pharmaceutical Education, Pittsburgh, 66, 186-194

Peake B. M., Braund R. (2009): Environmental aspects of the disposal of pharmaceuticals in New Zealand

Pospíchalová D., Martinková P., Jobánek R., Váňa M. (2010): Stanovení léčiv v povrchových a odpadních vodách metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí. VTEI, příloha Vodní hospodářství, roč. 52, č. 6, str. 4-7

Rozman D., Hrkal Z., Eckhardt P., Novotná E., Boukalová Z. (in press): Farmaka v podzemních vodách – case study psychiatrické léčebny Horní Beřkovice, Czech Republic

Schwaiger J., Ferling H., Mallow U., Wintermayr H., Negele R. (2004): Toxic effects of the non-steroidal, anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicol.* 68, 141-150

Snyder S. A., Wert E. C., Rexing D. J., Zegers R. E., Drury D. D. (2006): Ozone oxidation of endocrine disruptors and pharmaceuticals in surface water and waste water. *Ozone. Sci. Eng.* 28, 445-460

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. VTEI, příloha Vodní hospodářství, roč. 51, č. 2, str. 9-12

Temmink H., Grolle K. (2005): Tertiary activated carbon treatment of paper and board industry wastewater. *Bioresour. Technol.* 96, 1683

Ternes T. A. (1998): Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.*, 32, 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

Ternes T. A., Meisenheimer M., McDowell D., Sacher F., Brauch H. J., Gulde B. H., Preuss G., Wilme U., Siebert N. Z. (2002): Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3855-3863

Váňa M., Matoušová L., Fuksa J. K., Wanner F. (2011): Lze stanovit správnou koncentraci farmak ve vodách?. VTEI Vodohospodářské technicko-ekonomické informace, roč. 53, č. 6, str. 17–18, ISSN 0322-8916

Váňa M., Wanner F., Fuksa J. K., Matoušová L. (2010): Možnosti odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV. VTEI, příloha Vodní hospodářství, roč. 52, č. 2, str. 1-3

Váňa M., Wanner F., Fuksa J. K., Matoušová L., Pospíchalová D. (2012): Mikropolutanty a situace na čistírnách odpadních vod v ČR, konference VODA FÓRUM, Praha

Zuccato E., Calamari D., Natangelo M., Fanelli R. (2000): Presence of therapeutic drugs in the environment. The Lancet 355, 1789-1790

Internetové zdroje:

Antidepresiva, <http://modin.cz/antidepresiva>, 6. 8. 2013

Nařízení vlády č. 416/2010 Sb. pro podzemní vody, <http://portal.gov.cz/app/zakony>, staženo 17. 7. 2013

Nařízení vlády č. 61/2003 Sb. ve znění nařízení vlády č. 23/2011 pro odpadní vody, www.mzp.cz, staženo 17. 7. 2013

Novelizace směrnice 2008/105/EC pro povrchové vody, <http://eur-lex.europa.eu>, staženo 17. 7. 2013

Plán na ochranu vodních zdrojů Evropy, <http://www.consilium.europa.eu>, staženo 2. 2. 2013

Směrnice 2006/118/EC pro podzemní vody, <http://eur-lex.europa.eu>, staženo 17. 7. 2013

Směrnice 2008/105/EC pro povrchové vody, www.mzp.cz, staženo 17. 7. 2013

Směrnice 98/83/EC pro pitné vody, <http://eur-lex.europa.eu>, staženo 17. 7. 2013

Vyhláška č. 252/2004 Sb. pro pitné vody, <http://portal.gov.cz/app/zakony>, staženo 17. 7. 2013

Vyhláška č. 5/2011 Sb. pro podzemní vody, <http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonů>, staženo 17. 7. 2013

Vyhláška č. 98/2011 Sb. pro povrchové vody, <http://aplikace.mvcr.cz/sbirka-zakonů>, staženo 17. 7. 2013