

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

Hodnocení environmentálního rizika léčiv
Environmental risk assessment of drugs

(diplomová práce)

Autor práce: Adéla Mucalová

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

Vedoucí katedry: Prof. RNDr. Luděk Jahodář, Csc.

Hradec Králové, 2014

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, z nichž jsem při zpracovávání čerpala, v práci řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Datum

Podpis

Děkuji RNDr. Jitce Vytlačilové, Ph.D. za odborné vedení, pomoc se zpracováním výsledků, poskytnutí materiálů a všechny cenné rady a připomínky při psaní mé diplomové práce.

Tato práce vznikla za grantové podpory SVV UK 260 063.

Abstrakt

Tato práce se zabývá problematikou znečišťování životního prostředí humánními léčivy. Naznačuje nejvýznamnější cesty, kterými léčiva pronikají do spodních vod a půd. Nastiňuje základní principy při zkoumání, zda je třeba zahájit sledování a následně nastavit případná opatření na základě výsledků environmentálního hodnocení rizika. Práce se blíže zaměřuje na perorální antibakteriální antibiotika a hormonální látky ve smyslu hodnocení jejich distribuce na území České republiky v letech 2011 a 2012. Pro toto hodnocení byla data o spotřebách balení přepočtena na kilogramy pomocí následujícího vzorce: distribuce účinné látky (kg) = (síla úč. látky (mg)/1000 000)*velikost balení*počet prodaných balení. Ukázalo se, že spotřeba těchto dvou skupin látek je v Česku vysoká, a přitom znalosti o správném nakládání s nevyhovujícími léčivy jsou poměrně nedostatečné.

Abstract

This work deals with pollution of the environment with human drugs. It suggests the most important ways in which drugs penetrate into groundwater and soil. It outlines the basic principles when considering whether to start watching and then set any action based on the results of the environmental risk assessment. The work is closely focused on oral antibacterial antibiotics and hormonal substances within the meaning of the evaluation of their distribution in the Czech Republic in 2011 and 2012. For this evaluation, the data on consumptions pack converted to kilograms using the following formula: distribution of the active substance (kg) = (power of the active substance (mg) / 1000 000) *contents *number of packages sold. It turned out that consumption of the two groups of substances in the Czech Republic is high, while the knowledge about the correct management of substandard drugs are relatively weak.

Klíčová slova: rezidua léčiv, odpadní vody, antibiotika, steroidní hormony

Keywords: drug residues, waste water, antibiotics, steroid hormones

1 Obsah

1	Obsah.....	5
2	ÚVOD.....	7
2.1	Cíl práce	8
2.2	Základní definice.....	9
2.3	Historie a vývoj léčiv	10
2.4	Jednotlivé etapy vývoje originálního léčiva	11
2.5	Farmaceutický průmysl.....	12
2.5.1	Farmaceutické společnosti a produkce léčiv	13
2.5.2	Situace v České republice	13
2.5.2.1	Screening reziduálních léčiv.....	17
2.5.2.2	Likvidace léčiv	19
2.6	Osud léčiv v organismu	20
2.7	Vliv léčiv na zdraví jedince	22
2.8	Farmaceuticky aktivní látky v životním prostředí.....	23
2.9	Distribuce do prostředí	26
2.10	Hodnocení environmentálních rizik (angl. Environmental Risk Assessment, ERA)	29
2.11	Odpadní vody	34
2.11.1	Čistírny odpadních vod.....	35
2.11.1.1	Mechanické čištění.....	37
2.11.1.2	Biologické čištění.....	37
2.11.1.3	Požadavky na vypouštění odpadních vod.....	38
2.11.1.4	Další metody čištění	39
2.11.1.5	Využití kalů.....	43
2.12	Analytické stanovení léčiv	44
2.13	Endokrinní disruptory	45
2.13.1	Charakteristika pojmu.....	45
2.13.2	Endokrinní systém.....	46
2.13.3	Mechanismus působení	46
2.13.4	Příklady dopadů na živý organismus.....	47
2.13.5	Regulace endokrinních disruptorů.....	49

2.14	Hormonální látky	49
2.15	Antibiotika.....	54
2.15.1	Rezistence.....	57
2.15.1.1	Mechanismus vzniku a rozvoj rezistence	58
2.16	Hodnocení distribuce látek ze skupiny antibiotik.....	60
2.17	Hodnocení distribuce látek s hormonální aktivitou.....	63
3	Závěr.....	67
4	Seznam citované literatury.....	69
5	Přílohy.....	77

2 ÚVOD

Farmaceuticky aktivní látky jsou charakteristické svým specifickým účinkem na lidský či zvířecí organismus. Jsou vyráběny za účelem pozitivního ovlivňování nemocného či jinak poškozeného organismu, nicméně po jejich podání a následné úplné či parciální nebo dokonce vůbec žádné metabolizaci, mohou být různé látky v různých množstvích uvolňovány do životního prostředí. Tím vzniká přímé i nepřímé potenciální riziko pro všechny organismy žijící na Zemi- ať už mikroorganismy, bezobratlé či obratlovce. Tato linie je dána především skladbou potravního řetězce, kdy léčiva kontaminující prostředí (povrchovou, podzemní i pitnou vodu, půdu) stoupají od těch nejjednodušších organismů na samé hranici k nejvyšším patřům potravní pyramidy až k člověku. Tento jev je značně nežádoucí, i přesto, že zachycené sloučeniny mají nízkou akutní toxicitu pro člověka.

Spotřeba léčiv a jejich následná přítomnost ve všech složkách životního prostředí má narůstající trend. V současnosti používáme více než 100 000 chemikálií, které mohou ohrozit životní prostředí vzhledem k jejich více či méně toxickým účinkům na rostliny, zvířata, lidi i celé ekosystémy. (Kümmerer K., 2004) Distribuci léčiv lze jen stěží omezit, proto je nezbytné zamezit jejich nekontrolovanému úniku do životního prostředí. Z tohoto pohledu je nejpodstatnější zabránit kontaminaci vodního prostředí skrz čističky odpadních vod. Je třeba vodu nejenom čistit, ale také kontrolovat účinnost tohoto procesu.

Hlavní nebezpečí v oblasti kontaminace životního prostředí léčivy spočívá jednak v jejich interakčním potenciálu v rámci tzv. **koktejlového efektu**, kdy je určité místo či objekt vystaven účinku více léčiv najednou, a jednak **v dlouhodobém toxickém působení při nízkých koncentracích**. Prozatím bylo v Evropě prokázáno více než 150 farmaceutických látek a metabolitů přítomných v tělech vodních jedinců, včetně zásobáren pitné vody. Kyselina klofibrová, regulátor hladiny lipoproteinů v krvi, byla prvním objeveným reziduem nalezeným v odpadním výtoku již před více než 20 lety. (<http://noharm-europe.org>)

2.1 Cíl práce

Cílem mé práce bylo podat souhrnné informace o přítomnosti léčiv v životním prostředí a poukázat na nebezpečné důsledky, které tato problematika pozvolna přináší. Kromě toho jsem vybrala dvě obzvlášť významné lékové skupiny (antibiotika a hormonální látky), které jsem zpracovala tak, aby bylo možné vytvořit si alespoň přibližnou představu o distribuci těchto látek na území ČR pro roky 2011 a 2012. Tyto dvě skupiny byly vybrány záměrně proto, že jsou jednak velice kontroverzní pro odborníky i společnost obecně, ale především proto, že dopady těchto látek jsou již poměrně vysoce nápadné- u antibiotik pozorujeme projevy rezistence a u hormonálních látek transsexuální změny u vodních populací.

2.2 Základní definice

Léčivý se dle aktuálního Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. rozumí léčivé látky a léčivé přípravky. (Kotlářová J., 2013)

Látkou se rozumí jakákoliv látka, bez ohledu na její původ, který může být lidský, živočišný, rostlinný nebo chemický. Za látky se považují zejména látky léčivé a látky pomocné. (Kotlářová J., 2013) **Léčivé látky** jsou určeny k tomu, aby byly součástí léčivého přípravku, způsobují jeho účinek; tento účinek je zpravidla farmakologický, imunologický nebo spočívá v ovlivnění metabolismu. **Pomocné látky** jsou v použitém množství bez vlastního léčebného účinku a umožňují nebo usnadňují výrobu, přípravu a uchovávání léčivých přípravků nebo jejich podávání, nebo příznivě ovlivňují farmakokinetické vlastnosti léčivých látek obsažených v léčivých přípravcích. (Zákon o léčivech 378/2007 Sb.)

Léčivým přípravkem se rozumí látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy. (Zákon o léčivech 378/2007 Sb.)

Podle způsobu výroby rozlišujeme **hromadně vyráběné léčivé přípravky** (HVLP), vyráběné průmyslově ve velkých množstvích a **individuálně připravované léčivé přípravky** (IPLP) připravované v lékárnách dle lékařského předpisu. (Zákon o léčivech 378/2007 Sb.)

Podle původu rozlišujeme **originální léčiva** (tzv. referenční), jejichž léčivé látky, popřípadě i další know-how, jsou chráněny lhůtami duševního vlastnictví majitele (tzv. patentově chráněná). Jedná se většinou o první zaregistrovaný lék (originál) s konkrétní léčivou látkou. (Encyklopedie SÚKL, 2014) Dále potom **léčiva generická (generika)**, která jsou kopiemi původního originálního léčiva. (Encyklopedie SÚKL) Generika

obsahují stejnou účinnou látku a používají se ve stejném dávkování a k léčbě stejného onemocnění jako originální přípravek. Existence generik zvyšuje dostupnost léku a současně snižuje cenu léku o 30-80% oproti originálním léčivům. (Vlček J. et al, 2004)

Rezidua léčiv jsou zbytky aktivních látek nebo jejich metabolitů.

2.3 Historie a vývoj léčiv

Počátky farmacie se datují již kolem 5. století př. n. l. (Kotyza J. et al, 2009). Samotný vývoj vychází z využití prostředků lidové empirie postupně směřující k léčivům získaným cílevědomým racionálním výběrem struktur přesně definovaného složení a účinku. Nejdelším vývojovým úsekem byla etapa přírodních léčiv. Léčiva, která vznikla v této etapě, jsou označována jako **léčiva první generace**. Tento empirický přístup přetrvává v Evropě až do 16. století. V období renesance se výrazně konstituuje zejména alchymie, s níž je spjat především život Paracelsův, který je považován za zakladatele **chemiatrie** (předchůdkyně farmaceutické chemie). Chemiatrická etapa je dále rozvíjena především v lékařenských laboratořích v 17. a 18. století. (Hartl J. et al, 2007)

Období **léčiv druhé generace** je charakteristické poznáváním struktur a chemického složení jednodušších směsí sloučenin či chemických individuí. (Hartl J., Palát K., 2007) Používání léčiv procházelo různými stupni vývoje úzce spjatými se znalostmi v soudobé chemii. Jeden z nejmarkantnějších rozmachů přišel po 2. světové válce a ve spojení s vědeckotechnickou revolucí trvá v podstatě dodnes. (Kotyza J. et al, 2009)

Léčiva třetí generace pak vznikala obměnou předlohových struktur přírodního nebo syntetického původu. (Hartl J. et al, 2007)

Za **léčiva čtvrté generace** jsou považována ta, která byla navržena s využitím korelačních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou sloučenin. (HAMPL F. et al, 2002)

2.4 Jednotlivé etapy vývoje originálního léčiva

Sloučeniny, které připadají v úvahu jako potenciální budoucí léčivé látky, jsou podrobeny testování, jehož způsob a podmínky jsou upraveny legislativními předpisy a jež jsou pod přísnou kontrolou příslušných státních institucí. Vývoj nového léčiva od počátku testování do jeho uvedení na trh trvá průměrně 10 let, přičemž se testuje až 10 tisíc nových sloučenin, než se podaří najít tu, která vykazuje maximální požadovaný účinek při akceptovatelné úrovni vedlejších účinků a toxicity. (HAMPL F. et al., 2002)

Vývoj originálního léčiva lze rozdělit do tří na sebe navazujících fází:

I. **Výzkumná fáze**

Je časově i finančně nejnákladnější. Hledají se vůdčí struktury a strukturní prototypy a souběžně se studuje mechanismus patologického procesu. Probíhá screeningový výzkum, který zahrnuje syntézu a biologické hodnocení strukturních analogů. Jeho součástí jsou i racionální metody analýzy vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou na kvalitativní nebo kvantitativní úrovni, jejichž cílem je optimalizace biologické účinnosti. Tato fáze končí výběrem konkrétní látky příp. několika účinných látek do preklinického vývoje. (Kuchař M., 2008)

II. **Fáze preklinického vývoje**

V ní jsou vybrané látky podrobeny biologickému hodnocení, končí výběrem látky, která je nejen účinná, ale vyhovuje i z hlediska toxikologického hodnocení pro bezpečné podání člověku. (Kuchař M., 2008)

III. **Fáze klinického zkoušení**

Klinické testování léčiva probíhá celkem ve třech etapách počínaje podáním zdravým dobrovolníkům a konče rozsáhlým srovnávacím hodnocením na pacientech. Na konci v případě úspěšného výsledku je příprava dokumentace pro registrační řízení. Klinické zkoušení nového léčiva pokračuje i po schválení registrační přihlášky. (Kuchař M., 2008)

IV. **Postregistrační fáze klinického zkoušení**

Následuje po registraci léčiva. Pokračují mnohonárodní klinické studie s důrazem na bezpečnost a toleranci nového léčiva, shromažďují a vyhodnocují se nežádoucí a vedlejší účinky, lékové interakce, kontraindikace, a to nejméně po dobu 5 let. (Kuchař M., 2008, Petr P. et al, 2006)

Díky všem těmto propracovaným a legislativně potřebným klinickým studiím a toxikologickým testům máme dostatek informací o účincích a působení chemických látek na člověka. Nicméně informací ekotoxikologického charakteru (nejen o samotné aktivní látce, ale i o jejích metabolických a degradačních produktech), jež jsou pro hodnocení nebezpečnosti látek na životní prostředí stěžejní, je v současné době velmi málo. Získávání těchto dat je nejenom nákladné, ale i časově značně náročné. (Kotzya J. et al, 2009)

2.5 Farmaceutický průmysl

Farmaceutický průmysl determinují v současné době různé projevy globalizace, informační technologie, změny v systémech zdravotní péče apod. K nejvýznamnějším prvkům v činnosti farmaceutických společností patří vědecko-výzkumná aktivita, přinášející inovační léčivé přípravky. Předpokládá se, že farmaceutický trh trvale roste o přibližně 10% ročně. Klíčovým motorem jsou pro farmaceutický průmysl inovace, tedy zavádění něčeho nového ve výrobě, v technologii nebo výrobku. Inovace zahrnuje léčivé přípravky, léčebné techniky a procesy a organizační reformu, přičemž je zřejmý přínos v podobě prodloužení střední délky života a zlepšení kvality života. Hnací silou řady inovací, ale i aktivit výrobců, je komerční úspěšnost. Výjimkou jsou léčivé přípravky pro vzácná onemocnění (tzv. orphan drugs) (Vlček J. et al, 2004)

Obecně platí, že čím je daná země vyspělejší, tím větší je spotřeba léků. Důvodem je prodloužená délka života a to, že lidé chtějí žít lépe a bez nemocí. Od 90. let 20. stol. se také začaly léčit nemoci, které se dříve neléčily, přičemž lékaři často

upřednostňují moderní dražší farmaka. Na spotřebu léčiv má také vliv aktivní marketing farmaceutických firem. (Metyš K. et al, 2006)

2.5.1 Farmaceutické společnosti a produkce léčiv

Okolo 10 000 farmaceutických firem vyrábí léčivé přípravky z přibližně 5 400 léčiv, přičemž dynamika vývoje vede k tomu, že k tomuto číslu každý rok přibude 30 až 50 nových léčiv. (Vlček J. et al, 2004)

Společnost Pfizer je celosvětově největší biofarmaceutickou firmou, která objevuje, vyvíjí, vyrábí a prodává léky. Po sloučení se společnostmi Warner-Lambert v roce 2000 a Pharmacia v roce 2003 se tak stala vedoucí a nejrychleji rostoucí farmaceutickou společností na světě. (<http://pfizer.cz>) K dalším významným farmaceutickým koncernům patří: GlaxoSmithKline, Merk & Co, Johnson & Johnson, AstraZeneca, Novartis, Aventis a mnohé další. (Vlček J. et al, 2004)

2.5.2 Situace v České republice

Národní autoritou pro registraci humánních léčivých přípravků je **Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)** se sídlem v Praze. Činnost SÚKL je vymezena zákonem č. 79/1997 Sb., ve znění pozdějších předpisů. SÚKL podléhá ministerstvu zdravotnictví ČR. Kompetence SÚKL jsou velice rozsáhlé, mezi ty nejdůležitější patří:

- rozhodnutí o registraci humánních léčivých přípravků, o jejich změnách, o prodloužení a zrušení registrace
- vedení evidence registrovaných léčivých přípravků a zajišťování zveřejnění vydaných rozhodnutí. (Metyš K. et al, 2006)

SÚKL také zaznamenává spotřeby konkrétních léčivých přípravků a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR následně provádí statistiky pro výroční zprávy o lékové politice v ČR.

Spotřeba léků vyjadřuje expozici léku ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a v určitém socioekonomickém prostředí. Na celostátní úrovni lze sledovat objem distribuovaných léků a léků vydaných na recept. Spotřeby léků lze vyjadřovat v počtech balení, předepsaných denních dávkách, definovaných denních dávkách, pacientů, preskripcí, nebo v cenových ukazatelích. Pro možnost vzájemného srovnání je však nezbytné využívat jednotnou **metodiku ATC/DDD**, která je doporučována Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a provádět přepočty na 1000 obyvatel a den u celostátních údajů. (Kořístková B., et al 2006)

Anatomicko-terapeuticko-chemický (ATC) systém třídí aktivní látky do různých skupin dle orgánu nebo orgánového systému, který ovlivňují a/nebo jejich terapeutických, farmakologických a chemických vlastností. (www.whocc.no)

Léky jsou tříděny do pěti různých úrovní. V rámci první úrovně jsou léky rozděleny do 14 hlavních skupin. Druhou úroveň tvoří podskupina látek dle farmakologických/ terapeutických vlastností. Třetí a čtvrtá úroveň zahrnuje podskupinu dle chemických/farmakologických/ terapeutických vlastností a pátá úroveň je samotná chemická sloučenina. (www.whocc.no)

A	Trávicí trakt (1. úroveň, hlavní anatomická skupina)
A10	Látky k terapii diabetu (2. úroveň, terapeutická podskupina)
A10B	Látky snižující hladinu glukózy v krvi, kromě inzulínu (3. úroveň, farmakologická podskupina)
A10BA	Biguanidy (4. úroveň, chemická skupina)
A10BA02	Metformin (5. úroveň, chemická látka)

Tab. č. 1: Třídění metforminu dle ATC systému (www.whocc.no)

Co se současných trendů ve spotřebě léčiv týče, tak níže uvedená tabulka zobrazuje, že v roce 2013 bylo v České republice dodáno do lékáren, zdravotnických

zařízení a prodejcům vyhrazených léčiv 267,92 miliónů balení léčivých přípravků, což ve srovnání s rokem 2012 znamená pokles o 4,37%. Finanční hodnota distribuovaných léčivých přípravků je 55,20 miliardy Kč (v cenách původce). Oproti roku 2012 tedy finanční výdaje na léčivé přípravky klesly o 5,91%. (SÚKL, 2014)

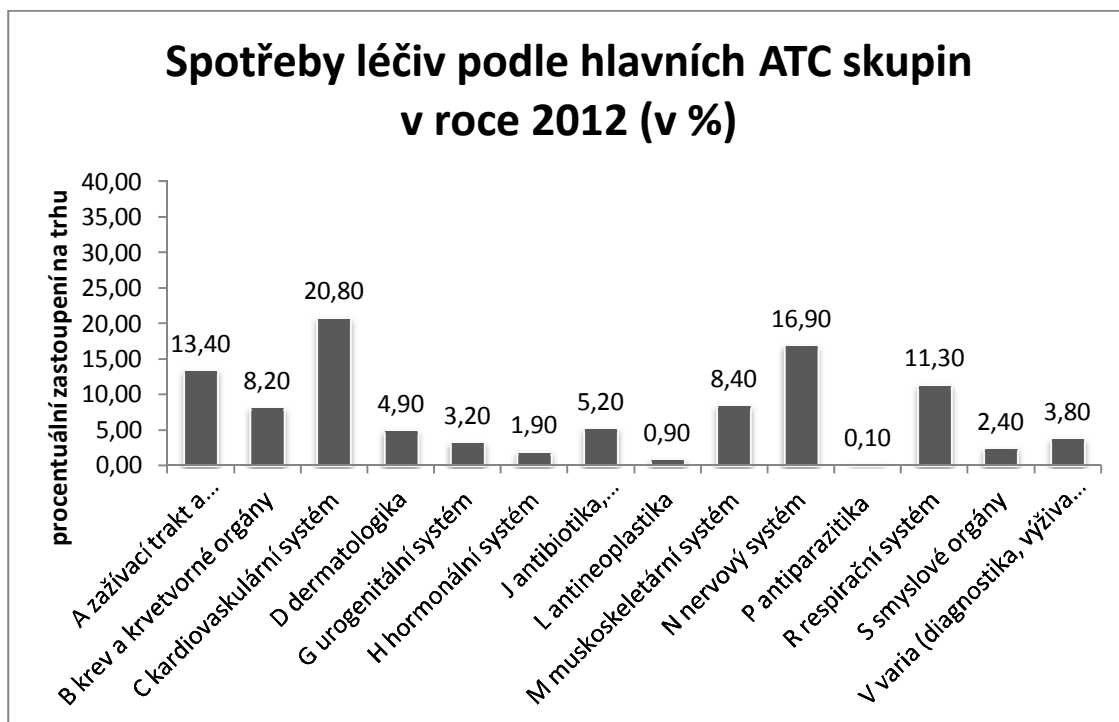
Srovnání údajů o distribuci léčiv v DDD, v počtech balení a ve finančním vyjádření			
Distribuce do sítě zdravotnických zařízení v ČR			
Rok	DDD* celkem (mil.)	Balení (mil. ks)	Finanční objem v cenách původce (mld. Kč)
2008	5 344,80	317,73	52,798
2009	5 583,09	312,303	58,307
2010	5 839,07	304,59	59,037
2011	5 860,96	296,697	58,738
2012	5 878,34	280,195	58,721
2013	3 080,23	267,921	55,209

Tab. č. 2: Srovnání údajů o distribuci léčiv v DDD, v počtech balení a ve finančním vyjádření za období let 2008- 2013 (SÚKL, 2014)

***Definovaná denní dávka** vychází z předepsané denní dávky. DDD je definovaná jako průměrná denní udržovací dávka, která je obvykle podávána v hlavní indikaci u dospělých. DDD jako fixní jednotka měření je nezávislá na rozdílech v lékové formě a v ceně. Spotřeba v DDD vyjadřuje expozici konkrétní účinné látky příp. ATC jednotky. DDD však nemusí vždy odrážet skutečnou předepisovanou ani aktuálně používanou denní dávku v dané populaci. (Kořínková B. et al, 2006)

Ve finančním vyjádření je spotřeba léčiv v ČR v mezinárodním kontextu spíše průměrná, při vyjádření ve hmotných jednotkách (balení, DDD/1 000 obyvatel/1 den) pak patří ČR k zemím s nadprůměrnou spotřebou a v pomyslných žebříčkách se mezi evropskými zeměmi již řadu let umísťuje mezi prvními pěti. (Suchopár J., 2014)

V ČR užívá každý den alespoň jeden lék na předpis 41% mužů a 66% žen, ve věkové kategorii nad 65 let je to skoro 82% mužů a 96% žen. (Metyš K. et al, 2006) Níže uvedený graf zaznamenává, jaké je procentuální zastoupení spotřeb jednotlivých ATC skupin za rok 2012.



Graf č. 1: Přehled spotřeb jednotlivých skupin léčiv tříděných dle ATC (www.uzis.cz)

Tabulka uvedená níže udává top 10 ATC skupin podle počtu balení za rok 2013.

Pořadí	Kód ATC	Název ATC	Počet balení
1.	M01AE01	Ibuprofen	8 193 229
2.	B05BB01	Elektrolyty	7 442 373
3.	N02BE01	Paracetamol	7 409 875
4.	N02BE51	Paracetamol, kombinace kromě psycholeptik	5 901 567
5.	A10BA02	Metformin	3 756 759
6.	V11	Fytofarmaka a živočišné produkty (česká ATC skupina)	3 584 597
7.	R01AA07	Xylometazolin	3 493 912
8.	C10AA05	Atorvastatin	3 394 817
9.	B01AC06	Kys. acetylsalicylová	3 381 983
10.	R05CB06	Amboroxol	2 855 256

Tab. č. 3: Shrnutí nejvíce prodávaných balení léčiv za rok 2013 (SÚKL, 2014)

V případě, že bychom chtěli odhadovat dopad konkrétních léčivých přípravků na životní prostředí, nemůžeme se příliš spoléhat pouze na údaje spojené s objemem jejich distribuce, neboť tyto informace nevypovídají nic o obsahu a účinnosti jednotlivých léčivých látek, degradabilitě a biologické aktivitě, která může po transformaci výchozí látky i několikanásobně vzrůst. (Kotyza J. et al, 2009) Množství nepoužívanějších léčiv se v některých zemích pohybuje v řádu stovek tun za rok. Skutečné množství podávaných léčiv je pouze odhadované, protože je téměř nemožné zjistit přesnou spotřebu OTC léčiv a léčiv prodávaných přes internet. Předpokládá se tak, že reálná spotřeba některých léčiv je významně vyšší. Vyčíslení roční spotřeby léčiv je obtížné a často založené na odhadech. (Fent K. et al, 2006)

2.5.2.1 Screening reziduálních léčiv

Je třeba si uvědomit, že údaje ze zahraničí nemůžeme paušálně vztahovat i na Českou republiku, neboť se objem i struktura spotřeby léků, ochrana zdrojů vody, podíl využití povrchových a podzemních vod k výrobě pitné vody a využívané technologie úpravy vody liší stát od státu. Asi 52% pitných vod se u nás vyrábí z vody povrchové, ve většině případů se však jedná o odběry z chráněných vodárenských nádrží, které bývají odpadními vodami zatíženy jen minimálně. (www.szu.cz)

O výskytu léčiv ve vodách a životním prostředí České republiky prozatím není k dispozici mnoho údajů. Lze proto jen stěží odhadovat, do jaké míry je naše okolí farmaky zasaženo. Vzhledem k faktu, že v ČR se vyskytují převážně horní toky řek, však můžeme v hrubém přiblížení usuzovat, že na tom bude Česká republika s lékovým znečištěním relativně lépe v porovnání s ostatními státy EU. (Kotyza J. et al, 2009)

První systematický screening léčiv v pitných vodách proběhl v letech 2009-2011 pod záštitou Státního zdravotního ústavu Praha. Sledovalo se těchto 5 látek: naproxen, ibuprofen, diclofenak, karbamazepin, ethinylestradiol. Z důvodu minimálního zachytu antibiotik v pitné vodě, nebyly tyto látky do studie zařazeny. Pro stanovení byla použita metoda plynové chromatografie s hmotnostní detekcí s mezí stanovitelnosti na úrovni 0,5 ng/l. (www.szu.cz)

Studie probíhala celkem ve třech etapách. V první etapě bylo odebráno 65 vzorků pitných vod využívajících jako zdroj surové vody vodu povrchovou a (nebo vodu smíšenou s vodou podzemní) a 27 vzorků pitné vody z podzemních zdrojů. Výsledkem bylo, že ani v jednom z 92 testovaných vzorků nebyl zaznamenán žádný pozitivní záchyt sledovaných látek, všechny nálezy byly pod mezí stanovitelnosti (dále m. s.) čili $< 0,5 \text{ ng/l}$. (www.szu.cz)

Ve druhé fázi byl odběr vzorků upravené pitné vody zaměřen na kritické lokality – úpravní vody, které využívají jako surovou vodu povrchovou vodu z dolních toků řek, zatížených odpadními vodami (20 lokalit), popř. úpravní, které v těchto místech neodebírají vodu přímo z toku, ale využívají břehovou infiltraci (3 lokality). Jen na čtyřech z těchto 23 lokalit byly všechny nálezy pod mezí stanovitelnosti, v ostatních vzorcích byly nalezeny jedna až tři látky nad mezí stanovitelnosti. Nejvíce záchytů bylo u ibuprofenu (12 v koncentračním rozmezí $0,7$ až $20,7 \text{ ng l}^{-1}$, s mediánem na úrovni $2,0 \text{ ng l}^{-1}$), následováno karbamazepinem (8 záchytů v rozmezí $2,2$ až $18,5 \text{ ng l}^{-1}$, s mediánem na úrovni $5,5 \text{ ng l}^{-1}$), naproxenem (5 záchytů v rozmezí $0,5$ až $3,0 \text{ ng l}^{-1}$) a diklofenakem (2 záchyty na úrovni $0,6$ a $3,9 \text{ ng l}^{-1}$). (Pomykačová I. et al, 2012)

Třetí etapa vzorkování byla zaměřena na ověření vyšších koncentrací nalezených ve druhé etapě. Vzorky byly odebírány jak na výstupu z úpravní, tak v distribuční síti. V této etapě bylo odebráno 15 vzorků vody z 8 různých lokalit. (Kožíšek F. et al, 2013)

Celkově byl pozitivní nález zjištěn u 3 vzorků odebraných ze sítě z více než 100 vodovodů. Zachycenými látkami byl ibuprofen ($0,5$ - $1,2 \text{ ng/l}$) a karbamazepin ($4,0 \text{ ng/l}$). Koncentrace tolik obávaného hormonu 17α -ethinyletsradiolu byly ve všech vzorcích druhé a třetí etapy menší než m. s. (2 ng/l). (www.szu.cz)

Z nepřítomnosti sledovaných látek samozřejmě nelze s jistotou vyvozovat, že ve vodě nemohou být žádné stopy (jiných) léčiv. Nicméně, uvážíme-li, že výše uvedené látky byly vybrány jako indikátory s nejvíce pravděpodobným záchytem, lze alespoň usuzovat, že výskyt léčiv v pitných vodách v ČR je buď velmi nízký (nedetekovatelný současnými postupy) nebo velmi málo pravděpodobný. Je důležité, aby lidé o těchto potenciálních rizicích byli informováni, protože oni sami svým mnohdy nerozumným

užíváním různých léků a jejich nesprávnou likvidací (vhazování do odpadu či dokonce do toalet) stojí na počátku tohoto problému. To, že nejsou přímo ohroženi samotní lidé, nelze automaticky říct o vodních organismech žijících v povrchových vodách pod vyústěním čistíren odpadních vod. (www.szu.cz)

2.5.2.2 Likvidace léčiv

Léčiva nevyhovující jakosti, s prošlou dobou použitelnosti, uchovávaná nebo připravená za jiných než předepsaných podmínek, zjevně poškozená nebo nespotřebovaná se označují jako nepoužitelná léčiva a musí být odstraněna včetně jejich obalů tak, aby nedošlo k ohrožení života a zdraví lidí nebo zvířat anebo životního prostředí. Při nakládání s nepoužitelnými léčivy se postupuje stejně jako při nakládání s nebezpečnými odpady. Nepoužitelná léčiva může zdarma odevzdat každý občan do kterékoliv lékárny, neboť lékárna je povinna od něj nepoužitelné léčivo převzít. (<http://portal.gov.cz>)

Podle průzkumu společnosti STEM/MARK z roku 2012 je situace s nakládání nepoužitelných léčiv v ČR taková, že pětina lidí vyhazuje zbytky léků do odpadkového koše. Z průzkumu vyplynulo, že 21% lidí likviduje prošlé či nepoužité léky vyhozením do běžného komunálního odpadu, 5% uloží léky doma, odnese k lékaři, spálí či spláchne do záchodu. Celkem 47% lidí léky odevzdá v lékárně či do sběrného dvora. Z průzkumu je tedy patrné, že významná část obyvatel nechce či neumí zacházet s odpadem tak, jak by měla a že se zbytečně plýtvá s léky. Na tento průzkum navazuje další podobný průzkum z roku 2014, výsledky jsou opět znepokojivé. Třetina Čechů nekontroluje dobu použitelnosti léků v domácí lékárně, 40% neřeší správnou likvidaci nepoužitelných léků (pětina vyhazuje léky do koše, další pětina se tím vůbec nezabývá). Pouze necelých 60% odevzdá léky do lékárny. Celých 45% lidí ani neví, že může léky bezplatně odevzdat do lékárny. (www.aff.cz)

Příliš povzbudivá situace není ani co se týče nakládání s odpady v rámci zdravotnických zařízení. V České republice se produkce odpadu ze zdravotnických

zařízení pohybuje okolo 24 tis. tun za rok, přičemž každoročně se produkce nebezpečných odpadů ze zdravotnických zařízení zvyšuje, což je v rozporu s cíly POH (Plán odpadového hospodářství ČR) o nebezpečných odpadech. V některých zdravotnických zařízeních se odpad stále nedostatečně třídí, a tím na rozdíl od jiných evropských států, má Česká republika vysokou produkci nebezpečných odpadů. Až do současnosti nebyl v ČR vytvořen dostatečně regulovaný systém pro nakládání s odpady ze zdravotnických zařízení od vzniku odpadu až po jeho odstranění. (Zimová M., 2013) Níže uvedený obrázek ukazuje typické složení odpadu ze zdravotnictví v Evropě.



Obr. č. 1: Graf zobrazující nakládání se zdravotnickým odpadem (©2012, Arnika)

2.6 Osud léčiv v organismu

Cestu léčiva organismem lze charakterizovat těmito třemi fázemi:

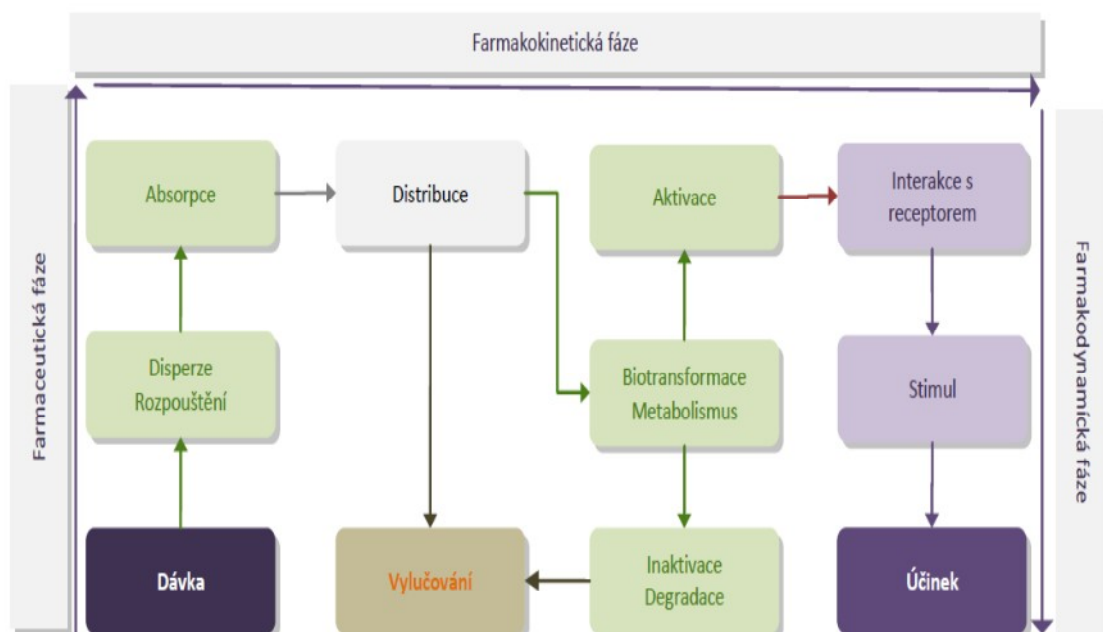
- a) **farmaceutická fáze**, kdy dochází k uvolnění léčivé látky z lékové formy,
- b) **farmakokinetická fáze**, která rozhoduje o biologické dostupnosti látky a především o její koncentraci v místě účinku,

- c) **farmakodynamická fáze**, během které dochází k interakci aktivní látky s cílovým receptorem; jeho stimulace spouští různě složitý proces, na jehož konci je vlastní biologický účinek. (Kuchař M., 2008)

Po podání léčiva, ať už **enterální** (tj. sublinguální, perorální, rektální), **parenterální** (tj. injekcí subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intraarteriální, intraperitoneální či subdurální), **inhalační** či **lokální** cestou (Kocinová S. et al, 2013), musí toto léčivo překonat biologické bariéry (membrány), aby mohlo být dále distribuováno do příslušných tkání. Zde působí na základě nespecifických, **fyzikálně-chemických** (méně častý typ) či **specifických** (naprostá většina léčiv) mechanismů účinku. V případě specifického účinku hraje nejvýznamnější roli přísně určené **chemické uspořádání a konfigurace molekuly léčiva**, což je nezbytným předpokladem pro vazbu léčiva na příslušnou makromolekulární proteinovou strukturu. Tou se rozumí příslušný receptor, iontový kanál, enzym, transportní systém příp. jiné struktury (jako je DNA, tubulin). (Hrdina R., 2012) Vazba ligand-receptor pak vyvolá buněčnou odpověď.

Eliminace léčiv se dělí na **metabolismus**, kdy probíhá chemická přeměna molekuly léčiva, a **exkreci**, kdy dochází k samotnému vyloučení léčiva. Během metabolismu se zvyšuje polarita léčiva, což usnadní následnou exkreci. Rozlišujeme dvě fáze: v první fázi probíhá oxidace, redukce a hydrolýza, v druhé fázi probíhá konjugace nejčastěji s kyselinou glukuronovou. Během tohoto procesu se molekula léčiva mění na farmakologicky neaktivní, hydrofilní metabolit. (Štaud F., 2012) Rychlost eliminace závisí na jedinci, léčivu a dávkování. (Bound J. P. et al, 2004)

Exkrece neboli ireverzibilní vyloučení léčiva z organismu probíhá především cestou renální (**vyloučení močí** po filtraci léčiva v ledvinách) nebo biliární (**vyloučení léčiva stolicí** po průchodu cesty játra>žluč>střevo). Možná je také exkrece léčiv plícemi, potom, tento způsob je však minoritní. (Štaud F., 2012)



Obr. č. 2: Osud léčiva v organismu

(©2013, <http://www.ceva-edu.cz/course/view.php?id=92>)

2.7 Vliv léčiv na zdraví jedince

Léčiva byla již od nepaměti hledána a následně vyvíjena především za účelem vyvolání úlevy či zlepšení zdraví ve stadiu poškozeného či jinak narušeného zdravotního stavu, ať již u člověka nebo zvířat. Kromě pozitivních dopadů na zdravotní stav, se však mohou projevit i **nežádoucí účinky**. Dle WHO jsou nežádoucí účinky škodlivé reakce, které se objevují v běžných terapeutických (diagnostických, profylaktických) dávkách. Jejich výskyt nutí k redukci dávek, popř. vysazení léčiva. **Toxické účinky** se vyskytují v případě předávkování. (Hrdina R., 2012) Toxické i nežádoucí účinky mohou organismus silně poškodit až způsobit jeho zánik. Je proto nezbytné užívat léky správným způsobem, v odpovídající dávce, po dostatečně dlouhou dobu a ve správné indikaci.

V případě, že léčiva nejsou užívána tak, jak by měla být a jsou zbytečně nadužívána nebo naopak užívána jen po dobu vymizení potíží, nikoliv však k doléčení,

nejsou podávány správné dávky, kdy nedochází k dostatečnému nasycení organismu léčivem, dochází k výraznému snížení účinku jak samotné terapie, tak v širším měřítku pak také ve snížení účinku samotných léčiv obecně, což podporuje rozvoj **rezistence**. Tento jev je patrný zejména v případě antibiotik, která v posledních letech účinkují na stále užší kmeny bakterií, resp. se bakterie dovedou stále rychleji přizpůsobovat novým vědeckým trendům, které však mají poměrně omezenou dynamiku rozvoje.

2.8 Farmaceuticky aktivní látky v životním prostředí

Poprvé byly léky v prostředí (konkrétně hormony) předmětem vědeckých výzkumů v 70. letech 20. století. Bylo zjištěno, že hormony nejsou z prostředí lehce odbouratelné. V dalších letech se zájem obrátil k těžkým kovům, chlorovaným dioxinům, furanům, pesticidům a detergentům. Současně byly sledovány endokrinní disruptory a některé nehormonální látky (např. hypolipidemia). Od 80. let byly látky detekovány v odpadních vodách, vodních plochách, močůvkách, v půdě. Většina z testovaných látek byla obtížně rozložitelná a jen pomalu se eliminovala z prostředí, pokud vůbec. (Kümmerer K., 2004)

V EU se v humánní medicíně používá okolo 3000 různých látek, jako jsou analgetika, protizánětlivé léky, kontraceptiva, antibiotika, betablokátory, atd. Podobně se velké množství léčiv používá i ve veterinární medicíně, zejména antibiotik a protizánětlivých léků. Skutečná spotřeba léčiv je však nepřesná a je pravděpodobně větší, než lze vystopovat pomocí různých statistik. Z environmentálního pohledu není podstatná vysoká objemová produkce léčiv sama o sobě, ale jejich perzistence a kritická biologická aktivita. Příkladem může být syntetický steroidní hormon používaný v kontraceptivech, 17α -ethinylestradiol (EE2), jehož roční produkce v EU činí okolo 200 kg. Je extrémně účinný, mimořádně setrvalý v prostředí a vykazuje estrogenní aktivitu u ryb při hodnotách 1-4 ng/l nebo nižších. Z tohoto důvodu, léčiva mající souvislost s prostředím, se vyznačují těmito společnými vlastnostmi: častá, ne

však vždy vysoká objemová produkce v kombinaci s environmentální persistencí a biologickou aktivitou, zejména po dlouhotrvající expozici. (Fent K. et al, 2006)

Vzhledem k pozitivnímu účinku léků na lidské zdraví, omezení jejich dostupnosti legislativními nástroji není možné, naopak jejich spotřeba se bude pravděpodobně zvyšovat, a současně se s rozvojem medicíny a farmaceutického průmyslu budou objevovat nové, dosud neznámé látky, a proto lze zabránit jejich vnosu do vodního prostředí hlavně jejich odstraněním z odpadních vod během čistírenských procesů. (Svoboda J. et al, 2009)

Publikovaná literatura a národní studie ukázaly, že koncentrace léčiv v povrchových a podzemních vodních zdrojích, ovlivněných odpadními vodami, byly obvykle nižší než 0,1 mg/l (nebo 100 ng/l) a koncentrace v čištěných pitných vodách jsou obvykle výrazně nižší než 0,05 µg/l (nebo 50 ng/l) (WHO, 2011) Zejména některé malé toky jsou zasaženy relativně vysokým množstvím těchto reziduí při odtoku z čistíren odpadních vod. Bylo prokázáno jejich značné znečištění, při němž pík koncentrace u některých farmak dosahoval až k 1 µg l⁻¹. Zbytky léčiv by mohly mít na zdraví lidí ještě větší význam než pesticidy používané k hubení plevele, hub a bezobratlé havěti. (Cleuvers M., 2003)

Důvody, které brání regulaci reziduí, jsou zpravidla nedostatek informací o jejich výskytu a toxicitě, nedostatek vhodné analytické metody nebo obojí. Zvláštní zájem přitahují transformační produkty, které mohou být vytvořeny i během čištění vod i odpadních vod, jakož i během přirozených procesů probíhajících ve vodách jako je biologický rozklad, fotodegradace a hydrolýza aj. (Nikolaou A., 2013)

Léčiva jsou produkována a užívána v obrovských objemech a jejich užívání a rozmanitost narůstá každý den (Bound J.P. et al, 2004) jak v oblasti humánní, tak v oblasti veterinární medicíny. (Fent K. et al, 2006)

Tyto sloučeniny byly navrženy tak, aby měly specifický mechanismus účinku, a mnohé z nich v těle přetrvávají. Současné prokazování je vázané na pokroky v možnostech analýz environmentálních zbytků, zejména po zavedení metod chemických analýz schopných rozpoznat polárnější sloučeniny jako je kapalinová

chromatografie- tandemová hmotností spektrometrie, která umožnila identifikaci stopových, množství polárních organických polutantů bez derivatizace. (Fent K. et al, 2006)

Jakým způsobem léčiva působí na vodní, suchozemské a volně žijící organismy, bylo prozkoumáno jen velice málo. Vodní organismy jsou obzvlášť významné cíle, neboť jsou vystaveny reziduíům ze splašků po celý život. Pro mnoho léčiv tak byla stanovena řada údajů o akutní toxicitě, nicméně samotná data nemusí být vhodná pro odpovědi na specifické otázky o dopadech na prostředí a následně jejich implementaci do hodnocení rizik a nebezpečí. (Fent K. et al, 2006)

Reálné reziduální koncentrace léčiv a meziproductů jejich degradace v tocích jako recipientech odpadních vod mohou ovlivňovat vodní ekosystémy a zdroje pitné vody i při účinnostech čištění na úrovni 99%. Z původního podaného přípravku se v odpadních vodách přicházejících na ČOV objevuje směs látek, které jsou významně různorodé jak chemicky, tak fyzikálně. Především to znamená, že „zmizení“ původní látky pod mez citlivosti příslušného postupu stanovení neznamena její degradaci na CO₂, ale vznik dalších sloučenin, mnohdy také s významnými biologickými nebo obecně toxickými účinky. (Svoboda J. et al, 2009)

Léčiva lze rozdělit podle jejich odolnosti v životním prostředí do tří skupin:

- látky lehce odbouratelné (např. kyselina acetylsalicylová)
- látky stálé a hydrofilní (bezafibrát)
- látky stálé a lipofilní (ofloxacin)

Nejnebezpečnější pro životní prostředí jsou látky stálé a lipofilní, neboť u nich může snadno dojít k začlenění do potravních řetězců. Vliv na to, kam kterou látku zařadit, mají fyzikálně-chemické vlastnosti (Kotyza J. et al, 2009)- a to zejména:

- **rozpustnost** (čím je hodnota nižší, tím je látka lipofilnější, a tím má větší tendenci se kumulovat v půdě a živých organismech (Berková M. et al, 2014), naopak ve vodě dobře rozpustné látky nejsou zadržovány na půdních částicích, a i díky zvýšené mobilitě mohou proniknout do zdrojů pitné vody (www.phytosanitary.org),

- K_{ow} (rozdělovací koeficient 1-oktanol-voda představující míru tendence látky kumulovat se v živých organismech; hodnota $\log K_{ow}$ v rozmezí 3-6 představuje látky s vysokou tendencí k bioakumulaci (Berková M. et al, 2014),
- K_a (disociační konstanta, která udává schopnost látky se za běžných podmínek disociovat ve vodném prostředí; stupeň ionizace ovlivňují faktory jako odpařování z vodného media, procesy solubilizace, rozsah fotolýzy. S disociací je spjata i sorpce na sedimenty a možnost bioakumulace (www.phytosanitary.org),
- K_H (Henryho konstanta vyjadřující těkavost látky; čím je látka těkavější, tím snáze přechází z půdy do atmosféry (Berková M. et al, 2014).

Problém však je, že ne u všech látek jsou tyto parametry dostupné. (Kotyza J. et al, 2009).

2.9 Distribuce do prostředí

Zdrojem humánních léčiv uvolňovaných do prostředí (s výjimkou mimořádných událostí jako jsou dopravní nehody nebo odtok znečištěných odpadních vod z čistíren odpadních vod během dešťového průtoku) by teoreticky mohl být:

1. úniky z farmaceutických výrobních zařízení,
2. likvidace farmaceutických výrobků dodavatelského řetězce (před distribucí k pacientovi),
3. likvidace pacientem nebo zdravotnickým zařízením nevyužitých léčiv buď do odpadních vod, nebo do pevného odpadu,
4. vylučování aktivních látek a metabolitů pacientem do odpadních vod. (Williams R. T., 2005)

Jedna z nejvýznamnějších cest vstupu do prostředí je exkrece lidmi a zvířaty (odtoky ze zemědělských ploch a vypouštění z akvakultur). Zatímco některá léčiva jsou zpracovávána v těle a/nebo odbourávána v prostředí snadno, jiná nikoliv. U humánních léčiv se exkrece pohybuje v rozmezí od 0 do 100%, což vypovídá o tom, že velké množství léků není v těle přeměněno a je vylučováno buď ve formě původních sloučenin či ve formě metabolitů. (<http://noharm-europe.org>) Během druhé fáze metabolizace byla dvě antibiotika za přírodních podmínek přeměněna na parentní sloučeniny a během experimentu s aktivovaným kalem bylo zjištěno, že dva glukuronidy 17 β -estradiolu byly rozštěpeny a původní látka byla uvolněna. Zde je vidět, že existuje možnost, že léčiva, která jsou v těle přeměněna přímo z aktivní látky do glukuronidů II. fáze, mohou získat zpět svou aktivitu v prostředí prostřednictvím rozštěpení glukuronidové vazby. (Stuer-Lauridsen F. et al, 2000) Nemetabolizovaná léčiva jsou často ty nejméně biologicky rozložitelné látky v životním prostředí. (www.wsu.edu)

Druhá nejvýznamnější cesta, je nesprávná likvidace, nejčastěji splachováním léků z domácností do kanalizace (ze záchodu, dřezu) nebo vyhazováním léků do odpadkových košů, jejichž odpad je určen na skládky. Rezidua farmak, která jsou vylučována nebo likvidována do kanalizací, se mohou dostat až na čističky odpadních vod. Mnoho studií ukazuje, že čističky nejsou schopné dokonale odstranit tato rezidua, a ty se pak mohou šířit k vodním plochám až k mořím a/nebo končit v kalech. Kal může být následně skladován nebo využit na zemědělskou půdu, což vede k další kontaminaci. Konečným místem léčiv likvidovaných do domácího odpadu může být skládka. Průsakové vody kontaminované farmaky následně mohou znečišťovat podzemní vody. (<http://noharm-europe.org>)

V posledních letech byla přítomnost léčiv a produktů osobní hygieny ve vodním prostředí považována za jedno z nejnaléhavějších environmentálních znepokojení. (Bound J. P. et al 2004) Mnoho z nich se pak dále šíří skrz vodní řetězec, a díky jejich hydrofilnímu charakteru a nízkému odstraňování v čističkách odpadních vod mohou vstoupit až do pitné vody (Kosma Ch. I. et al, 2014)

Vodní organismy jsou mimořádně důležité ukazatele, neboť jsou vystaveny reziduíům odpadních vod po celý životní cyklus. Údaje standardních akutních testů ekotoxicity byly uvedeny pro množství různých léků, nicméně takové údaje samy o sobě nemusí být dostatečné pro odpovědi na konkrétní otázky týkající se dopadů na životní prostředí a následně v hodnocení nebezpečí a rizik. Současný nedostatek znalostí je obzvlášť patrný v případě dopadů chronického působení látek, které byly vyšetřovány velmi vzácně. Navzdory obrovskému množství léčiv uvolňovaných do prostředí, alespoň stručná pravidla pro hodnocení environmentálního rizika zde velmi chybí. (Fent K. et al, 2006)

Zvláštní specialitou je sledování užívání ilegálních drog a zneužívání léčiv pro výrobu drog. V ČR se dostává do odpadních vod ročně přes 10 tun ibuprofenu a možná stejné množství paracetamolu z ilegálních varen pervitinu/amfetaminu z pseudoefedrinu dostupného ve volně prodejných preparátech. Jejich přísun do odpadních vod je nekontrolovaný a nepředvídatelný. Je třeba zdůraznit, že kromě vlastních léčiv mají význam také různé stopovače a kontrastní media. Ty jsou sice aplikovány v lékařských zařízeních, ale pacienti je pak postupně vylučují během normálního pohybu a činnosti. (Svoboda J. et al, 2009)

Era postupy pro léčiva, založené na ERA principech používaných již pro chemické látky, byly vyvinuty pro regulační účely orgány Evropské unie. Aby se dospělo ke spolehlivému hodnocení, jsou nezbytná příslušná data o expozici prostředí a o ekotoxickém potenciálu aktivní látky. Za předpokladu, že rizikový potenciál nemůže být vyloučen, začíná proces od postupného hrubého odhadování a vyvíjí se k více podrobným vytríbeným metodám. Z toho důvodu může být hodnocení ukončeno buď ve chvíli, kdy je dostupná adekvátní informace prokazující, že produkt/sloučenina není pravděpodobně zástupcem s environmentálním rizikem nebo když je prokázáno riziko a toto dostatečně charakterizováno. (Carlsson C. et al, 2006)

Existují dva přístupy: více všeobecný **globální přístup**, který identifikuje cílové druhy, determinuje druhy dle **dávky bez pozorovaného nepříznivého účinku NOEL** (angl. no observed effect level) a poté determinuje odpovídající míru kontaminace v prostředí a **specifický přístup**, principiálně podobný globálnímu, avšak vhodný pro velmi přesně definované situace pro vyhodnocení dané expozice a pravděpodobného dopadu. (Kümmerer K., 2004)

Agentury FDA (angl. Food and Drug Administration) a EPA (angl. Environmental Protection Agency) vyvinuly pro různé scénáře expozice různé hodnotící strategie. Obecně je environmentální hodnocení rizika složeno ze tří fází:

1. **Formulace problému**- odhad, která environmentální složka (voda, půda, vzduch) by mohla být ovlivněna, založený na vlastnostech xenobiotika a zhodnocení předběžných hypotéz o ekologických dopadech; v rámci této fáze existují 3 modely: model kontaminace, model dopadu a model expozice.
2. **Analýza rizika**- sběr dat a vyhodnocení v době expozice (vyjádřeno hodnotou PEC) a vztah mezi stresem a ekologických dopadem (vyjádřeno hodnotou PNEC).
3. **Charakteristika rizika**- výsledky z předchozí fáze jsou interpretovány tak, aby bylo možné odhadnout nebezpečí pro jedince či celou populaci a to vyjádřením poměru PEC/PNEC- zda je vyšší či nižší než 1. (Kümmerer K., 2004)

Následuje proces nazývaný **risk management**, tedy proces identifikace, hodnocení, výběru a implementace politických opatření za účelem eliminace ohrožení. Proces musí být vědecky podložen, musí být nákladově efektivní a současně musí také zohlednit ekonomické, sociální, kulturní, etnická, právní a politická omezení. (Kümmerer K., 2004)

Nástroje ERA vycházejí jednak z měření testů toxicity a jednak z analytického stanovení toxických látek přítomných v dané oblasti, přičemž riziko způsobené jednou látkou či směsí látek je závislé na citlivosti jednotlivých organismů vůči dané látce a na její koncentraci v životním prostředí. Jestliže je toxicita látky velmi malá, předpokládá se, že látka je malým rizikem pro životní prostředí. Skutečnost, že daná látka může být pro životní prostředí riziková, se odhaduje na základě srovnání hodnot odhadu **pravděpodobné lokální koncentrace PEC** (angl. Predicted Environmental Concentration) a odhadu **koncentrace, při které nedochází k nepříznivým účinkům PNEC** (angl. Predicted No-Effect Concentration). (Vytlačilová J., 2014)

Rizikový kvocient (RQ) je obvykle vypočítáván z koncentrace předpokládané v prostředí (PEC) a koncentrace nepředpokládající dopad (PNEC). Jestliže není známá koncentrace sloučeniny v konkrétním environmentálním kompartmentu, lze ji odvodit z kombinace odhadu množství spotřeby či prodeje, očekávané cesty vstupu do prostředí, fyzikálně-chemických vlastností (Carlsson C. et al, 2006) a faktorů ředění v životním prostředí. (Kočí V. et al, 2009) Je-li hrubý odhad PEC vyšší než 10 ng/l, přechází analýza rizika do další fáze. (Ferrari B. et al, 2004) Hodnota PNEC se získá podílem nejnižší neměřitelné koncentrace pro nejcitlivější druh a příslušného bezpečnostního faktoru (nejčastěji 1000) (Ferrari B. et al, 2004) Proto jsou pro ERA nezbytné, údaje o akutní a chronické ekotoxicitě získané ze standardních testů na řasách, rybách a korýších rodu *Daphnia* (tj. z nejméně tří trofických úrovní). Výsledek závisí na použitém množství dané látky, na jejím osudu v prostředí nebo na ekotoxicitě. (Carlsson C. et al, 2006) Kvantitativní hodnocení rizik odhaduje pořadí náchylnosti druhů: *Daphnia* > ryby > řasy. (Sanderson H. et al, 2004)

Pro jednotlivé toxické látky se určují indexy toxicity NOEC a EC50 a **bezpečnostní faktor f** (Kočí V. et al, 2009), který vyjadřuje stupeň nejistoty při

extrapolaci údajů ze zkoušek na omezeném počtu druhů na reálné životné prostředí. Platí, že faktor f je tím nižší, čím jsou údaje obsáhlejší či delší. (Vytlačilová J., 2014)

$PNEC=EC50/f$

Po vyjádření hodnot PEC a PNEC je možné odhadnout poškození ekosystému, a to tak, že:

je-li poměr **PEC:PNEC<1**, tak lze riziko způsobené přítomností látky považovat za nízké,

je-li poměr **PEC:PNEC>1**, pak je riziko poškození ekosystému významné. (Kočí V., Mocová K., 2009)

Kvalitativní posouzení rizik a pravděpodobné potenciální ohrožení pro lidské a environmentální zdraví je následující: antibiotika> pohlavní hormony> kardiovaskulární látky> antineoplastika. (Sanderson H. et al, 2004)

Výsledky environmentálního hodnocení jsou vysoce závislé na množství spotřebovaných léčiv, metabolismu, biodegradaci modelové či měřené environmentální koncentraci, akutní, chronické ekotoxicitě. Údaje o degradaci během čištění odpadních vod, bioakumulaci, chronické ekotoxicitě environmentálnímu osudu metabolitů často chybí. Proto je současné hodnocení rizik považováno za předběžné. (Carlsson C. et al, 2006)

ERA tedy odhaduje rizika, která mohou vyústit z událostí v prostředí (jako je voda, vzduch, půda), jsou-li xenobiotika uvolněna do půdy, a organismy žijící přímo v ní nebo v její blízkosti jsou exponovány. Taková expozice může způsobit jak fyzikální, tak chemické změny ve fauně a floře žijící v blízkosti. Události, které narušují struktury ekosystému, komunity nebo populace mohou v konečném důsledku vést ke změnám v dostupnosti zdrojů a substrátů. (Kümmerer K., 2004)

První podmínkou pro registraci léčiv v EU se stal požadavek na testy ekotoxicity v roce 1995 podle Nařízení „Note for Guidance“ platného pro veterinární léčiva. V roce 2001 Evropská komise vydala doporučení, které říká, že povolení pro léčivý přípravek pro humánní použití musí být doprovázeno posouzením rizik pro životní prostředí.

Americká FDA vydala pokyny pro posuzování bezpečnosti humánních léčiv. Podle nich musí žadatelé v USA poskytovat hodnotící zprávy o životním prostředí v případě, že očekávaná koncentrace aktivní látky ve vodním prostředí je ≥ 1 g/l, což odpovídá přibližně 40 t jako hraniční hodnotě. Jenom pro srovnání uvádím, že FDA vyžaduje hodnocení environmentálních rizik veterinárií od roku 1980. (Fent K. et al, 2006)

Přístupy používané v současné době pro posouzení potenciálních ekologických dopadů humánních a veterinárních léčiv jsou však v některých ohledech odlišné. V USA je například hodnota PEC používaná odlišně k ohodnocení ekologických dopadů způsobených humánní léčivou na rozdíl od dopadů způsobených veterinárními léky. PEC pro humánní farmaka větší než 0,1 $\mu\text{g/l}$ vyžaduje testování vodní ekotoxicity, zatímco nižší koncentrace se dále netestují. U veterinárií, pouze v případě farmak se vztahem k vodnímu prostředí, se provádí testování, je-li hodnota PEC pro vodní kompartment větší než 1 $\mu\text{g/l}$. Ostatní veterinární léky jsou testovány s ohledem na vodní prostředí, pouze tehdy, je-li půdní PEC vyšší než 100 $\mu\text{g/kg}$. (Ankley G. T. et al, 2007)

Použití rozdílných přístupů u humánních a veterinárních farmak k zahájení testování ekologických dopadů, může vést k odlišným závěrům o bezpečnosti chemikálií pro životní prostředí, v závislosti na použité klasifikaci. Typickým příkladem je použití stejných farmak k léčení lidí i zvířat (některá antibiotika či nesteroidní protizánětlivý lék diklofenak aj.). Ačkoliv se expozice mohou lišit, jejich potenciální dopady na necílové organismy by byly stejné. Testovací přístupy by proto měly být podobné. (Ankley G. T. et al, 2007)

Informace o ekotoxicitě biologicky aktivních látek jsou všeobecně velice omezené. Ekotoxikologická data jsou dostupná pouze pro několik farmak v otevřených výzkumných studiích uvedených v literatuře a ekotoxikologických databázích (ECOTOX (EU) a ECOTOX (US)) a jen malý počet farmak byl předmětem kompletního hodnocení ohrožení. (Kar S. et al, 2010)

Kvantitativní vztahy mezi strukturou a reaktivitou (QSARs) představují první krok v získávání znalostí tohoto typu jako alternativa k metodám bez pokusů na zvířatech. Nicméně dat QSAR modelů sestavených pro studium ekotoxicity farmak, je velice málo. (Kar S. et al, 2010) QSARs a farmakodynamické údaje mohou

poskytnout vstupní informace pro řízení hodnocení primárních ekotoxikologických dopadů. A případně mohou být využity při optimalizaci účinnosti nově objevených látek a minimalizaci nebezpečí pro životní prostředí. (Sanderson H. et al, 2004)

2.11 Odpadní vody

Mezi odpadní vody řadíme vody splaškové, průmyslové a srážkové. V ČR se v současné době produkuje téměř miliarda m³ odpadních vod za rok, přičemž převážná většina je nějakým způsobem čištěna prostřednictvím čističek odpadních vod (ČOV). Aby bylo čištění co nejúčinnější, je třeba mít informace o charakteru znečištění a o nejrizikovějších látkách, které se ve vodě vyskytují. (Bindzar et al., 2009)

Výskyt léčiv v odpadních vodách a následně jejich odstranění v čistírnách odpadních vod závisí především na jejich biodegradaci a jejich fyzikálně-chemických vlastnostech jako je rozpustnost ve vodě, ochota nebo neochota k adsorpci na aktivovaný kal (většina léčiv je relativně hydrofobní, a proto jsou méně zachycována při sorpci na kal. (WHO, 2011) a tendence k vypařování.

Mezi faktory, které mohou ovlivnit proces čištění, patří:

a) **provozní teplota** nádrže s aktivovaným kalem (nejnižší účinnost byla zaznamenána během zimního období v chladnějších klimatických podmínkách),

b) **redoxní stav** (byla pozorována odlišná účinnost eliminace za anaerobních, aerobních a anoxických podmínek),

c) **pH podmínky** ovlivňují kinetiku chování sloučenin (vliv má neutrální, kationový, aniontový nebo obojetný stav molekuly), různé kinetické chování (K_{biol} , konstanta biodegradace)

e) **hydraulický retenční čas (HRT) a kalový retenční čas (SRT)** (Kosma Ch. I. et al, 2014)

Je však třeba upozornit, že klasické ČOV nebyly primárně konstruovány na odstraňování léčiv z odpadních vod. Základní metody (koagulace, flokulace) k odstranění organického znečištění, nelze považovat při eliminaci léčiv až na pár výjimek za dostatečné. Při sledování účinnosti vybraných ČOV se účinnost odstranění pohybovala v rozmezí 96% pro propranolol až 7% pro karbamazepin. (Kotýza J. et al, 2009) Hydrodynamické vlastnosti vodních recipientů, zejména průměrný průtok, přispívají ke zmírnění rizika z přítomnosti toxických látek pro prostředí. Kapacita ředění vodních těles má zásadní význam pro snižování a kontrolu potenciálních toxikologických účinků látek. (Al Aukidy et al, 2012)

V případě absence dostatečně silných opatření, budou mít klimatické změny v příštích desetiletích pravděpodobně nepříznivé dopady na kvalitu vody. Předpokládá se například zvýšené splachování nebezpečných látek z měst i zemědělské půdy v důsledku intenzivnějších srážek. Nicméně ke snížení nebezpečných látek ve vodě, udržitelné výrobě a využívání chemikálií by mělo docházet nejen v Evropě. Takový globální přístup by prospěl nejenom evropskému životnímu prostředí, ale snížil by také nebezpečné dopady v jiných částech světa, protože roste podíl zboží vyráběného mimo hranice Evropy. Svůj význam by mělo také přijetí udržitelné zelené chemie a techniky, avšak v současné době neexistují příslušné evropské právní předpisy v této oblasti. (www.eea.europa.eu)

Jediný obecně platný podklad pro prohlášení přísunu farmak do povrchových vod a podzemních vod za nežádoucí je Příloha VIII Rámcové směrnice pro vodní politiku EU, ovšem bez dalšího zapracování do národní legislativy (nejen ČR). (Svoboda J. et al, 2009)

2.11.1 Čistírny odpadních vod

Způsob čištění odpadních vod se řídí jejich složením, obsahem, druhem, původem a charakterem čištěných látek. Proces čištění odpadních vod zahrnuje tři stupně:

- **mechanický stupeň**, kdy je z vody odstraňován hrubozrnný a makroskopický materiál,
- **biologický stupeň**, při kterém je organický materiál činností mikroorganismů rozkládán za aerobních i anaerobních podmínek prostředí,
- **chemický stupeň**, jehož cílem je snížení či odbourání hlavních nutrietů (dusík, fosfor) způsobujících eutrofizaci. (Ambrožová J., 2003)

Během čištění odpadních vod jsou nejpodstatnější dva eliminační procesy: adsorpce na suspendované pevné látky (odpadní kal) a biologický rozklad. Adsorpce závisí jak na hydrofobních tak na elektrostatických interakcích léčiv s částicemi či mikroorganismy. Kyselá léčiva se vyskytují jako ionty s neutrálním pH a s nízkou adsorpcí ke kalu. Adsorpce vzrůstá s klesajícím pH. Při neutrálním pH se záporně nabitě láky vyskytují především ve formě rozpuštěné. Pro takové sloučeniny se sorpce na základě nespecifických interakcí zdá být nepodstatná. Všeobecně, sorpce kyselých léčiv se považuje za méně důležitou při eliminaci léčiv z odpadních a povrchových vod. Proto hladiny léčiv ve vyhnilem kalu a v usazeninách jsou považovány za relativně nízké. Nicméně zásaditá léčiva a vnitřní soli se mohou adsorbovat do kalu ve značném rozsahu. V případě hydrofobního EE2 (log Kow 4.0) sorpce ke kalu pravděpodobně hraje roli při eliminaci z odpadních vod. Odbourávání se nezdá být významné. (Fent K. et al, 2006)

V případě léčiv vyskytujících se hlavně v rozpuštěné formě je biologický rozklad považovaný za nejdůležitější eliminační proces v čištění odpadních vod. Může probíhat buď v aerobní zóně při aktivním čištění kalu, nebo anaerobně při kalovém vyhánění. Všeobecně, biologické rozkládání mikrošodlivin obsahující léčiva vzrůstá s nárůstem hydraulického retenčního času a s dobou kalu v aktivním čištění kalu. Léčiva jsou vylučována hlavně jako nekonjugované a konjugované polární metabolity. Konjugáty mohou být v čističkách rozštěpeny, a aktivní parentní sloučenina tak může být uvolněna. (Fent K. et al, 2006)

2.11.1.1 Mechanické čištění

Přestavuje první fázi. Surová odpadní voda zbavuje hrubých nerozpuštěných předmětů a látek. Po hrubém předčištění vody na lapacích šterků a česlích dochází k usazování a zahušťování suspenzí v usazovacích resp. dosazovacích nádržích. Tuhé částice se odstraňují vlivem gravitačního zrychlení, kdy různé částice sedimentují různou rychlostí. V určité fázi, kdy částice ztrácejí svůj individuální charakter, dochází k zahušťování suspenzí. (Bindzar et al., 2009)

Částice lehčí než voda (především tuky a ropné látky) jsou zachyceny v tzv. **lapacích tuků** tj. jakákoliv nádrž, ve které se průtočná rychlost sníží tak, že tyto látky dokážou vystoupat k hladině, kde se kumulují. (Bindzar et al., 2009) Vzniklá tuková emulze je odváděna do vyhnívacích nádrží. (Ambrožová J., 2003)

2.11.1.2 Biologické čištění

Druhou fází čištění je biologické čištění v tzv. **aktivačních nádržích**. Čištění zajišťuje aktivní činnost směsné kultury (ve formě suspenze => **aktivovaný kal** v aktivační nádrži či ve formě nárostu => biofilmu v biofilmových reaktorech). Aktivovaný kal je tvořen destruenty (hlavně bakterie, ale i mikroskopické houby a sinice, 95%) a konzumenty (mikrofauna- protozoa a metazoa, zbytek). Děj probíhá za přítomnosti vzduchu, proto musí být aktivační nádrž vybavena aerečním zařízením. (Bindzar et al., 2009)

Základem čistícího procesu je přeměna organických látek ve vodě. Důležitými parametry je teplota, koncentrace rozpuštěného kyslíku a pH. (Ambrožová J., 2003) Spotřeba kyslíku je významným ukazatelem znečištění vody. Udává se jako **BSK₅** (**biologická spotřeba kyslíku**) či **ChSK** (**chemická spotřeba kyslíku**). Rozdíl hodnot (ChSK – BSK) informuje o biologické rozložitelnosti organických sloučenin v odpadní vodě. Přitom platí: ChSK ≈ BSK organické sloučeniny jsou biologicky rozložitelné

ChSK >> BSK organické sloučeniny nejsou biologicky rozložitelné.
(Horák J. et al, 2004)

Nezbytnou součástí je separační stupeň, který oddělí biomasu od vyčištěné vody- děj probíhá v tzv. **dosazovacích nádržích**. Část odděleného kalu se recirkulací vrací do biologického stupně a část se odtahuje jako tzv. přebytečný kal. Má-li voda nyní potřebnou kvalitu (Bindzar et al., 2009), mikroskopický rozbor vzorku je nezbytný pro kontrolu účinnosti biologického čištění (Ambrožová J., 2003), vypouští se do recipientu. V opačném případě ještě následuje **terciární čištění** využívající nejčastěji některý z fyzikálně-chemických procesů. Konkrétní způsob se volí podle specifického typu zbytkového znečištění (odstraňování nutrietů, membránová filtrace, pískový filtr, kolony s aktivním uhlím, dočišťovací rybník apod.) (Bindzar et al., 2009)

Biologické čištění může probíhat i za anaerobních podmínek, při kterém je energeticky bohatý kal převeden na energeticky chudý kal, který se snadno usazuje a odvodňuje (na rozdíl od energeticky bohatého). Následně je tento kal zpravidla odvodněn a spálen. (Horák J. et al, 2004) Avšak aktivační proces je dnes nejrozšířenějším způsobem biologického čištění.

Stále běžnější součástí čistíren jsou tzv. **akumulační nádrže** na dešťovou vodu pro případ přívalových dešťů. Jsou schopné akumulovat vodu při extrémně velkých průtocích a poté ji postupně čerpat do přítoku na čistírnu. (Bindzar et al., 2009)

2.11.1.3 Požadavky na vypouštění odpadních vod

Minimální požadavky na vypouštění vod z jednotlivých průmyslových odvětví a komunálních odpadních vod, vydala v roce 1995 Mezinárodní komise pro ochranu Labe. (Ambrožová J., 2003)

V případě většiny odpadních vod je kontrolováno dodržování limitů hodnot AOX (halogenované organické sloučeniny), $ChSK_{Cr}$ a BSK_5 . Měřítkem účinnosti čištění odpadních vod pocházejících z chemického a farmaceutického průmyslu je hodnota $ChSK_{Cr}$, jejíž koncentrace nesmí na výstupu z čistírny překročit hodnotu 250 mg.l^{-1} (tj.

80% účinnost či koncentrace $BSK_5 = 40 \text{ mg.l}^{-1}$). V komunálních odpadních vodách má význam $ChSK_{Cr}$, TOC (organicky vázaný uhlík), celkový dusík a celkový fosfor. (Ambrožová J., 2003)

Provozovatelé čistíren, vypouštějících odpadní vodu přímo do toku, by měli stanovovat toxicitu odpadní vody pomocí testů toxicity minimálně na dvou z vybraných organismů, a to na rybách, bezobratlých (perloočky), řasách a fluorescenčních bakteriích. Také by se měli řídit zásadami uvedenými v Nařízení vlády ČR č. 82/1999 Sb. ze dne 22. 3. 1999, kterým se stanoví ukazatele a hodnoty přípustného znečištění vod. (Ambrožová J., 2003)

2.11.1.4 Další metody čištění

Městské odpadní vody jsou hlavním zdrojem léčiv uvolňovaných do vodního prostředí. Odpadní vody jsou ve vyspělých zemích obvykle čištěny v čistírnách odpadních vod. Protože je vysoce nereálné snížit spotřebu léčiv, je zlepšení čistícího procesu jedním z několika možností výrazně snížit uvolňování těchto látek do vodního prostředí. (Von Gunten U. et al, 2005)

Vliv mechanické části čistíren na jejich eliminaci je všeobecně považován za nevýznamný, s výjimkou postupné transformace estradiolů na estron. (Svoboda J. et al, 2009)

Konvenční čištění za pomoci aktivovaného kalu prokázalo účinnost v odbourávání léčiv v různé míře, od kompletní degradace po velmi nízkou. (Von Gunten U. et al, 2005) Obecně se předpokládá a zjišťuje nárůst účinku aktivačního procesu na eliminaci farmak s rostoucí dobou zdržení a zejména s rostoucím stářím kalu. Při celkem standardním SRT 15–20 dní se uvádí účinnost eliminace přes 90 procent pro většinu farmak, s výjimkou karbamazepinu a kys. klofibrové a diklofenaku. (Svoboda J. et al, 2009) Léčiva často nemají nebo mají jen nízkou tendenci adsorbovat se na aktivovaný kal nebo jejich mikrobiální degradace neprobíhá dostatečně rychle, aby byla dokončena v rámci hydraulického retenčního času. (Gros M. et al, 2010) Proto

je třeba, aby byly do procesu čištění zakomponovány modernější metody. (Von Gunten U. et al, 2005)

Vyšší účinnosti v likvidaci farmak lze dosáhnout pomocí moderních čistírenských procesů, jako jsou reverzní osmóza, nanofiltrace, ozonizace a pokročilé oxidační technologie. Různé studie publikované v literatuře ukazují, že tyto procesy jsou schopné dosáhnout vyššího stupně odstranění (nad 99%) léčiv. Ani moderní a nákladné technologie úpravy vody nejsou schopné zcela odstranit všechna léčiva na koncentraci nižší, než jsou detekční limity nejvíce citlivých analytických postupů vůbec. (WHO, 2011)

Ozonizace se ukázala jako potenciální metoda pro oxidaci farmak v pitné a odpadní vodě. Dávka ozónu v rozsahu 5 až 15 mg L⁻¹ vedla ke kompletnímu odstranění většiny farmak s výjimkou rentgenových kontrastních látek. Ozonizace vede pouze k parciální oxidaci farmak, a proto může přinést stále ještě biologicky aktivní oxidované produkty. Nicméně nedávné studie prokázaly, že parciální oxidace byla dostatečná pro výrazné snížení farmakologické aktivity a toxicity EE2 a karbamazepinu. (Von Gunten U. et al, 2005)

Ozón reaguje s organickým znečištěním prostřednictvím přímé reakce s molekulárním ozónem nebo prostřednictvím nepřímé reakce s volnými radikály (včetně hydroxylového radikálu ·OH) produkovaného během rozkladu ozónu. Míra tvorby hydroxylových radikálů závisí na vodní matrix, obzvláště na jejím pH, alkalitě, druhu a obsahu přirozených organických látek. Molekulární ozón reaguje selektivně s nenasycenými vazbami, aromatickými systémy a aminoskupinami, zatímco reakce s hydroxylovými radikály je rychlejší a neselektivní proces. (Broséus R. et al, 2009)

Volný chlór dokáže odstranit přibližně až 50% zkoumaných léčiv, zatímco **chloraminy** mají nižší odstraňovací účinnost. Mezi sloučeniny, které jsou dobře odstraňovány volným chlorem, ale špatně odstraňovány pomocí chloraminů, patří např. antibiotika sulfamethoxazol, trimetoprim a erytromycin. (WHO, 2011)

Odstranění pomocí **GAC (aktivní odstranění pomocí granulovaného uhlíku)** či **PAC (aktivní odstranění pomocí práškového uhlíku)** může dosáhnout vysoké účinnosti

obzvláště v případě odstraňování hydrofobních sloučenin. Účinnost odstranění závisí na době kontaktu, organickém zatížení, chemické struktuře, rozpustnosti a typu uhlíku. Vůči aktivnímu odstranění pomocí uhlíku, je nejvíce odolný ibuprofen, meprobamát, sulfamethoxazol, diklofenak. (WHO, 2011) Velkou výhodou při použití této metody je fakt, že nevznikají žádné meziprodukty nebo metabolity, snadná manipulace a odstranění po použití, jelikož se nejčastěji spaluje. Tím dojde i k odstranění všech organických látek včetně adsorbovaných farmak. Jednou z nejlépe se sorbujících sloučenin je i jinak velice odolný karbamazepin. Nevýhodou je finanční náročnost tohoto procesu. (Kotyza J. at al, 2009)

Čištění pomocí **membrán** je vysoce účinné při odstraňování farmak z vody, a účinnost tohoto procesu je funkcí fyzikálních a chemických vlastností, jako je molekulová hmotnost, hydrofobicita, polarita, chemická povaha a velikost pórů použité membrány. Dle některých studií **nanofiltrace** může dosáhnout lepších výsledků pro většinu cílových látek než membránová **ultrafiltrace/mikrofiltrace**, díky hydrofobní adsorpci a velikosti vyloučení. Látky s vyšší molekulovou hmotností bývají odstraněny s vysokým vyloučením, obzvláště při membránové nanofiltraci. **Reverzní osmóza** byla vysoce účinná, navzdory přítomnosti stopových množství některých sloučenin narušujících membránu. Avšak dvojitý průchod systémem reverzní osmózy byl zaznamenán, jako dostačující pro odstranění všech cílových sloučenin pod hranici detekce. (WHO, 2011) Poskytují velmi dobré výsledky v oblasti separace xenobiotik o nízkých koncentracích. Obzvláště vhodné jsou pro zachycení estrogenů díky jejich silné sorpci na membránový materiál. Pro odstranění léčiv je nejvhodnější nanofiltrace a reverzní osmóza. (Kotyza J. at al, 2009).

UV záření v typických dezinfekčních dávkách bylo pro odstranění většiny sloučenin nedostačující, ačkoliv tak může být odstraněno až 50% sulfamethoxazolu, triklosanu a diklofenaku. Nicméně kombinace vyšší dávek (400 mJ/cm² a vyšší) a peroxidu vodíku (v koncentraci 3 mg/l a vyšší) odstranila většinu cílových látek. (WHO, 2011) Fotodegradace hraje významnou roli na vodní hladině. Účinnost fotodegradace závisí, kromě vlastností dané látky, na intenzitě slunečního záření, a proto na zeměpisné šířce a počasí a na složkách přítomných ve vodě, jež mohou

spustit fotosyntézu vyvoláním hydroxylových radikálů a singletového kyslíku. (Fent K. et al, 2006)

Extenzivní systémy jako **kořenové čistírny** různého uspořádání a laguny vykazují eliminaci řady léčiv, ale na rozdíl od aktivace apod., je však nutno počítat s daleko menší možností zobecňování výsledků. V závislosti na provedení se tyto čistírny vyznačují významným sezonním cyklem podmíněným rozdíly v efektu fotodegradace a sezónními přísunem herbicidů a dynamikou rostlinného porostu. (Svoboda J. et al, 2009) Kořenové čistírny fungují na principu rhizofiltrace- dochází při ní k precipitaci kontaminantu na kořenovém systému nebo k absorpci přímo v kořenech. Tento způsob již dnes dosahuje vynikajících výsledků v oblasti odstranění organického znečištění, zejména schopnost degradovat např. antibiotika ve vysokých koncentracích byla prokázána např. u vodních rostlin *Azolla filiculoides* nebo u *Myriophyllum aquaticum* a *Pistia stratiotes*. Tato technologie má jednoznačně nejnižší náklady v případech, kdy jsou velké objemy vody znečištěny nízkými koncentracemi polutantu, což je právě u farmak v odpadních vodách splněno. (Kotyza J. et al, 2009)

Výše uvedenými způsoby jsou eliminována i farmaka, která jsou biologicky rezistentní, lze však očekávat tvorbu významných degradačních produktů. I v případech účinnosti přes 99 % musíme počítat s tím, že do toků přicházejí stále ještě významné koncentrace reziduí farmak jakožto biologicky aktivních látek s účinkem na vodní společenstva. S rezidui primárních látek přicházejí také celkem neznámé, ale podstatně vyšší koncentrace metabolitů a meziproduktů jejich degradace v čistírnách, rovněž s biologickou aktivitou. Z literatury vyplývají jen omezené možnosti zobecňování faktorů kontrolujících eliminaci léčiv na jednotlivých ČOV a absence detailních poznatků o degradačních produktech. Je tedy nutno intenzivně sledovat vybrané významné čistírny, a to jak z hlediska přísunu a odtoku reziduí farmak a degradačních produktů, tak z hlediska optimalizace řízení čistírenských procesů. (Svoboda J. et al, 2009)

2.11.1.5 Využití kalů

Kaly představují 1-2% objemu čištěných vod, ale v tomto objemu je koncentrováno 50 až 80% celkového znečištění přitékajícího na ČOV. Kal tvoří směs mikroorganismů a nežádoucích složek z čištěné odpadní vody. Kal je z pohledu zákona o odpadech považován za nebezpečný odpad. (www.vuv.cz)

Co se týče využití kalů, tak se nabízí hned několik způsobů, přičemž ne všechny jsou právě ekologicky výhodné.

Jednou z nejrozšířenějších metod je **kompostování** kalů a **aplikace na zemědělskou půdu**- výhodou je recyklace cenných látek, avšak vzniká velký prostor pro průnik nebezpečných látek do prostředí až k člověku. (Bindzar et al., 2009) Na základě vlastností jednotlivých látek pak může dojít buď k sorpci na částice půdy, anebo k průchodu látek do dalších částí krajiny díky závlahové vodě či srážkám. Po sorpci na půdních částicích může docházet k degradaci mnoha xenobiotik, včetně léčiv. (Kotyza J. et al, 2009) Je nezbytná velmi přísná kontrola složení kalů. (Bindzar et al., 2009)

Další metodou je **chemická stabilizace** (vápnění), ekologicky výhodné **mokrě spalování**, podobně i **spalování v cementárenské peci**, dále **spoluspalování** s energeticky bohatším palivem, **termické zpracování** (pyrolýzy a zplyňování), **spalování** vhodné hlavně pro biologicky nerozložitelné materiály nebo materiály kontaminované, toxické či jinak nebezpečné (www.biom.cz) V případě spalování, je však třeba myslet i na racionální využití popela. (Bindzar et al., 2009)

Poslední metodou zpracování je **skládování** (deponie) na zabezpečené skládce. Tato metoda je však nejméně ekologicky vhodná. (www.biom.cz)

2.12 Analytické stanovení léčiv

Mezi moderní analytické metody pro detekci látek znečišťující prostředí patří kapalinová chromatografie (LC) nebo plynová chromatografie (GC) následovaná tandemovou hmotnostní spektrometrií (MS/MS). Tyto metody, v kombinaci s různými postupy přípravy vzorků, poskytují schopnost analyzovat znečišťující látky ve stopových koncentracích a identifikovat a kvantifikovat jejich oxidační resp. degradační produkty. Nicméně stále existuje mnoho analytických aspektů, které je třeba zlepšit a optimalizovat pro zvýšení přesnosti a citlivosti detekčních metod. (Nikolaou A., 2013)

Jednou z možností stanovení reziduí léčiv ve vodách je kombinace kapalinové chromatografie (LC) nebo kapilární elektroforézy (CE) s hmotnostní spektrometrií (MS). Předúprava vzorku se provádí na pevné fázi extrakce (SPE) pro HPLC-MS nebo v kombinaci extrakce kapalina-kapalina a SPE pro CE-MS. S přihlédnutím ke kyselým či bazickým vlastnostem velkého počtu léčiv, která mohou podléhat protonizaci či deprotonizaci, LC and CE v kombinaci s elektrosprejovou ionizací (ESI) MS nebo tlakovou chemickou ionizací (APCI) MS se tyto metody zdají být velmi vhodné pro určení mnoha druhů farmak. Kromě analytické separace musí být vzorky vody podrobeny předúpravě k odstranění nežádoucích komponent vodní matrix a k obohacení analytů. Nejběžnější způsob je provedení extrakce na pevné fázi s využitím vhodných stacionárních fází a podmínek. (Ahrer W. et al, 2001)

HPLC-MS je účinný způsob pro stanovení reziduí léčiv ve vodě, poskytující jak vysokou selektivitu, tak dobré detekční limity mezi 0,05 a 1 $\mu\text{g/l}$ injekčním roztoku, společně s předúpravou vzorku pomocí SPE před LC separací, lze dosáhnout detekčních limitů okolo 1 ng/l a nižších. (Ahrer W. et al, 2001) CE-MS nabízí užitečnou alternativu k HPLC-MS, ačkoliv předúprava vzorku musí být rozšířena pomocí LLE (liquid-liquid extraction neboli extrakce dané látky za pomoci rozpouštědla) primárně před SPE. Detekční limity pro CE-MS jsou nižší než detekční limity získané pomocí HPLC-MS, a to v desítkách μg . Nicméně CE-MS může být užitečný způsob pro potvrzení sporných výsledků získaných pomocí HPLC-MS. (Ahrer W. et al, 2001) Vhodnější metodou analýzy se stala LC-MS/MS, a to díky své všestrannosti, specifičnosti a selektivitě. Postupně

nahradila GC-MS a LC-MS. GC-MS však ještě může být úspěšně použita v některých případech, a to zejména pro nepolární a těkavé farmaceutické sloučeniny. Nevýhodou GC-MS aplikace je, že se vyžaduje časově náročná derivatizace, tj. krok, při kterém je riziko ztráty analytu. GC je vhodnější pro analýzu nepolárních a těkavých sloučenin, ale může být použita i pro analýzu nízkých koncentrací polárních léčiv přidáním derivatizačního kroku. Mezi výhody GC patří velmi vysoká selektivita a rozlišení, dobrá přesnost, široký dynamický rozsah a vysoká citlivost. GC x GC vybavení poskytuje ještě lepší separaci a identifikaci analytů u komplexních vzorků životního prostředí. Na druhé straně, LC je výhodná technika pro separaci polárních léčiv, a má výhodu kratší doby analýzy, a to bez potřeby derivatizace. Pro detekci léčiv, MS-MS je stále více používaná metoda, nahrazující jiné detektory, v kombinaci s LC (fluorescence, UV, PAD) a GC (FID, ECD) (Nikolaou A., 2013)

Ve snaze zkrátit čas a úsilí věnované analýzám byly použity "multireziduální" metody pro simultánní analýzu velkého počtu léků, které patří do různých kategorií. Tyto metody poskytují výhodu získání výsledků rychleji a snadněji pro hladiny různých sloučenin ve vzorcích vody. Nicméně problémem těchto metod je to, že obsahují kompromis pro simultánní analýzu sloučenin s různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, pokud jde o experimentální podmínky analytických metod, aby bylo možné přesné určení všech analytů v jednom kroku. (Nikolaou A., 2013)

2.13 Endokrinní disruptory

2.13.1 Charakteristika pojmu

Endokrinní disruptory (angl. Endocrine disruptors, EDCs) jsou exogenní látky, uměle nebo přirozeně se vyskytující v prostředí, které jsou schopné narušit funkci endokrinního systému a současně s tím i udržení homeostázy a regulaci jednotlivých vývojových procesů. EDCs jsou sloučeniny, které napodobují hormony, stupňují či blokují vazbu hormonů na jejich receptory, na druhé straně vedou k aktivaci či inhibici

endokrinních signalizačních drah a hormonálního metabolismu. (www.medvik.cz)
Mnohé z nich jsou velmi perzistentní, jiné se naopak rychle rozkládají a mohou tak působit jen po omezenou dobu, ale v kritickém období vývoje. (Hrubá D., 2009)

2.13.2 Endokrinní systém

Endokrinní systém reguluje většinu procesů probíhajících v těle, včetně reprodukce, metabolismu, růstu, vyvážené hladiny solí a vody a srdeční a mozkové funkce. Ke komunikaci s cílovými strukturami v těle využívá hormony kolující v krevním řečišti. Odpověď cílového orgánu je možná pouze tehdy, dojde-li k navázání určitého hormonu na příslušný receptor. (www.europarl.europa.eu)

Hranice mezi činností endokrinní soustavy a jejím narušením však není vždy jasná, protože v některých případech může být účinek patrný až se zpožděním. Například, je-li plod v děloze vystaven endokrinnímu disruptoru, může to mít vliv na zdraví tohoto jedince dokonce až v dospělém věku, případně se účinek může projevit až u dalších generací. (echa.europa.eu) Zejména v oblasti reprodukce se objevuje znepokojivý trend, k němuž podle všeho přispívají EDCs. (www.europarl.europa.eu) V evropských zemích 15% párů v reprodukčním věku má problémy v oblasti reprodukce, přičemž mužský faktor je příčinou neplodnosti ve více než 40% případů. (Pěkníková J., 2007)

2.13.3 Mechanismus působení

Endokrinní disrupce představuje funkční změny, způsobené expozicí chemickým látkám, které mohou dále vést k poškození organismu. EDCs mohou působit různými mechanismy na různých orgánech. (Hrubá D., 2009)

Nejčastější způsob je navázání na receptory, které se vyskytují na buněčných membránách, v cytoplazmě nebo v jádře. Aktivací receptorů dochází ke změnám v expresi genu daného specifického hormonu. Pokud se změny uskuteční v časném, ale

kritickém kroku regulačních pochodů normálních biologických funkcí, pak ovlivní buněčnou proliferaci a diferenciaci, které jsou esenciální pro normální vývoj a funkci celého orgánu. Mimo to jsou ale studovány i další způsoby, jako syntéza, transport a metabolismus hormonů, které mohou být expozicí chemickým látkám rovněž ovlivněny. (Hrubá D., 2009)

Neumíme však obvykle rozhodnout mezi přímými a nepřímými vlivy, mezi primárním a sekundárním efektem expozice. Velmi obtížná je extrapolace výsledků získaných *in vitro* na účinky *in vivo*, a také zhodnocení výsledků experimentů na zvířatech pro expozici člověka, neboť většina populace je vystavena velmi nízkým hodnotám, různé studie jsou prováděny různou metodikou a zejména sledují různá období expozice, přičemž velikost expozice zpravidla není objektivně měřena a v neposlední řadě koncentrace endogenních hormonů a fytoestrogenů je obecně vyšší než exogenních EDCs. Proto jsou téměř absolutní neznalosti v oblasti účinků při nízkých expozicích, které jsou pro EDCs tak typické a kterým bývají obvykle vystaveni lidé. (Hrubá D., 2009)

Kritický význam má načasování doby expozice v průběhu života. (Hrubá D., 2009) Některé EDCs jsou účinné i při koncentracích nižších, než při jaké se projevují toxicitou, což koresponduje s extrémně nízkou koncentrací hormonů v krvi a s jejími minimálními změnami, které postačují k regulaci orgánů. Proto i stopové koncentrace EDCs mohou mít významný dopad na živé organismy. (Kujalová H. et al, 2007) Komplikací pro vědecké chápání je také fakt, že směsi podobně působících EDCs v kombinaci mohou přispět k celkovému účinku, přičemž každá z těchto látek sama o sobě nemusí vyvolávat poškození. Stanovit prahové hodnoty expozice, pod nimiž nejsou žádné účinky, je nesmírně obtížné. (www.eea.europa.eu)

2.13.4 Příklady dopadů na živý organismus

V současné době existuje přibližně 27 000 výzkumných zpráv, které se endokrinními disruptory a jejich účinky na lidi a zvířata zabývají. Po celém světě dochází k významnému nárůstu diagnostiky a výskytu řady nemocí, což je patrné

zejména u potenciálních reprodukčních poruch ve formě zhoršené kvality spermatu, rakoviny varlat, předčasného nástupu puberty a deformace pohlavních orgánů, lze pozorovat zvyšující se počet vrozených deformací, různých druhů rakoviny a případů cukrovky a také zvyšující se počet případů neurologických vývojových poruch, jako je autismus a syndrom hyperaktivity dětí (angl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD). Počet žen, u nichž byla zjištěna rakovina prsu, se ve Velké Británii od roku 1980 téměř zdvojnásobil. Endokrinním disruptorům je připisována také odpovědnost za některé poruchy pozorované u zvířat ve volné přírodě, např. zmenšené penisy floridských aligátorů, homosexuální chování racků, změny pohlaví některých ryb a mořských živočichů. (www.greenpeace.org) Vzhledem k tomu, že se lidské a snad ani zvířecí geny za tak krátkou dobu výrazně nijak nezměnily, lze danou situaci vysvětlovat pouze v souvislosti s vnějšími environmentálními faktory.

Tyto vnější vlivy pocházejí z řady různých zdrojů a zahrnují životní styl, potravu a výživu, patogeny, léčivé přípravky, drogy, ekonomické faktory a sociální příčiny, jako je stres. ECDs se vyskytují všude kolem nás a denně s nimi přicházíme do těsného kontaktu. Jsou obsaženy v obalech potravin, v kosmetice, v lékařských zařízeních, stavebních materiálech, elektronickém zboží, nábytku, podlahových krytinách, ale vznikají také přeměnou požitých léčiv uvolněných do prostředí. Řada studií jednoznačně prokazuje, že k dané situaci přispívá i působení chemických látek. Všechny tyto faktory se pak mohou vzájemně ovlivňovat. (www.europarl.europa.eu) Látky s endokrinními vlastnostmi byly naměřeny během biomonitorovacích studií v různých tělních tekutinách a tkáních jako je placenta, mateřské mléko, moč, krev a sliny. (<http://noharm.org>)

Možné účinky ECD na člověka jsou studovány ve 4 hlavních oblastech možných zdravotních poškození: 1. poruchy reprodukce, 2. nervové a psychické poruchy, 3. narušení imunitních funkcí, 4. zhoubné nádory. (Hrubá D., 2009)

2.13.5 Regulace endokrinních disruptorů

O regulaci EDCs se debatuje již dlouhé roky. 1. června roku 2007 nabylo účinnosti Nařízení č. 1907/2006 o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek známé pod zkratkou REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). Nařízení se vztahuje na látky, které jsou vyráběné nebo dovážené v množství od jedné tuny za rok. Účelem tohoto nařízení je především zajistit účinné fungování společného trhu pro chemické látky, ochranu lidského zdraví a životního prostředí před nežádoucími účinky chemických látek. K zajištění vysoké úrovně ochrany lidského zdraví a životního prostředí je věnována velká pozornost látkám mimořádně nebezpečným, jako jsou například látky karcinogenní, mutagenní, toxické pro reprodukci atd., jejichž použití může být omezováno a je vyžadována jejich náhrada bezpečnějšími alternativními látkami nebo technologiemi. (www1.cenia.cz)

S ohledem na značný počet chemických látek, které budou podléhat povinnosti registrace, bude jejich registrace probíhat postupně v průběhu 11 let. Do pěti let se budou registrovat látky vyráběné nebo dovážené v množství 1000 t/r a větším, do devíti let látky vyráběné nebo dovážené v množství v množství 100 t/r a větším a do jedenácti let se budou registrovat látky vyráběné nebo dovážené v množství od 1 t/r do 100 t/r. (www.reach.cz)

Hlavní dohled nad veškerými postupy má **Evropská agentura pro chemické látky** (European Chemicals Agency, ECHA) se sídlem v Helsinkách, jejíž hlavním úkolem je hodnocení rizik chemických látek. Implementaci REACHE v ČR má v kompetenci Ministerstvo životního prostředí a kontrolu provádí Česká inspekce životního prostředí. (arnika.org)

2.14 Hormonální látky

Hormony jsou látky produkované žlázami s vnitřní sekrecí vylučované do krevního oběhu a krví transportovány k cílovým orgánům. Na cílové buňky resp. na

jejich receptory působí buď přímo, nebo tím, že ovlivňují syntézu a sekreci sekundárního hormonu, který pak ovlivní příslušnou tkáň. (Hampl F. et al, 2002)

Podle chemické struktury můžeme rozlišit hormony steroidní, hormony odvozené od aminokyselin a hormony peptidové. (Hampl F. et al, 2002) V této práci se zaměříme na hormony steroidní, a ještě přesněji na estrogény.

Estrogény patří mezi ženské pohlavní steroidní hormony. Jako u ostatních steroidních látek je i jejich struktura odvozena od cholesterolu. (Hampl F. et al, 2002) Přírodní, polosyntetické i syntetické estrogény používané v terapii mají základní osmnáctiuhlíkovou steroidní strukturu s aromatickým kruhem. (Lincová D. et al., 2007) V dospělosti (spolu s gestageny) regulují menstruační cyklus, u zvířat navozují říji. Hrají zásadní roli v reprodukci, kardiovaskulárním zdraví, integritě kostí, gastrointestinálním systému, v procesu poznávání a chování. Přímá role 17β -estradiolu, nejsilnějšího přírodního estrogenu spočívá v růstu a vývoji rozmnožovacího ústrojí a sekundárních ženských znaků. Byl prokázán vliv estrogenů na vývoj a progresi různých onemocnění jako je rakovina, osteoporóza, kardiovaskulární nemoci. (Plotan M. et al, 2014)

Přírodními estrogény jsou **estron** (3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on), **estradiol** (17β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol) a **estriol** ($16\alpha,17\beta$)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16,17-triol) vylučované především folikuly vaječníků. (Hampl F. et al, 2002)

Převážná část estrogenů se z těla vylučuje v konjugovaných formách jako glukuronidy nebo sírany, které jsou biologicky méně aktivní než formy volné a současně se tím zvyšuje rozpustnost a mobilita těchto látek ve vodě. (Lüllmann H. et al, 2004, Kujalová H. et al, 2007) Estradiol se v organizmu rychle inaktivuje, a to přednostně v játrech. Metabolity jsou především estron a estriol. (Lüllmann H. et al, 2004)

Z důvodu rychlého odbourávání přírodních hormonů v těle byla syntetizována řada stabilnějších derivátů a analogů, jako jsou např. **estradiol-valerát** (17β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol 17-pentanoát), **ethinyl-estradiol** (17α)-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol) a **mestranol** (17α)-3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol). (Hampl F. et al, 2002) Spolu s gestageny tvoří součást celé řady

kombinovaných preparátů používaných jako: hormonální kontracepce, substituce při nedostatku hormonů, nepravidelný cyklus a dysmenorea, silné klimakterické potíže. (Lüllmann H. et al, 2007)

Kromě uvedených přírodních steroidních estrogenů je známa celá řada látek s estrogení aktivitou, jejichž struktura však v ničem nepřipomíná steroidní skelet. Takovými sloučeninami jsou např. deriváty *trans*-stilbenu a odpovídající difenylethany, často označované jako syntetické estrogény. Jako příklad lze uvést deriváty **diethylstilbestrolu** (*E*)-4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethendiyl)bis[fenol]. Estrogení účinnost diethylstilbestrolu je zhruba čtyřikrát vyšší než účinnost estradiolu, jeho využití v terapii však limituje skutečnost, že je karcinogenní, způsobuje impotenci u mužů a vyvolává transsexuální změny. Jeho deriváty se však už využívají, např. v terapii karcinomu prostaty. (Hampl F. et al, 2002)

Orální kontracepce patří mezi nejpoužívanější farmaka po celém světě. (Kümmerer K., 2004) Perorální kontraceptiva mohou obsahovat samotné gestageny nebo jejich kombinace s estrogény, např. ethinylestradiolem nebo mestranolem. Progestinovou složkou těchto kontraceptiv jsou syntetické progestiny- většinou deriváty 19-nortestosteronu (levonogestrel, gestoden aj.) Nízkodávková kontraceptiva obsahují ethinylestradiol v denní dávce 15-50 µg. (Lincová D. et al., 2007)

Nejpoužívanější složka orální kontracepce 17- α ethinylestradiol (EE2) se do prostředí šíří hlavně skrz splašky. Estrogény se v prostředí nachází především ve formě konjugované, existence volných estrogenů, které jsou ve vodě nerozpustné a mají vysoký sorpční potenciál, ve vodném prostředí je zřejmě dána jejich dekonjugací přítomnými bakteriemi zejména bakteriemi *Escherichia coli*. (Kujalová H. et al, 2007, Kümmerer K., 2004)

Zdrojem hormonů je hlavně moč žen užívajících hormonální antikoncepci. Ta se společně se splašky dostává do čističek odpadních vod, kde je vystavena intenzivní činnosti masy bakterií, které se snaží rozložit i hormony z antikoncepce. To se jim daří jenom částečně. Jejich činností však vznikají látky, které mají na ryby ještě silnější účinky, než měly původní látky. Je prokázáno, že hormony ovlivňují pohlaví plotic, žab, lososů a zřejmě i dalších živočichů. (<http://ekolist.cz>)

Většina nežádoucích účinků estrogenů byla popsána právě ve vodním prostředí. Byly zaznamenány změny pohlaví u ryb v řekách po proudu splaškových odpadních vod. (Gadd J. et al, 2005) Příkladem může být práce kanadského týmu, který sledoval v průběhu sedmi let účinky 17 α - ethynylestradiolu na populaci střevlí v jednom z pokusných jezer na severozápadě kanadské provincie Ontario. V pokusném jezeru byla po tuto dobu udržována průměrná koncentrace této látky cca 5 ng l⁻¹. Byla prokázána změna pohlaví samců střevlí již po dvou letech, během kterých došlo ke změnám struktury v těchto tkáních. 17 α - ethynylestradiol rovněž snížil reprodukční schopnost samic, což vedlo k totálnímu rozpadu celé pokusné populace. (Kotyza J. et al, 2009) Přírodní estrogení hormony bývají v odpadních tocích zaznamenávány v koncentracích v rozsahu < 0,2 až 70 ng/l. (Gadd J. et al, 2005)

U nás byla např. zjištěna přítomnost estrogenů ve vodní nádrži Želivka (hlavní zdroj pitné vody pro Prahu) a to v koncentraci přes 2 ng.l⁻¹ (Kotyza J. et al, 2009) Sumární spotřeba léčiv obsahující estrogení hormony v ČR odpovídá přibližně 100 kg aktivních látek za rok. (Svoboda J. et al, 2009)

V těle ryb exponovaných estrogením látkám dochází k nepřiměřené indukci tvorby vitellogeninu. Vitellogenin je fosfolipoglykoprotein, který slouží jako prekurzor bílkovin vaječného žloutku nižších obratlovců, syntetizuje se v játrech a krví se transportuje do vaječníků, kde z něj vznikají bílkoviny a stávají se součástí vyvíjejících se vajíček. Tvorba vitellogeninu je regulována estrogenem a je indukovatelná nejen u samic, ale i u samečků, jsou-li exponováni látkám s estrogením účinkem. K indukci postačuje např. koncentrace ethynylestradiolu ve vodě 0,1 ng l⁻¹. Nadměrná syntéza vitellogeninu představuje pro organismy metabolický stres, riziko poškození jater a ledvin, případně úbytek vápníku z kostí. (Kujalová H. et al, 2007)

Kromě mezidruhové a vnitrodruhové sensitivity, je třeba brát v úvahu i různou citlivost během samotných vývojových stádií. Bylo prokázáno, že syntetické estrogeny mohou významně škodit, již ve velmi nízkých koncentracích. EE2 je považován za potenciálně nebezpečný pro ryby a vodní organismy již v rozsahu 0,1-10 ng/l. (Kümmerer K., 2004)

Estrogenní aktivitu mají též nesteroidní látky rostlinného původu, tzv. **fytoestrogeny** nebo nesteroidní látky ze skupiny xenobiotik, kontaminující životní prostředí, jako jsou např. polychlorované bifenyly. (Lincová D. et al., 2007)

Nejznámější skupinou fytoestrogenů jsou kumestany, flavony, lignany aj. (celkem asi 300 (Kujalová H. et al, 2007) Vzájemně se od sebe liší svými estrogenními vlastnostmi. Tyto látky u rostlin plní funkci ochrannou a obrannou (mají vlastnosti antioxidační, antibakteriální, antivirové, antifungální, antiparazitární, brání angiogenezi a posilují imunitu rostliny). Podobně jako přirozené estrogény podléhají enterohepatálnímu cyklu, konjugují se s kyselinou glukuronovou a sírovou a ve formě konjugátu jsou vylučovány do moči a žluči, kde podléhají enterohepatální cirkulaci. Klinické i laboratorní testy prokázaly, že podávání fytoestrogenů přispívá k prevenci chorob majících svůj původ v oxidačním poškození biologických struktur (ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění), v prevenci osteoporózy, upravuje stav kůže, sliznic, brání zvýšenému vypadávání vlasů. Při dlouhodobém podávání zlepšuje psychickou stabilitu žen a pomáhá zlepšit menopauzální příznaky. U populací tradičně konzumujících vysoké dávky flavonoidů (Asie) bylo prokázáno výrazné snížení estrogendependentních tumorů. (Vrzáňová M. et al, 2003)

Environmentální estrogény zahrnují antropogenní látky, jako jsou pesticidy, změkčovadla a farmaka a také přirozeně se vyskytující steroidní hormony uvolňované do prostředí. (www.resocultae.com) Ve skutečnosti jsou přirozené nebo syntetické hormony 10 tisíckrát až 1 milionkrát silnější, než umělé chemikálie s estrogenní aktivitou, jako jsou parabeny s dlouhým řetězcem či UV filtry. (Nohynek G. J. et al, 2013)

Exogenní estrogény zpravidla imitují hormony, vážou se místo nich na estrogenní receptory a vyvolávají odezvu. Ta může být buď stejná, nebo jiná, než jakou vyvolají endogenní hormony. Mechanismů účinku je hned několik. Rozlišujeme dva typy estrogenních receptorů: α a β , přičemž různé hormony se k daným receptorům vážou s různou afinitou. Estrogenní účinek exogenních estrogenů bývá ve srovnání s přirozenými hormony nižší, tato skutečnost bývá kompenzována vyšší koncentrací těchto látek ve vodách. Některé studie naznačují, že se exogenní estrogény

mohou na estrogenní receptory vázat přednostně 17β -estradiolem. Při současném výskytu více xenoestrogenů se jejich účinky mohou pravděpodobně i násobit. (Kujalová H. et al, 2007)

2.15 Antibiotika

Výraz „antibiotikum“ byl původně určen látkám produkovaným mikroorganismy k tomu, aby ničily jiné mikroorganismy. (Martínková J., 2007)

Antibiotika jsou farmaka, která inhibují růst a rozmnožování mikroorganismů. Mechanismus účinku spočívá v selektivním ovlivnění specifických pochodů v mikroorganismech, a přitom- jsou-li podávány správně, lidský organismus nepoškozují. (Martínková J., 2007) První antibiotika byla sekundárními metabolity mikroorganismů- konkrétně plísní a bakterií. V dnešní době se spousta z nich připravuje synteticky či polysynteticky. (Šimůnek J. et al, 2007) Zcela syntetické považuje za chemoterapeutika. Nicméně v dnešní době se rozdíl mezi oběma výrazy stírají a obecně pod pojmem antibiotikum rozumíme léčivou látku účinnou proti bakteriálním původcům nemoci, bez rozdílu, zda je přirozeného či syntetického původu. Je však nezbytné mít neustále na paměti, že antibiotika byla vyvinuta s cílem zasáhnout bakteriální mikroorganismy, nikoli organismy virové. Navzdory tomu, se setkáváme s tím, že jsou antibiotika předepisována k terapii nemoci virového původu.

Antibiotika lze dle různých hledisek rozdělit do několika skupin, a to:

- Podle původu
- Podle spektra účinnosti
- Podle typu účinku
- Podle místa a mechanismu působení
- Podle chemické struktury

Dle původu rozlišujeme antibiotika **přirozená**, tedy produkovaná příslušnými mikroorganismy, **semisyntetická**, připravovaná chemickou obměnou základní molekuly přirozeného antibiotika a **syntetická**, připravovaná podle struktury přirozeného antibiotika pouze chemickou syntézou. (Lochman O., 2006)

Antimikrobní spektrum představuje výčet všech mikrobiálních druhů a kmenů, které jsou citlivé k účinkům určité protiinfekční látky. Rozlišujeme **úzkospektrá antibiotika** působící pouze na omezenou skupinu mikroorganismů, či **širokospektrá antibiotika**, která ovlivňují velké množství různých mikrobiálních kmenů (grampozitivní i gramnegativní). Úzkospektrá antibiotika léčí cíleněji a zpravidla šetrněji. Jejich předepisování by se mělo obzvláště opírat o mikrobiologické vyšetření. Nejběžněji se dnes užívají širokospektrá antibiotika. Častěji však bývají doprovázeny abdominálním dyskomfortem, neboť mají nepříznivý dopad i na přirozenou lidskou mikroflóru přítomnou v trávicím traktu. (Hynie S., 1999) Obecně však každé antibiotikum představuje potenciální větší či menší nebezpečí pro organismus, zejména při nesprávném užívání. Na vymezení antibiotického spektra má vliv struktura buněčné stěny. V případě grampozitivních mikrobů je tvořena 50% peptidoglykanu, 40% kyselým polymerem a z 5-10% bílkovinami a polysacharidy. U gramnegativních mikrobů je stěna složitější, přičemž obsahuje jen 5% peptidoglykanů a lipidovou dvojvrstvu s polysacharidy. Buněčná stěna představuje bariéru proti intracelulární penetraci antibiotika a je pravděpodobně příčinou, proč jsou některá antibiotika méně účinná vůči gramnegativním mikrobům ve srovnání a grampozitivními. (Martínková J., 2007)

Účinnost antibiotika chápeme jako intenzitu účinku antibiotika na různé mikrobiální druhy. Hovoříme o citlivosti mikrobů vůči konkrétní protiinfekční látce. Tato účinnost je studována v mikrobiologických laboratořích po celém světě. Kvantitativně se citlivost stanovuje např. pomocí tzv. **dilučních testů**, které určují **minimální inhibiční koncentraci (MIC)** dané farmaceutické látky. Podobně lze stanovit i **minimální baktericidní koncentraci (MBC)**. (Hynie S., 2001)

Rozlišuje antibiotika primárně **baktericidní** a primárně **bakteriostatická**. Pro rozlišení mezi oběma skupinami je podstatný rozdíl, mezi koncentrací působící bakteriostaticky a koncentrací působící baktericidně. Již z názvu vyplývá, že baktericidní

látky dané mikroby usmrcují, dochází při tom k ireverzibilním změnám v buňkách bakterií, zatímco bakteriostatická antibiotika zastavují růst a množení a dané změny jsou pouze reverzibilní (za předpokladu, že netrvají příliš dlouho). Z toho vyplývá, že předčasné ukončení léčby, vede snáze k relapsu onemocnění. Účinek bakteriostatických antibiotik je zpravidla proti účinku baktericidních látek o několik desítek hodin opožděn. (Zahradnický J., 1982) Baktericidní antibiotika jsou indikována zpravidla v případě, jsou-li obranné mechanismy organismu oslabeny např. při imunosupresivní terapii. (Lüllmann H. et al, 2004)

Mechanismus účinku antibiotika charakterizuje způsob zásahu antibiotika do syntézy makromolekul bakteriální buňky. (Lincová D. et al., 2007)

1. **Inhibice syntézy buněčné stěny**- vazbou antibiotika na enzymy bakteriální buňky podílející se na syntéze buněčné stěny se bakteriální buňka přestane dělit a hyne. (peniciliny, cefalosporiny, bacitracin, vankomycin, fosofmycin) (Lincová D. et al, 2007, Lüllmann H. et al, 2004)
2. **Porušení buněčné cytoplazmatické membrány** vyvolává ztrátu selektivní permeability a integrity buněk, a tím jejich zánik. Tento účinek však není specifický pouze pro bakteriální buňky a může být příčinou nefrotoxicity. (polymyxin) (Lincová D. et al, 2007, Lüllmann H. et al, 2004)
3. **Inhibice syntézy bílkovin** vzniká zásahem na různých místech ribozomu (der. kys. 4-chinolon-3-karbonové, nitroimidazol) (Lincová D. et al, 2007, Lüllmann H. et al, 2004)
4. **Inhibice syntézy nukleových kyselin** může nastat při replikaci DNA nebo při transkripci (rifampicin, rifabutin, tetracykliny, aminoglykosidy, chloramfenikol, makrolidy) (Lincová D. et al, 2007, Lüllmann H. et al, 2004)
5. **Inhibice metabolismu** bakteriální buňky je podkladem bakteriostatického účinku sulfonamidů, trimethoprimu nebo pyrimethaminu. (sulfonamidy, 2,4-diaminopyrimidin) (Lincová D. et al, 2007, Lüllmann H. et al, 2004)

Postantibiotický efekt vymezuje určitou dobu po podání antibiotika, kdy přetrvává účinek antibiotika, přestože koncentrace antibiotika klesla pod hladinu minimální inhibiční koncentraci. (Martínková J., 2007)

Přehled jednotlivých skupin antibiotik dle chemické struktury

Betalaktámová antibiotika	Peniciliny přirozené	
	Širokospektré p.	Aminopeniciliny Karboxypeniciliny Ureidopeniciliny
	Stabilní vůči penicilince	
	Inhibitory beta-laktamáz	
	Cefalosporiny	1. generace 2. generace 3. generace 4. generace
	Monobaktamy	
	Karbapenemy	
Amfenikoly		
Tetracykliny		
Makrolidy	Přirozené Semisyntetické Azalidy	
Linkosmamidy		
Aminoglykosidy		
Peptidy		
Glykopeptidy		
Ansamyciny		
Sulfonamidy		
Nitroimidazoly		
Nitrofurany		
Pyrimidiny		
Chinolony		

Tab. č. 4: Přehled jednotlivých antibakteriálních antibiotik (Lochmann O., 2005)

2.15.1 Rezistence

Rezistence je dle WHO definována jako schopnost bakteriální populace přežít účinek inhibiční koncentrace příslušného antimikrobního preparátu. Rozlišujeme rezistenci dvojího typu:

1. **Přirozená** (primární)

Je dána vlastní odolností mikrobiálních druhů, které jsou mimo spektrum působnosti daného antibiotika (typickým příkladem je rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na penicilin nebo *Neisseria gonorrhoeae* na vankomycin a kolistin).

2. **Získaná** (sekundární)

Původně citlivá bakteriální populace se během léčby antibiotikem stane vůči tomuto preparátu rezistentní. Vzniká nejčastěji při dlouhodobé a nekontrolované léčbě antibiotiky nebo při nevhodné antibiotické profylaxi. (Lochmann O., 2006)

2.15.1.1 Mechanismus vzniku a rozvoj rezistence

Necitlivost vůči léčivu se může vyvinout různými způsoby, a to:

- **enzymatickou inaktivací léčiva** v okolí bakterie nebo v jejím nitru
- **snížením příjmu účinné látky** do bakterií nebo **zvýšením jejího transportu** z nitra bakterie ven,
- **znecitlivěním cílového místa** nebo **kompensace metabolického defektu** vyvolaného účinnou látkou (Lüllmann H. et al, 2004)

U **přirozeně rezistentních** kmenů není přítomný biologický mechanismus, který by bylo možné ovlivnit, nebo antibiotikum nemůže proniknout k intracelulárním strukturám. (Lüllmann H. et al, 2004)

V případě, že si mikroby „zvyknou“ na příslušné antibiotikum např. produkcí enzymů, avšak nedojde ke změně genetického materiálu, pak mluvíme o **adaptaci**. (Lüllmann H. et al, 2004)

K **selekcí** dochází v případě, že je již od počátku v populaci bakterií přítomno několik rezistentních jedinců, kteří se mohou v přítomnosti antibiotika rozmnožovat => **primárně získaná chromozomální rezistence**. (Lüllmann H., et al, 2004)

V průběhu terapie mohou vzniknout náhodné změny genetického materiálu. **Mutace** s navazující selekcí pod vlivem antibiotika => **sekundárně získaná chromozomální rezistence**. (Lüllmann H. et al, 2004)

Parasexuálními mechanismy může dojít k přenosu genetického materiálu z rezistentních jedinců (jiného druhu) přenosem specifického plazmidu na citlivé jedince => **extrachromozomální rozvoj rezistence**. (Lüllmann H. et al, 2004)

Přitom platí, že čím častěji se léčivo používá, tím pravděpodobněji se necitlivé kmeny vyvinou (typické jsou např. nemocniční kmeny s mnohonásobnou rezistencí (Lüllmann H. et al, 2004)

Rezistenci na antibiotika je nutno čelit, nejlépe předcházet. Představuje celosvětový problém, protože přenos rezistence vůči antibiotiku nerespektuje hranice mezi státy. Za poslední desetiletí dospěly země s vyspělým zdravotnictvím jednoznačně k závěru, že problém narůstající antibiotické rezistence je nutno řešit implementací odborně fundovaných národních programů, zaměřených na kontrolu rezistence. V ČR existují instituce s místní působností, které ve spádové oblasti zajišťují náležitou kvalitu používání antibiotik v terénní zdravotnické praxi s cílem předcházet rezistenci- jsou to antibiotická střediska tvořící síť lokálních pracovišť napojených v některých oblastech na Národní referenční laboratoř pro antibiotika. (Martínková J., 2007)

Příkladem jsou rybí farmy, kdy v jejich okolí bylo nalezeno mnoho bakterií s rezistencí na antibiotika. Ta je přičítána vysokému množství antibiotik využívaných jako potravní doplňky pro ryby. Bakteriální rezistence vůči erytromycinu, tobramycinu, chloramfenikolu a tetracyklinu byla prokázána u výtoků z jatek. (www.wsu.edu)

A podobných zpráv by bylo možné dohledat mnoho. Může za to hned několik faktorů. Jednak automatické předepisování antibiotik, často však v nesprávné či dokonce zbytečné indikaci. Jednak nezodpovědný přístup pacientů k terapii antibiotiky, nízká compliance pacienta k léčbě, nesprávná likvidace prošlých a nepoužitelných léčiv a v neposlední řadě stále nedokonalé, byť pomalu se zlepšující metody čištění odpadních vod.

2.16 Hodnocení distribuce látek ze skupiny antibiotik

Jak bylo již dříve naznačeno, tato práce se blíže zaměřuje na perorální antibiotika a hormonální látky, díky možným expozičním důsledkům. Antibiotika v nízkých koncentracích při chronické expozici vyvolávají větší odolnost u patogenních bakterií, což může mít v budoucnu zásadní dopad na způsob a možnosti léčby některých onemocnění. Hormonální kontraceptiva jsou prokazatelně schopna negativně ovlivňovat reprodukční schopnosti některých organismů. Příkladem může být práce kanadského týmu, který sledoval v průběhu sedmi let účinky ethynylestradiolu na populaci střevlí v jednom z pokusných jezer. V tomto jezeru byla po dobu sledování udržována průměrná koncentrace této látky cca 5 ng l⁻¹. Byla prokázána změna pohlaví samců střevlí již po dvou letech, během kterých došlo ke změnám struktury v těchto tkáních. Ethynylestradiol rovněž snížil reprodukční schopnost samic, což vedlo k totálnímu rozpadu celé pokusné populace. (Kotyza J. at al, 2009)

Zde uvádím pět účinných látek ze skupiny antibakteriálních antibiotik a dále 5 účinných látek ze skupiny hormonálních látek s nejvyšší distribucí na území ČR. Je však třeba podotknout, že uvedené údaje jsou pouze přibližné, protože se jedná o informace vyplývající z hlášení dodávek léčivých přípravků do lékáren a dalších zdravotnických zařízení. Nejedná se tedy o údaje, které by zachycovaly, jaké reálné množství léčiv bylo pacientům vydáno. Proto je třeba brát všechna uvedená data jako teoretický možný užívaný objem léčivých látek za předpokladu, že by všechny distribuované léčivé přípravky byly za daný rok vydány a pacienti pak následně zodpovědně užívány. Nicméně není vzácností, že pacient léky neužívá dle pokynů, což vede k dalšímu zkreslení dat. Vzhledem i k několikaleté expirační době je nepravděpodobné, že za jeden rok budou spotřebována všechna distribuovaná balení. Některá data nebyla dostupná vůbec, nebo se dokonce pohybovala v záporných hodnotách. Je proto opravdu brát veškeré tyto údaje pouze jako orientační.

Obě níže uvedené tabulky jsou odvozeny z údajů uvedených v tabulkách v příloze. Všechna primární data (tj. název léčivého přípravku, velikost balení, síla

a počet prodaných balení) byla získána z databáze AISLP a následně přepočítána podle následujícího vzorce:

$$\text{Distribuce úč. látky (kg)} = (\text{síla úč. látky (mg)/1000 000}) * \text{velikost balení} * \text{počet prodaných balení}$$

Tím byl získán údaj o celkové distribuci konkrétní účinné látky na českém trhu za rok 2011 příp. 2012. Přehled o distribuci účinných látek perorálních antibakteriálních antibiotik i látek s hormonální aktivitou je uveden v Příloze č. I a č. II na konci diplomové práce.

Pořadí	Účinná látka	Distribuce za rok 2011 (v kg)	Distribuce za rok 2012 (v kg)
1.	Amoxicilin	27 943,84	21 242,49
2.	Fenoxymetylpenicilin	10 556,65	10 691,18
3.	Sulfamethoxazol a Trimtoprim	5 855,51	5 592,71
4.	Klaritromycin	4 797,68	4 606,58
5.	Cefuroxim	2 266,42	2 326,50

Tab. č. 5: 5 nejvíce distribuovaných účinných látek ze skupiny antibakteriálních antibiotik na území ČR za roky 2011 a 2012. (zdroj AISLP) Data zde uvedená byla vypočtena z hodnot u vedených v databázi AISLP, která zaznamenává informace vyplývající z hlášení dodávek léčivých přípravků do lékáren a dalších zdravotnických zařízení. Přehled o distribuci všech účinných látek perorálních antibakteriálních antibiotik je uveden v Příloze č. I s názvem Příloha č. I- Distribuce antibakteriálních antibiotik (perorální) za rok 2011 a 2012 na konci diplomové práce.

Hned první dvě látky patří do skupiny betalaktámových antibiotik. Charakteristickým znakem je přítomnost betalaktámového kruhu v chemické struktuře. Amoxicilin je širokospektrý penicilín (působí i na gramnegativní bakterie). Je indikován pro smíšené infekce dýchacích a močových cest. (Martínková J., 2007) Rychle a téměř úplně se vstřebává (85-90 %) a částečně se metabolizuje. Hlavním metabolitem (v množstvích ekvivalentních 10 až 25 % počáteční dávky) je mikrobiologicky neúčinné *acidum penicilloicum* (kyselina penicilinová), které může být alergenem. Okolo 60 až 80 % perorální dávky se vyloučí v nezměněné aktivní formě močí během 6 hodin

po podání. Je vylučován hlavně ledvinami, z velké části (cca 80 %) tubulární sekrecí a zbytek (cca 20 %) glomerulární filtrací, jen malý podíl se vyloučí do žluči. (www.sukl.cz)

Fenoxymetylpenicilin (též Penicilin V) je odolný vůči kyselině chlorovodíkové přítomné v žaludku, a proto je obzvláště vhodný pro perorální podání. Z důvodu nekompletní absorpce je indikován při slabších infekcích dýchacího traktu a přilehlých struktur, zejména u dětí. Je lékem volby pro streptokokové tonzilofaryngitidy. (Martínková J., 2007) Fenoxymethylpenicilin se vylučuje převážně nezměněn ledvinami, a to glomerulární filtrací a tubulární sekrecí, menší část je vylučována žlučí v aktivní formě. Zhruba 30 až 55 % dávky se zjistí v moči ve formě neúčinných metabolitů. (www.sukl.cz)

Ze skupiny sulfonamidů je kombinace látek sulfamethoxazol a trimetoprim. Sulfonamidy kompetitivně blokují enzym, který včleňuje kyselinu paraaminobenzoovou do struktury kyseliny listové. Redukovaná kys. listová (tj. kyselina tetrahydrolistová) je nezbytná pro syntézu purinů a následně nukleových kyselin mikrobů. Kombinace s trimetoprimem má synergický efekt. Trimetoprim blokuje dihydrofolátreduktázu, a tím přeměnu kyseliny dihydrolistové na tetrahydrolistovou. Účinek je bakteriostatický až baktericidní, a to na grampozitivní i gramnegativní mikroby. Tato kombinace také snižuje riziko rezistence. (Martínková J., 2007) Obě složky jsou metabolizovány v játrech, sulfamethoxazol hlavně acetylací a konjugací s kyselinou glukuronovou, trimetoprim oxidací a hydroxylací. Obě složky jsou vylučovány hlavně ledvinami, a to filtrací i aktivní tubulární sekrecí. Koncentrace aktivních složek v moči je významně vyšší než jejich koncentrace v krvi. Asi 80 % podané dávky trimetoprimu a asi 30 % podané dávky sulfamethoxazolu se vyloučí nezměněno močí. Malá frakce molekul se vylučuje žlučí. Jen 15 % až 20 % sulfamethoxazolu se vylučuje jako nezměněná léčivá látka. Hlavní metabolit, N4-acetyl-sulfamethoxazol, činí 61 % z celkového sulfamethoxazolu a 15 % sulfamethoxazolu se metabolizuje N1-glukuronidací. Stupeň metabolizace trimetoprimu činí zhruba 20 %. Jak metabolizovaný trimetoprim, tak trimetoprim vázaný na plasmatické bílkoviny jsou antibakteriálně neúčinné. (www.sukl.cz)

Klaritromycin je makrolidové antibiotikum. Působí bakteriostaticky až baktericidně na grampozitivní i gramnegativní mikroorganismy, anaeroby, intracelulární patogeny a spirochéty. Absorpce je rychlá, nepříliš spolehlivá. S výjimkou cerebrospinální tekutiny se distribuují do tělních tekutin. V kombinaci je lékem volby při infekci *Helicobacter pylori*. (Martínková J., 2007) Klarithromycin je rychle a rozsáhle metabolizován v játrech. Metabolismus zahrnuje zejména N-dealkylaci, oxidaci a stereospecifickou hydroxylaci na pozici C 14. Bylo nalezeno nejméně 7 metabolitů. Nejdůležitějším je 14-hydroxyklarithromycin. Přibližně 20-30 % klarithromycinu se shromažďuje jako nezměněná léčivá látka v moči, 10 až 15% dávky se vylučuje močí ve formě 14-hydroxyklarithromycinu a jen asi 4 % se eliminují stolicí. (www.sukl.cz)

Do skupiny betalaktámových antibiotik řadíme také cefalosporiny. Zástupcem cefalosporinů II. generace je látka cefuroxim. Vyznačuje se slabší aktivitou vůči grampozitivním mikrobům ve prospěch účinku na gramnegativní bakterie. (Martínková J., 2007) Je to baktericidní antibiotikum pro parenterální použití. (Lincová D. et al., 2007) Protože proniká přes hematoencefalickou bariéru, je možné jej použít k terapii meningitid. Cefuroxim není metabolizován. Vylučuje se glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Dochází k téměř úplnému vylučování (85 až 90 %) nezměněného cefuroximu v moči. (www.sukl.cz)

2.17 Hodnocení distribuce látek s hormonální aktivitou

Pořadí	Účinná látka	Distribuce za rok 2011 (v kg)	Distribuce za rok 2012 (v kg)
1.	Progesteron	598,34	658,42
2.	Dienogest	258,20	235,67
3.	Estradiol	226,00	201,46
4.	Ethinylestradiol	162,38	176,68
5.	Cyproteron	146,42	132,75

Tab. č. 6: 5 nejvíce distribuovaných účinných látek ze skupiny hormonálních látek na území ČR za roky 2011 a 2012. (zdroj AISLP) Data zde uvedená byla vypočtena z hodnot u vedených v databázi AISLP, která zaznamenává informace vyplývající z hlášení dodávek léčivých přípravků do lékáren a dalších zdravotnických zařízení a následně

byla přepočtena dle již výše zmíněného vzorce. Přehled o distribuci všech účinných hormonálních látek je uveden v Příloze č. II s názvem Distribuce látek s hormonální aktivitou za rok 2011 a 2012 v samém závěru diplomové práce.

Progesteron je jediný přirozený gestagen. Je produkován žlutým tělískem ovaria v luteální fázi menstruačního cyklu. Jako prekurzor syntézy steroidů se progesteron vytváří i v kůře nadledvin, a také v intersticiální tkáni varlat. Progesteron se využívá při poruchách menstruačního cyklu nebo při asistované reprodukci. (Lincová D. et al., 2007) Progesteron se metabolizuje především v játrech - asi 65 %, taky v ledvinách, mozku, děloze a kůži. Biotransformuje se na 3-alfa, 5beta-pregnanediol (pregnandiol), který se vylučuje močí jako glukuronát a na pregnanolony. Jak pregnandioly tak pregnanolony se v játrech konjugují na glukuronidové a sulfátové metabolity. Progesteronové metabolity vylučované žlučí se mohou dekonjugovat a ve střevě dále metabolizovat redukcí, dehydroxylací a epimerizací. Kolem 10 % je vylučováno stolicí ve formě nemetabolizovaného progesteronu a významná je také enterohepatální cirkulace.

Dienogest je gestagenní hormon odvozený od 19-nortestosteronu, přičemž na pozici číslo 17 má cyanometalovou skupinu. Tím se výrazně odlišuje od ostatních gestagenů, a má tak mnoho zajímavých vlastností. Vykazuje vlastnosti jednak derivátů 19-nortestosteronu, tak i tzv. „čistých“ C21-progestinů. Někdy se označuje za hybridní progestin. Využívá se v kombinacích v kontraceptivech. (www.neumm.cz) Dienogest je metabolizován převážně hydroxylací a konjugací s tvorbou endokrinologicky neaktivních metabolitů. Tyto metabolity jsou rychle z plazmy odstraňovány, takže v lidské plazmě kromě nezměněného dienogestu nejsou žádné metabolity nacházeny. Pouze nevýznamné množství dienogestu se vylučuje ledvinami v nezměněné formě. Poměr renálního a fekálního vylučování je 3:2. (www.sukl.cz)

Estradiol patří mezi polosyntetické estrogény. Jeho estery (estradiol benzoát, estradiol dipropionát a estradiol valerát) se aplikují ve formě olejových roztoků nebo mikrokrytalických suspenzí nitrosvalově. Terapeuticky se využívá při substituční léčbě estrogenové deficiencie v období pohlavního vývoje, v dospělosti i v postmenopauzálním období. (Lincová D. et al., 2007) Metabolismus 17β-estradiolu

probíhá hlavně v játrech a ve střevě, ale také také extrahepatálně, např. ve střevech, v ledvinách, kosterních svalech a v cílových orgánech a zahrnuje tvorbu méně aktivních či neaktivních metabolitů, včetně estronu, katecholestrogenů a řady estrogen-sulfátů a glukuronidů. Estron se rychle mění na estron-3-sulfát, který je nejvýznamnějším cirkulujícím estrogenem. Není ale fyziologicky aktivní vzhledem ke slabé vazbě na estrogenové receptory. Estrogeny jsou vylučovány se žlučí, hydrolyzovány a reabsorbovány (enterohepatický oběh) a jsou eliminovány hlavně močí v biologicky neaktivní formě. Estradiol se konvertuje 17- β -hydroxysteroiddehydrogenázou na estron už ve střevní sliznici, poté v játrech. Všechny tři estrogeny (estradiol, estron, estriol) se vylučují močí jako glukuronidové a sulfátové konjugáty spolu s malým množstvím nezměněného estradiolu. 40 až 100 % (v průměru 80 %) podané dávky estradiolu se vylučuje močí v průběhu 96 - 120 hodin. 20 % se vyloučí stolicí. Asi 40 % estradiolových metabolitů se vylučuje žlučí a z těchto se 80 % reabsorbuje do enterohepatální cirkulace. Jen malá část (kolem 7 %) podané dávky estradiolu se vylučuje stolicí. Konečné metabolity estradiolu jsou vylučovány převážně jako sulfáty a glukuronidy močí. (www.sukl.cz)

Ethinylestradiol je nejvýznamnější syntetický estrogen. Využívá se v kontraceptivech, při hormonální substituční terapii případně při klimakterických či menstruačních potížích. (Martínková J., 2007) Ethinylestradiol podléhá presystémové konjugaci jak ve stěně tenkého střeva, tak v játrech. Primární cestou metabolismu ethinylestradiolu je hydroxylace zprostředkovaná cytochromem P-450, v níž jsou primárními metabolity 2-OH-EE a 2-methoxy-EE. 2-OH-EE je dále metabolizován na chemicky reaktivní metabolity. Vzniká však velké množství dalších hydroxylovaných a methylovaných metabolitů, které jsou přítomny jako volné metabolity nebo konjugované s kyselinou glukuronovou a sírovou. Hydrolýza přímých konjugátů ethinylestradiolu pomocí střevní flóry dává ethinylestradiol, který může být opět vstřebáván, čímž dochází k enterohepatálnímu oběhu. Ethinylestradiol není vylučován v nezměněné formě. Metabolity jsou eliminovány močí a žlučí v poměru 4:6. Konjugáty ethinylestradiolu a jeho metabolitů jsou vylučovány močí a stolicí (v poměru 1:1). (www.sukl.cz)

Většina nežádoucích účinků estrogenů byla popsána ve vodním prostředí. Byly zaznamenány změny pohlaví u ryb v řekách po proudu splaškových odpadních vod. Přírodní estrogení hormony bývají v odpadních tocích zaznamenávány v koncentracích v rozsahu < 0,2 až 70 ng/l s typickou odchylkou 1-5 ng/l. (Gadd J. et al, 2005)

Cyproteron je kompetitivní antagonist testosteronu. Účinkuje i jako gestagen, a tím snižuje produkci gonadotropinu. U mužů se používá ke snížení libida či při karcinomu prostaty, u žen pak při terapii virilizačních projevů a společně s gestagení složkou v kontraceptivech. (Martínková J., 2007) Cyproteron je téměř kompletně metabolizován různými metabolickými cestami včetně hydroxylace a konjugace. Hlavním metabolitem v lidském séru je 15 β -hydroxy derivát. Část dávky je vyloučena nezměněná žlučí. Většina je však vyloučena ve formě metabolitů močí a žlučí v poměru 3 : 7. Fáze 1 metabolismu cyproteron acetátu je z velké části katalyzována enzymem CYP3A4 cytochromu P450. Hlavní metabolit v plazmě byl označen jako 15 β -OH-CPA, který je tvořen cytochromem P450 enzymu CYP3A4. (www.sukl.cz)

3 Závěr

Záměrem této práce bylo podat ucelené informace o stále ožehavějších problémech s chemickými resp. v tomto případě s léčivými látkami v souvislosti s životním prostředím. Léčiva představují naprosto nepostradatelnou velmi často každodenní součást lidského života, a to jak pro přechodnou dobu u krátkodobých dysbalancích, tak i celoživotně v případě chronických onemocnění.

Léčiva, která jsou potenciálně nebezpečná pro životní prostředí nelze jednoduše zakázat nebo nahradit. Musí se hledat jiné způsoby, které co nejvíce zamezí průsaku léčiv do vod a okolí. Jednou z možností je zlepšení čistírenských mechanismů a postupů. Dalším neméně důležitým impulsem je, aby si každý člověk uvědomil, že léky, byť ve většině případů jsou pro organismus prospěšné, jsou stále nebezpečné chemické látky se všemi svými dopady, a tedy i těmi negativními. Proto by je každý z nás měl zodpovědně likvidovat, ať už v lékárnách nebo sběrných dvorech.

Samotný proces zjišťování potenciálně nebezpečných léčiv je značně problematický, nákladný a především dlouhodobý. To vede k tomu, že přes nejmodernější technologické postupy, máme v dnešní době jen málo dostupných informací o skutečných environmentálních dopadech jednotlivých účinných látek. Současné publikování rozsáhlých údajů věnujících se tomuto tématu sice vedlo, aby se nadnárodní i národní instituce začaly problémem zabývat a následně zavedly alespoň nějaká přijatelná opatření, nicméně v současnosti se musíme vyrovnávat s dopady, jež se odvíjí z dob nekontrolovaného nakládání s léčivými látkami.

V závěru práce je nastíněn přehled o distribuci léčivých látek ze dvou významných skupin- antibiotik a hormonů na území ČR za roky 2011 a 2012. Již dříve bylo zmíněno, proč je nezbytné považovat uvedené údaje pouze za orientační. Výsledky naznačují, že se odhadovaná spotřeba některých látek pohybuje i v řádu několika stovek kg, což jsou poměrně vysoké hodnoty vzhledem k velikosti území ČR a počtu obyvatel. Tyto údaje také vypovídají, že Češi patří k národům s vysokou konzumací léčiv, v mnoha případech zde dochází ke zbytečnému plýtvání s některými léky.

Mapování úniku léčiv do prostředí v ČR je spíše vzácností. První systematický screening léčiv v pitných vodách proběhl v letech 2009-2011 pod záštitou Státního zdravotního ústavu Praha, kdy se testovalo 5 vybraných léčiv. Zachycenými látkami byl karbamazepin a ibuprofen, avšak pouze ve 3 z více než sta vodovodů. Obávaný etinylestradiol zachycen nebyl. Již dříve byl proveden průzkum sledující rozšíření ženských hormonů ve Vltavě. Na mnoha místech nebyly estrogény zjištěny vůbec, pokud byly někde zjištěny, pak pouze v řádu ng l^{-1} . Největší koncentrace pak byla naměřena na výtoku z místní ČOV v Uhříněvsi (345 ng l^{-1}). (Kotyza J. et al, 2009) Terén ČR s převážně horními toky řek také významně napomáhá jen malému znečištění v porovnání se státy EU.

Zdá se, že se konkrétně v ČR nemusíme obávat významného znečištění prostředí ani vodních ploch. Je to samozřejmě povzbudivé zjištění, nicméně nesmíme se nechat uchláchat dobrými výsledky. Stále je třeba k léčivům přistupovat obezřetně, neužívat léčiva zbytečně, řídit se pokyny lékaře ohledně užívání a zodpovědně je likvidovat.

4 Seznam citované literatury

Ahrer W., Scherwenk E., Buchberger W.: Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, **910**, 2001, 69-78

Al Aukidy M., Verlicchi P., Jelic A., Petrovic M., Barcelò: Monitoring release of pharmaceutical compounds: Occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy, *Science of the Total Environment*, **438**, 2012, 15-25

Ambrožová J.: *Aplikovaná a technická hydrobiologie*, [online], VŠCHT Praha, 2003, 2. vydání, 226 s., dostupné z http://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/uid_isbn-978-80-7080-521-3/anotace/ (staženo 4. 7. 2014)

Ankley G. T., Brooks B. W., Huggett D. B., Sumpter J. P.: Repeating History: Pharmaceuticals in the environment, *Environmental Science & Technology*, 2007, 8211-8217

Arnika: Vlivy provozu nemocnic na životní prostředí a zdraví lidí a návrh opatření k jejich zmírnění, 2012, dostupné z http://arnika.org/soubory/dokumenty/toxicke-latky/emas/Vlivy_nemocnic_na_ZP.pdf (staženo 18. 6. 2014)

Beránková M., Jelínková V., Vološinová D.: Možnosti nakládání s kaly z čistíren odpadních vod a příslušná legislativa, *Vodohospodářské technicko-ekonomické informace*, 56 (3), 2014, 15-19

Berková M., Šmírová B.: Hodnocení reziduí cizorodých látek pomocí GC/MS, 2014, dostupné z http://www1.fs.cvut.cz/stretech/2014/sbornik2014/brno_berkova-hodnoceni%20rezidui-.pdf (staženo 24. 6. 2014)

Bindzar J. et al: *Základy úpravy a čištění vod*, [online], VŠCHT Praha, 1. vydání, 2009, 251 s., dostupné z http://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/uid_isbn-978-80-7080-729-3/anotace/ (staženo 4. 7. 2014)

Bound J. P., Voulvoulis N.: Pharmaceuticals in the aquatic environment- a comparison of the risk strategies, *Chemosphere*, **56**, 2004, 1143-1155

Broséus R., Vincent S., Aboufadel K., Daneshvar A., Sauvé S. et al: Ozone oxidation of pharmaceuticals, endocrine disruptors and pesticides during drinking water treatment, *Water Research*, **43**, 2009, 4707-4717

Carlsson C., Johansson A-K., Alvan G., Bergman K., Kühler T.: Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients, *Science of the Total Environment*, **364**, 2006, 67-87

Cleuvers M.: Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects, *Toxicology Letters*, **142**, 2003, 185-194

Česká asociace farmaceutických firem: Tisková zpráva, dostupné z http://www.aff.cz/wp-content/uploads/2014/05/TZ_vracejte_leky_20140514.pdf (staženo 17. 7. 2014)

Encyklopedie SÚKL dostupná na adrese <http://www.olecich.cz/encyklopedie/co-jsou-originalni-leky> (staženo 5. 4. 2014)

Fent K., Weston A. A., Caminada D.: Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aquatic Toxicology*, **76**, 2006, 122-159

Ferrari B., Mons R., Vollat B., Fraysse B., Paxéus N. et al: Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry*, **23**, 2004, 1344-1354

Gadd J., Stewart C., Sikes E.: Estrogenic activity and known environmental estrogens in sewage effluent, Hamilton, New Zeland, **11**, 2005, 149-154

Gros M., Petrović M., Ginebreda A., Barceló D.: Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes, *Environmental International*, **36**, 2010, 15-26

Hámpel F., Paleček J.: Farmakochemie [online], 1. vydání, VŠCHT Praha, 2002, 415 s., dostupné z http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-80-7080-495-5/pages-img/018.html (staženo 6. 3. 2014)

Hartl J., Palát K.: Farmaceutická chemie I., 2. vydání, Karolinum, 2007, s. 7, 8

Health Care Without Harm: Endocrine disruptors in the healthcare sector- Are there reasons for concern? 2013, dostupné z https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/2104/2013-10-16_HCWH%20EDCs%20leaflet-WEB.pdf (staženo 15. 4. 2014)

Horák J., Linhart I., Klusoň P.: *Úvod do toxikologie a ekologie pro chemiky*, [online], VŠCHT Praha, 2004, 1. vydání, s. 182, 183, 184, dostupné na http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-80-7080-548-X/pages-img/001.html (staženo 4. 7. 2014)

Hrachovec P., Belejová M., Kilián T., Oborná I.: Hormonální kontracepce, *Klinická farmakologie farmacie*, **19**, 2005, 221-224

Hrdina F.: přednáška č. 11, 12 z předmětu Farmakologie, (staženo 16. 5. 2012)

Hrubá D.: Endokrinní disruptory, *Hygiena*, **1**, 2009, 23-26

<http://arnika.org/vyhazovani-leku-ohrozuje-zivotni-prostredi> (staženo 5. 7. 2014)

<http://biom.cz/cz/odborne-clanky/efektivni-vyuziti-a-likvidace-cistirenskych-kalu> (staženo 4. 7. 2014)

<http://echa.europa.eu/cs/candidate-list-table> (staženo 21. 4. 2014)

<http://echa.europa.eu/cs/chemicals-in-our-life/hot-scientific-topics> (staženo 21. 4. 2014)

<http://echa.europa.eu/cs/chemicals-in-our-life/hot-scientific-topics/endocrine-disruptors> (staženo 21. 4. 2014)

<http://echa.europa.eu/cs/chemicals-in-our-life/which-chemicals-are-of-concern/svhc> (staženo 21. 4. 2014)

<http://echa.europa.eu/cs/information-on-chemicals/registered-substances/reach-2013/overview;jsessionid=79360430026E27985DA1D68FECA2BB4E.live2> (staženo 22. 4. 2014)

<http://echa.europa.eu/web/guest/candidate-list-table> (staženo 21. 4. 2014)

<http://ekolist.cz/cz/zelena-domacnost/rady-a-navody/ma-hormonalni-antikoncepce-vliv-na-prirodu> (staženo 13. 7. 2014)

http://noharm.org/lib/downloads/chemicals/Endocrine_disruptors_in_the_Healthcare_Sector.pdf (staženo 4. 5. 2014)

<http://portal.gov.cz/portal/obcan/situace/224/226/4775.html> (staženo 17. 7. 2014)

<http://register.consilium.europa.eu/doc/srv?l=CS&t=PDF&gc=true&sc=false&f=ST%205864%202013%20INIT> (staženo 22. 4. 2014)

<http://www.ceva-edu.cz/course/view.php?id=92> (staženo 5. 4. 2014)

http://www.ceva-edu.cz/pluginfile.php/2842/mod_resource/content/0/121119_Monitorovani_hladiny_leciv_CEVA_final.pdf (staženo 22. 4. 2014)

<http://www.eea.europa.eu/highlights/hazardous-substances-in-europe2019s-fresh> (staženo 4. 7. 2014)

<http://www.eea.europa.eu/media/newsreleases/increase-in-cancers-and-fertility>
(staženo 4. 7. 2014)

<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+REPORT+A7-2013-0027+0+DOC+XML+V0//CS> (staženo 4. 5. 2014)

<http://www.medvik.cz/bmc/view.do?gid=333214&type=3> (staženo 4. 5. 2014)

http://www.neumm.cz/public/img/neumm_11_01/04.pdf (staženo 4. 8. 2014)

http://www.phyosanitary.org/projekty/2005/VVF_11_2005.pdf (staženo 13. 5. 2014)

<http://www.reach.cz/reach-eca.htm> (staženo 30. 7. 2014)

<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (staženo 4. 8. 2014)

http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ (staženo 5. 7. 2014)

<http://www1.cenia.cz/www/reach/o-reach> (staženo 30. 7. 2014)

https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/2616/Pharm%20Report_WEB.pdf (staženo 22. 4. 2014)

https://noharm-europe.org/sites/default/files/documentsfiles/2616/Pharm%20Report_WEB.pdf
(staženo 15. 4. 2014)

<https://pfizer.cz/sites/cz/Ospolecnosti/Pages/Pfizerglobal.aspx> (staženo 18. 3. 2014)

Hynie, S.: *Farmakologie v kostce*, 2. vydání, Triton, 2001, 520 s.

Hynie, S.: *Speciální farmakologie, díl VII, Protinádorová a protiinfekční chemoterapeutika*, 1. vydání, Karolinum, 1999, 261 s.

Kar S., Roy K.: First report on interspecies quantitative correlation of ecotoxicity of pharmaceuticals, *Chemosphere*, **81**, 2010, 738-747

Kocinová S., Šterbáková Z., Erbanová Š.: Přehled nejužívanějších léčiv, 6. vydání, Informatorium, spol. s r.o., 2013, 97 s.

Kočí V., Mocová K.: Ekotoxikologie pro chemiky [online]: VŠCHT Praha, 1. vydání, 2009, s. 17, 18

Kořístková B., Grundmann M.: Metodika studia spotřeb léků, *Klinická farmacie a farmakologie*, **20**, 2006, s. 219-222

Kosma Ch. I., Lambropoulou D. A., Albanis T. A.: Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal and environmental risk assessment, *Science of the Total Environment*, **466-467**, 2014, 421-438

- Kotlářová J.: 4. přednáška z předmětu Základy lékárenství, akademický rok 2012/2013
- Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: Léčiva- „Nový“ environmentální polutant, *Chemické listy*, **103**, 2009, s. 540-547
- Kožíšek F., Pumann P.: Léčiva v pitné vodě a vliv médií, *Envigogika*, dostupné z <http://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&ved=0CDwQFjAF&url=http%3A%2F%2Fenvigogika.cuni.cz%2Findex.php%2FEnvigogika%2Farticle%2Fdownload%2F388%2F507&ei=dK7OU92ZB4jN7Aaz1IDIBw&usg=AFQjCNHWqfkbxQf8HK7oyE-RWaQEx3QYew&bvm=bv.71198958,d.ZGU> (staženo 4. 5. 2014)
- Kuchař M.: *Výzkum a vývoj léčiv* [online], 1. vydání, VŠCHT Praha, 2008, 168 s. dostupné z [www: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-978-80-7080-677-7/pages-img/019.html](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-978-80-7080-677-7/pages-img/019.html) (staženo 6. 3. 2014)
- Kujalová H., Sýkora V., Pitter P.: Látky s estrogením účinkem ve vodách, *Chemické listy*, **101**, 2007, 706-712
- Kümmerer, K.: *Pharmaceuticals in the Environment, Sources, Fate, Effects and Risks*, 2. vyd., Springer, Berlin, 2004, 265 s.
- Lincová D., Farghali H. at al: Základní a aplikovaná farmakologie, druhé, doplněné a přepracované vydání, 2. vydání, Galén, 2007, 672 s.
- Lochmann, O.: *Antimikrobní terapie v praxi*, 1. vydání, Triton, 2006, 204 s.
- Lochmann, O.: *Vadamekum antiinfekční terapií*, 1. vydání, Triton, 2005, str. 19, 20
- Lüllmann H., Mohr K., Hein L.: Barevný atlas farmakologie, Překlad 5., přepracovaného a rozšířeného vydání, 3. vydání, 2007, Grada publishing, 270 s.
- Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.: Farmakologie a toxikologie, Překlad 15., zcela přepracovaného vydání, 2. vydání, Grada, 2004, 469-472
- Martínková, J.: *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*, 1. vydání, Grada publishing a.s., 2007, 379 s.
- Metyš K., Balog P.: *Marketing ve farmacii*, 1. vydání, Grada Publishing a.s., 2006, 208 s.
- Mikroverze AISLP – ČR 2013.3
- Nikolaou A.: Pharmaceuticals and related compounds as emerging pollutants in water: Analytical aspects, *Global NEST Journal*, **15**, 2013, 1-12
- Nohynek G. J., Borgert Ch. J., Dietrich D., Rozman K. K.: Endocrine disruption: Factor or urban legend? *Toxicology Letters*, **223**, 2013, 295-305

Otázky a odpovědi týkající se generik dostupné na adrese http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf (staženo 5. 4. 2014)

Pěkníková J.: Vliv endokrinních disruptorů na fertilitu savců, *Urologické listy*, 5(3), 2003, 6-10

Petr P., Kalová H.: Nápadny pro čtenáře klinických studií, *Klinická farmakologie a farmacie*, **3**, 2006, 166-167

Plotan M., Elliott CH. T., Frizzell C., Connolly L.: Estrogenic endocrine disruptors present in sport supplements. A risk assessment for human health, *Food Chemistry*, **159**, 2014, 157-165

Pomykačová I., Čadek V., Svobodová V., Kožíšek F., Jelíková H.: Stanovení stopových množství léčiv v pitných vodách metodou GS-MS, *Chemické listy*, **106**, 2012, 143-148

Roth M.: Pharmaceuticals in the environment, dostupné z http://www.campusecology.wsu.edu/m_roth_review_of_ppcps.pdf (staženo 10. 3. 2014)

Sanderson H., Brain R. A., Johnson D. J., Wilson CH. J., Solomon K. R.: Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular and sex hormones, *Toxicology*, **203**, 2004, 27-40,

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL): Hodnocení dodávek distribuovaných léčivých přípravků za rok 2013, dostupné na <http://www.sukl.cz/hodnoceni-dodavek-distribuvanych-lecivych-pripravku-za-rok-3>, (staženo 28. 4. 2014)

Stuer-Lauridsen F., Birkved M., Hansen L. P., Holten Lützhøft H.-C., Halling-Sørensen B.: Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use, *Chemosphere*, **40**, 2000, 783-793

Suchopár J.: Ceny a úhrady léčivých přípravků v ČR- pohled na minulost a budoucnost, dostupné [online] na <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/29/uhrady.pdf>, (staženo 28. 4. 2014)

Svoboda J., Fuksa J. K., Matoušová L., Schönbauerová L., Svobodová A. et al.: Léčiva a čistírny od padných vod- možnosti odstraňování a reálná data [online], 2009 dostupné z http://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC8QFJA A&url=http%3A%2F%2Fwww.foodnet.cz%2Fsoubor.php%3Fid%3D17240%26kontrola%3D4ad6e9da4934ca09f9271b882ed3e4a3&ei=1MzOU7PMG8_n7AaBvoCYDQ&usg=AFQjCNG52Eo_lGuaHGR4-JdZIQMTjukNGA&bvm=bv.71198958,d.ZGU (staženo 18. 6. 2014)

Šimůnek J., Smola J.: Antimikrobiální léčiva veterinární medicíně, 1. vydání, 2007, Prion, 251 s.

Štaud F.: přednáška č. 2,3,4,5,6 z předmětu Farmakologie, (staženo 29. 2. 2012)

Tisková zpráva Státního zdravotního ústavu: První systematické mapování léčiv v pitných vodách v ČR, dostupné z http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/voda/pdf/gacr_leciva/Tiskova_zprava_SZ_U_leciva_ve_vode.pdf staženo (13. 6. 2014)

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR): Ekonomické informace ve zdravotnictví 2012, dostupné z <http://www.uzis.cz/publikace/ekonomicke-informace-ve-zdravotnictvi-2012> (staženo 5. 4. 2014)

Váňa M., Wanner F., Matoušová L., Fuksa J. K.: Možnosti odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV, *Vodohospodářské technicko-ekonomické informace*, **52**, 2010, 1-2

Vlček J. a kol: *Vybraná farmaceutická odvětví (průmysl, velkodistribuce, výzkum a kontrola)*, 1. vydání, Professional Publishing, Praha, 2004, 179 s.

Von Gunten U. and Huber M. M., Göbel A., Joss A., Hermann N. et al.: Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: A pilot study, IOA, 17th World Ozone Congress- Strasbourg, 2005

Vrzáňová M., Heresová J.: Fytoestrogeny, *Interní medicína pro praxi*, **9**, 2003, 448-451

Vytlačilová J.: Ekotoxikologie II: Hodnocení environmentálních rizik, 2014, dostupné z www.faf.cuni.cz, (staženo 5. 4. 2014)

Williams, R. T.: Human Pharmaceuticals: Assessing the Impacts on Aquatic Ecosystems, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, Allen Press/ACG Publishing, USA, 2005, 368 s.

World Health Organization: Pharmaceuticals in Drinking-water, 2011 dostupné z http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals_20110601.pdf (staženo 17. 6. 2014)

Zahradnický, J.: *Základy racionální terapie antibiotiky a chemoterapeutiky*, 1. vydání, Avicenum, 1982, 247 s.

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů §2, odst. 1, 3, 4, dostupné z http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/leciva_5619_2493_11.html (staženo 28. 6. 2014)

Zimová M.: Nakládání s odpady ze zdravotnických zařízení, seminář, 2013, dostupné z <http://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&ved=0CD4QFjAE&url=http%3A%2F%2Fwww.csvts.cz%2Fcspszp%2Fwp-content%2Fuploads%2F2013%2F08%2FSemin%25C3%25A1%25C5%2599-nakl%25C3%25A1d%25C3%25A1n%25C3%25AD-s-odpady-ze-zdravotnick%25C3%25BDch-za%25C5%2599%25C3%25ADzen%25C3%25AD-2013.doc&ei=xLbOU9iZLrCV7AaujIDICw&usg=AFQjCNHy--p84Pfoi1AEDIPOQK9LrbQHlw&bvm=bv.71198958,d.ZGU> (staženo 17. 6. 2014)

5 Přílohy

**Příloha č. I- Distribuce antibiotik proti mikrobiálním a virovým infekcím (perorální)
za rok 2011 a 2012**

Příloha č. II- Distribuce látek s hormonální aktivitou za rok 2011 a 2012