

# BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Přírodovědecká fakulta univerzity Karlovy  
Ústav pro životní prostředí  
Ochrana životního prostředí

**Zatížení povrchových vod karbamazepinem**  
Carbamazepine load in surface waters



Lucie Hromádková  
květen 2012

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Josef K. Fuksa, Csc.  
Konzultant bakalářské práce: RNDr. Zuzana Hořická

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala školiteli RNDr. Josefu K. Fuksovi, CSc. za vstřícné rady, ochotu. Trpělivost a odborné vedení při tvorbě této bakalářské práce.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci zpracovala samostatně,  
Pod vedením školitele RNDr. Josefa K. Fuksy, CSc., s použitím citované literatury uvedené  
v seznamu použité literatury.

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

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

V Praze dne 27. května 2012

.....  
Lucie Hromádková

## Abstrakt

Antikonvulzivum karbamazepin je léčivo, které je nutné užívat dlouhodobě. Navíc je karbamazepin i jeho metabolity rezistentní vůči mikrobiálnímu rozkladu i sorpci na kal v současných čistírnách komunálních odpadních vod. Karbamazepin a jeho metabolity tak ČOV prochází a jsou kontinuálně vypouštěny do toků. Koncentrace karbamazepinu v tocích jsou příliš nízké na to, aby toto léčivo bylo schopné působit akutně toxicky, nelze ovšem vyloučit chronickou toxicitu karbamazepinu nebo synergické účinky s jinými rezidui léčiv. Karbamazepin je díky svým fyzikálně-chemickým vlastnostem odolný také k degradačním procesům probíhajícím v povrchových vodách a v půdě, a proto se přes horninové podloží infiltruje i do podzemních vod. O chování a působení jeho metabolitů v povrchových vodách zatím nejsou dostatečné informace. Nejen karbamazepin, ale i další farmaka jsou dnes často detekována v povrchových a podzemních vodách, a také v půdě. Navíc se zvyšujícím se počtem obyvatel neustále roste i spotřeba farmak a tedy i jejich přísun do životního prostředí. Avšak vzhledem k potenciálnímu riziku, které farmaka v životním prostředí znamenají, je nutné další přísun těchto mikropolutantů redukovat. Farmaka mohou do životního prostředí vstupovat několika cestami, a tak existuje i několik možných strategií jak tyto vstupy omezit. Bylo zjištěno, že strategie nejideálnější z hlediska trvale udržitelného rozvoje jsou nejobtížněji zaveditelné. Ovšem zamezit dalšímu vstupu mikropolutantů do životního prostředí je nutné v co nejkratší době, a tak bude nevyhnutelné uplatnit i strategie z principu neslučitelné s trvale udržitelným rozvojem. Práce shrnuje současné poznatky o přísunu karbamazepinu do komunálních odpadních vod a do řek, o jeho osudech v čistírnách odpadních vod a v prostředí a možném vlivu na vodní ekosystémy. Uvádí také technické možnosti jeho odstraňování a prevence přísunu do odpadních vod.

Klíčová slova: karbamazepin, farmaka, odpadní vody, povrchové vody, kontaminace

## Summary

Anticonvulsant carbamazepine is a pharmaceutical, which is necessary to be taken continuously. Moreover carbamazepine and its metabolites are resistant to microbial degradation and sorption onto sludge in present municipal wastewater treatment plants. Therefore carbamazepine and its metabolites pass through WWTP and are constantly discharged to surface waters. Concentrations of carbamazepine measured in surface waters are too low to cause acute toxicological effects, but chronic toxicological effects or synergic effects with other pharmaceuticals cannot be excluded. Due to its physico-chemical properties carbamazepine is recalcitrant to degradation in surface waters and in soil, thus it infiltrates through bedrock to ground water. So far there is not enough information on behaviour and effects of metabolites of carbamazepine in surface waters. Besides carbamazepine, also other pharmaceuticals are nowadays often detected in surface and ground water and in the soil. Furthermore, as the population grows the consumption of pharmaceuticals increases as does their input into environment. However, given the risks, which pharmaceuticals in the environment entail, it is necessary to reduce additional input of these micropollutants into environment. As pharmaceuticals can enter the environment by many pathways, there is also more possible strategies to limit input of these micropollutants into the environment. It was found out, that strategies, which are the best, regarding sustainable development, are as well the most difficult to implement. Nonetheless it is important to prevent pharmaceuticals from entering the environment in the shortest possible term, therefore the strategies that are not fully compatible with sustainable development are going to be used inevitably. This bachelor thesis summarizes current knowledge of input of carbamazepine to municipal wastewater and to rivers. It also summarizes fate of carbamazepine in WWTP and in the aquatic environment and its possible influence on aquatic organisms. It as well introduces the technical possibilities of its removal and strategies for reducing its input to municipal wastewater.

Key words: carbamazepine, pharmaceuticals, wastewater, surface water, contamination

# Obsah

<b>1. ÚVOD</b>	<b>7</b>
<b>2. STRUČNĚ O KARBAMAZEPINU</b>	<b>8</b>
<b>3. CHEMICKÁ STRUKTURA A VLASTNOSTI KARBAMAZEPINU</b>	<b>9</b>
<b>4. METABOLISMUS KARBAMAZEPINU</b>	<b>11</b>
<b>5. PRODUKCE KARBAMAZEPINU DO ČISTÍREN ODPADNÍCH VOD</b>	<b>13</b>
<b>6. CHOVÁNÍ KARBAMAZEPINU V ČISTÍRNÁCH ODPADNÍCH VOD</b>	<b>17</b>
6.1 PROPLACHOVÁNÍ (AIR STRIPPING)	18
6.2 SORPCE NA KALY	18
6.3 BIODEGRADACE V ČOV	19
6.4 VLIV PROVOZNÍCH PARAMETRŮ ČOV NA ÚČINNOST ODSTRANĚNÍ KARBAMAZEPINU Z ODPADNÍCH VOD	20
6.5 FOTODEGRADACE V ČOV	21
6.6 FENOMÉN KARBAMAZEPINU	22
<b>7. VÝSKYT A CHOVÁNÍ KARBAMAZEPINU V POVRCHOVÝCH VODÁCH</b>	<b>23</b>
7.1 SORPCE NA PEVNÉ ČÁSTICE	23
7.2 BIODEGRADACE V POVRCHOVÝCH VODÁCH	25
7.3 FOTODEGRADACE V POVRCHOVÝCH VODÁCH	27
7.4 KONCENTRACE KARBAMAZEPINU V POVRCHOVÝCH VODÁCH	28
7.5 VLIV KARBAMAZEPINU NA ORGANISMY ŽIJÍCÍ V POVRCHOVÝCH VODÁCH	32
<b>8. MOŽNOST KONTAMINACE PODZEMNÍCH VOD</b>	<b>35</b>
<b>9. MOŽNÉ STRATEGIE VEDOUcí K OMEZENÍ PŘÍSRUKU FARMÁK DO ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ</b>	<b>37</b>
9.1 TECHNICKÝ PŘÍSTUP	37
9.2 INFORMOVANÁ VEŘEJNOST	39
9.3 EKOFARMACIE A EKOLOGICKÉ ZNAČENÍ (ECOLABELING)	40
<b>10. ZÁVĚR</b>	<b>41</b>
<b>11. CITOVANÁ LITERATURA</b>	<b>42</b>

## 1. Úvod

V dnešní době žijeme v moderním světě, kde většina nemocí nemá šanci. A to zejména díky farmaceutickému průmyslu. Léčiva denně zachraňují životy lidí a jiným pomáhají žít běžný život. Ovšem, co jednomu pomáhá, druhému škodí, a léčiva nejsou výjimkou.

Po užití léčiva dochází k jeho vstřebání a transformaci trávicím traktem, nikdy však plně, a tak je část léčiva lidským tělem vyloučena v nezměněné formě a spolu s ní pestrá škála metabolitů původní látky. Rezidua farmak se pak spolu s odpadními vodami dostávají kanalizací až do čistíren odpadních vod. Avšak čistírny odpadních vod nejsou původně konstruovány na takový druh znečištění a proto jsou zde léčiva odstraněna pouze částečně a některá dokonce vůbec, neustále tak vypouštíme jejich rezidua do povrchových vod. Z nich se mohou tyto mikropolutanty dostat dále do moří a oceánů nebo podzemní vody. Jsou tedy ohroženy akvatické organismy i kvalita pitné vody.

Narůstající znečištění povrchových vod mikropolutanty nás tak nutí k detailnějšímu monitorování jejich výskytu a koncentrací. V rámci snahy o řešení tohoto problému sestavují jednotlivé výzkumné a environmentální instituce seznamy potenciálně nejnebezpečnějších mikropolutantů v životním prostředí a tyto látky by měly být pravidelně monitorovány. Látky jsou do těchto seznamů zařazovány, pokud lze na základě jejich fyzikálně-chemických vlastností předpokládat bioakumulaci či vysokou odolnost k degradaci, a tedy je pravděpodobné jejich dlouhodobé setrvání v životním prostředí. Do těchto seznamů jsou také zařazovány látky s vysokou spotřebou a látky, jejichž výskyt byl v životním prostředí již několikrát zaznamenán.

Antiepileptikum karbamazepin se na těchto seznamech objevuje často. Ale proč tomu tak je? Je karbamazepin v těchto seznamech právem? A jak lze řešit neustále zvyšující se zatížení povrchových vod (nejen) tímto léčivem?

Odpovědět na tyto otázky je cílem této bakalářské práce.

## 2. Stručně o karbamazepinu

Z lékařského hlediska je karbamazepin zařazen do skupiny farmak nazývajících se antikonvulziva (Bialer, 2012; RxList, 2011). Antikonvulziva zmírňují nadměrnou nervovou aktivitu v mozku (RxList, 2011). Antikonvulziva často účinkují pomocí několika mechanismů, avšak pro každé antikonvulzivum existuje jeden hlavní (Medscape, 2012a). Hlavním mechanismem účinku karbamazepinu je inhibice sodíkových kanálků (Medscape, 2012b; SÚKL, 2009a). Pro jeho tlumivé účinky se karbamazepin používá při léčbě záchvatů a bolestí neurálního původu, tedy pro léčbu různých epilepsií a neuralgií. Karbamazepin se také dále používá pro zmírnění průběhu nervových poruch, jako jsou mánie, deprese, či jejich kombinace (Inchem, 1999; Bialer, 2012, SÚKL, 2009a). V Evropě byl karbamazepin povolen k léčbě těchto poruch již v roce 1962. Ve Spojených státech amerických nejprve v roce 1964 pro léčbu trigeminální neuralgie a o deset let později pro léčbu epilepsie (Bialer, 2012).

Karbamazepin je k dostání pouze na lékařský předpis (RxList, 2011) a na základě výše popsané medikace tohoto farmaka lze odvodit, že se nejedná o jednorázovou dávku, naopak je potřeba jej užívat dlouhodobě. Na druhou stranu je téměř jisté, že pacienti tento lék užijí všechen a nemělo by tedy docházet k likvidaci prošlých léků nevhodným způsobem, což můžeme očekávat u jiných léčiv (Mompelat a kol., 2009).

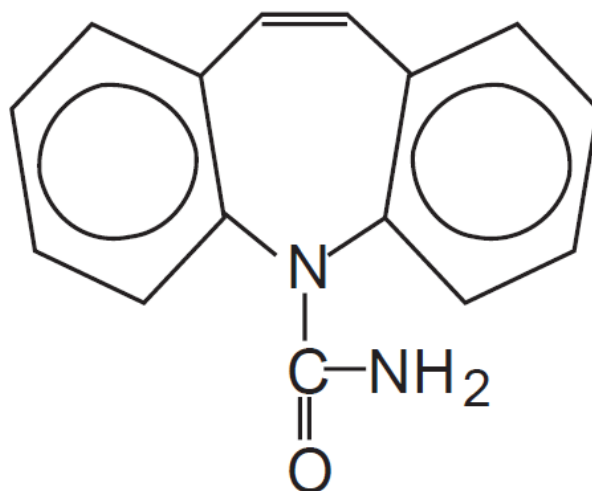
Další hledisko – hledisko ochrany životního prostředí – zařazuje karbamazepin do skupiny PPCPs ( Pharmaceuticals and Personal Care Products). Termín PPCP zavedli Daughton a Ternes (1999) pro znečištění látkami, které lidé běžně používají a pak je vypouštějí do komunálních odpadních vod. Akronym PPCPs v sobě zahrnuje rozmanitou škálu výrobků, které se do životního prostředí dostávají po použití lidmi spolu s nedokonalé vyčištěnými komunálními odpadními vodami a působí v něm jako jeho polutanty. Mezi tyto polutanty patří, mimo již zmíněná farmaka, také mnoho dalších chemických přípravků, jako například voňavky, tělové krémy a jiné kosmetické výrobky (US EPA, 2010). Léčiva jsou primárně navrhována tak, aby ovlivňovala fyziologii lidí nebo zvířat. Navíc jsou málokdy plně vstřebávána a dochází tak k uvolňování reziduí, které mohou mít stejné biologické účinky jako původní farmaka (Jjemba, 2006). Tudíž lze očekávat, že tato rezidua při vypuštění z ČOV do toků ovlivní organismy, které tam žijí.



### 3. Chemická struktura a vlastnosti karbamazepinu

Chemicky se karbamazepin nazývá 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-karboxamid nebo 5-karbamoyl-5H-dibenzo[b,f]azepin, jeho molekulární vzorec je  $C_{15}H_{12}N_2O$  (Inchem, 1999) a na obrázku 1 je uvedena jeho chemická struktura.

Chemická struktura ovlivňuje velikost molekuly a tedy transport zkrz biologické membrány (Jjemba, 2006) a sorpci na jiné molekuly (Tolls, 2001). Chemická struktura ovlivňuje i polaritu a reaktivnost molekuly (Bialer, 2012), které také mají vliv na to, jak se molekula chová v prostředí (Tolls, 2001). Podle Bialera má karbamazepin odlišnou strukturu od jiných typů antikonvulziv. Především proto, že postrádá chirální uhlík, má tricyklickou strukturu a vázaný amid není součástí heterocyklického kruhu. Dále podle Bialera je nejreaktivnější částí molekuly dvojná vazba heterocyklu, tedy vazba mezi 10. a 11. uhlíkem (Bialer, 2012).



Obr.1: Chemická struktura karbamazepinu; Carballa a kol., 2004

Za významné fyzikálně – chemické vlastnosti léčiv jsou považovány rozpustnost,  $K_{ow}$  a disociační konstanty (Ferrari a kol., 2003; Jjemba, 2006). Rozpustnost určuje maximální možné množství látky rozpustné v daném rozpouštědle a za dané teploty. Pokud se pohybujeme v životním prostředí daným rozpouštědlem je většinou voda. Rozpustnost je ovlivněna koeficientem  $K_{ow}$  (Jjemba, 2006). Koeficient  $K_{ow}$  (jinak také rozdělovací nebo distribuční koeficient oktanol/voda ) ovlivňuje, nakolik je látka lipofilní či hydrofilní. Vyšší hodnoty  $K_{ow}$  jsou typické pro látky lipofilní (jinak také hydrofobní), nižší pro látky

hydrofilní. Lipofilní látky jsou dobře rozpustné v tucích, naopak látky hydrofilní jsou snáze rozpustné ve vodě (Jjemba, 2006), a proto lépe dostupné organismům žijícím ve vodním prostředí. Koeficient  $K_{ow}$  je také další z faktorů mající vliv na sorpci chemické sloučeniny a to tak, že nižší hodnoty koeficientu znamenají nižší afinitu sloučeniny vázat se na částičky půdy, sedimentů a minerálů a na rozložený organický materiál (Jjemba, 2004).

Koeficient  $K_{ow}$ , rozpustnost a disociační konstanty jsou důležité předpoklady chování látek v prostředí, přičemž  $K_{ow}$  je ze zmíněných ukazatelů považován za primární (US FDA, 1998). Ovšem Jjemba ve své studii uvádí, že pouze tento samotný koeficient  $K_{ow}$  nemusí být vhodným předpokladem výskytu chemikálií v prostředí (Jjemba, 2006). Podle US FDA by se totiž zvýšený zájem měl věnovat látkám s  $\log K_{ow}$  rovným nebo vyšším než 3,5 protože tyto mají větší pravděpodobnost hromadit se v prostředí, a proto mohou působit jako chronicky toxické (US FDA, 1998). Jjemba však upozorňuje na to, že léčiva jsou spíše nelipofilní povahy, tudíž většina z nich má hodnoty  $\log K_{ow}$  běžně pod 3,5 a přitom jsou v dnešní době často nacházena v životním prostředí (Jjemba, 2006). To platí také u karbamazepinu. Ačkoli různé zdroje uvádějí různou hodnotu  $\log K_{ow}$  karbamazepinu – 2,45 (Cunningham a kol., 2010; Mompelat a kol., 2009) a 2,93 (Kasim a kol., 2004; Jjemba, 2006), vždy je pod 3,5 určených US FDA, tudíž podle zmíněného kritéria by se karbamazepin v životním prostředí hromadit neměl, přesto je ale v povrchových vodách detekován v podstatě po celém světě (Bartelt-Hunt a kol., 2009; Bendz a kol., 2005; Benotti a Brownawell, 2009; Cunningham a kol., 2010; Fenet a kol., 2012; Glassmeyer a kol., 2005; Houeto a kol., 2012; Loos a kol., 2009; Nakada a kol., 2007). Proč je tedy karbamazepin neustále nacházen v životním prostředí, navíc častěji a ve vyšších koncentracích než ostatní farmaka (Cunningham a kol., 2010)? Důvodů je několik. Karbamazepin je totiž velmi odolný ke všem degradačním procesům, a to jak v ČOV (čistírny odpadních vod), tak v akvatickém prostředí (viz kapitoly 6 a 7). Dále je toto farmakum předepisováno v poměrně velkém množství (Cunningham a kol., 2010), což souvisí s potřebou jeho dlouhodobého užívání. Karbamazepin je tedy kontinuálně uvolňován z ČOV do povrchových vod a vzhledem k jeho vysoké spotřebě se dá předpokládat, že i v poměrně velkých koncentracích. Zde se nekumuluje, kvůli nízké hodnotě  $\log K_{ow}$ , ale „pouze“ tudy protéká. Na základě jeho vysoké odolnosti k degradaci můžeme dále předpokládat, že jeho koncentrace budou směrem k dolním částem toků dokonce narůstat s tím, jak přibývají lidská sídla. Dle mého názoru by se tedy zvýšená pozornost měla věnovat nejenom látkám s vysokou pravděpodobností hromadění v prostředí, ale také látkám, které

prostředím „jenom“ proudí. Protože, i když se tyto polutanty v prostředí neakumulují, stále mohou být pro životní prostředí nebezpečné.

#### **4. Metabolismus karbamazepinu**

Karbamazepin může mít až přes 30 různých metabolitů, tělem je ale vylučováno pouze několik (Miao a Metcalfe, 2003).

Cesta karbamazepinu lidským tělem začíná v gastro-intestinální soustavě, kde je asi 72% přijaté dávky karbamazepinu vstřebáno (Zhang a kol., 2008). Následně je karbamazepin transportován do jater, kde probíhá hlavní část jeho metabolismu (Mompelat a kol., 2009). Stručný přehled metabolismu karbamazepinu je uveden na obrázku 2.

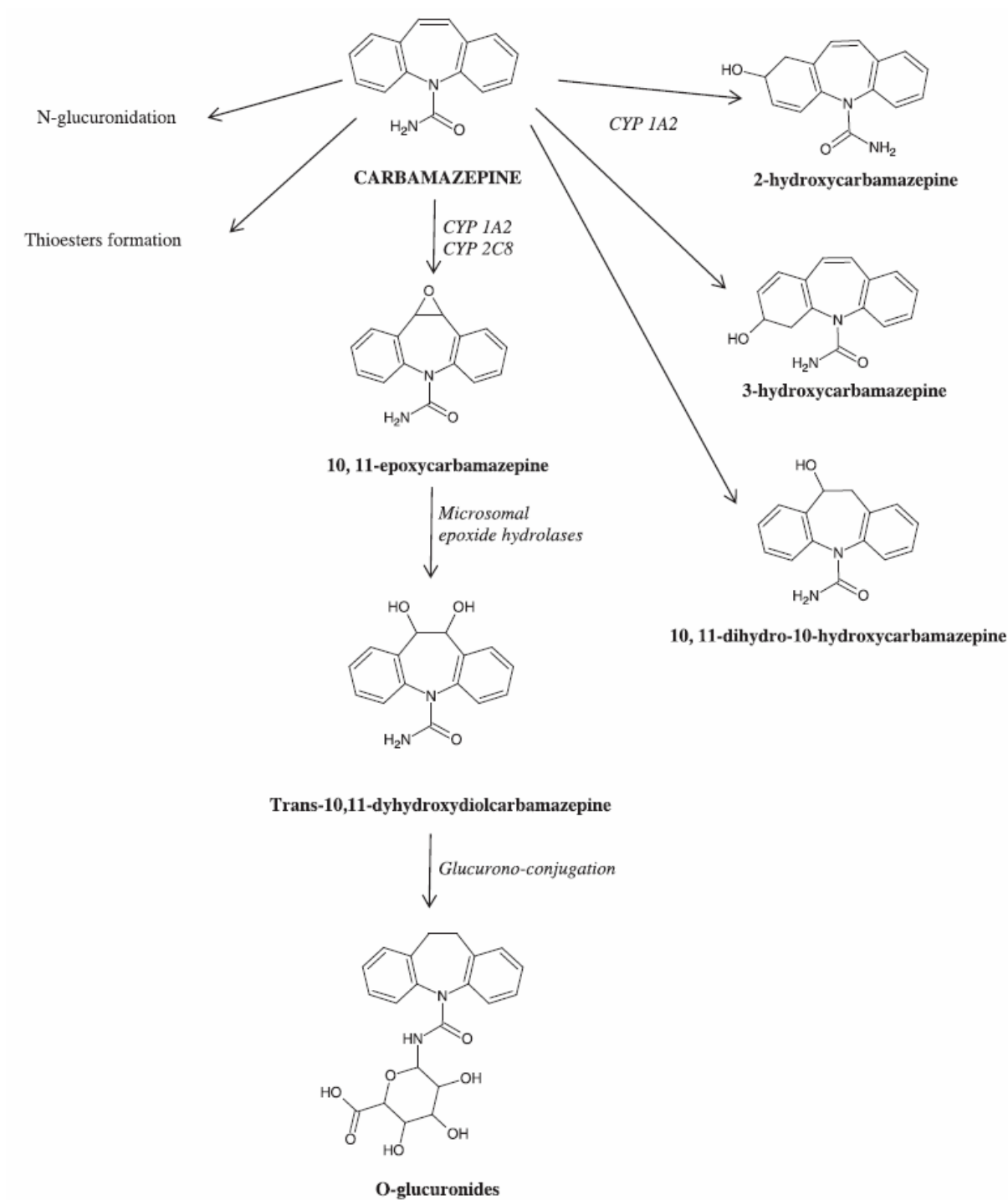
Karbamazepin zde může být metabolizován několika způsoby ovšem z největší části je oxidován na epoxid (Cunningham a kol., 2010), který má stejné antikonvulzivní účinky, je tedy biologicky aktivní (Bernus a kol., 1996). Tato sloučenina je ve většině hydrolyzována na diol-karbamazepin a před tím, než je lidským tělem vyloučena, je ještě konjugována na glukuronidy. Pouze asi 1% epoxidu je lidským tělem vylučováno beze změny (Cunningham a kol., 2010; Houeto a kol., 2012). Obecně je karbamazepin oxidován na epoxid rychleji u dětí a teenagerů než u dospělých (Cunningham a kol., 2010).

Dalšími, minoritními cestami metabolismu karbamazepinu jsou například hydroxylace šestiuhlíkatých cyklů, přímá N-glukuronidace karbamoylového postranního řetězce nebo substituce šestiuhlíkatých cyklů sloučeninami síry (Cunningham a kol., 2010).

Část léčiva zůstává nezmetabolizována a je vyloučena v moči ve formě glukuronidu karbamazepinu (Miao a Metcalfe, 2003). Uvedená procenta se liší podle jednotlivých zdrojů, avšak autoři se shodují, že tato část pouze malá, vždy rovna nebo menší než 3% z celkové přijaté dávky (Cunningham a kol. 2009; Houeto a kol., 2012; Jjemba, 2006). Ovšem k tomuto procentu musíme ještě přičíst objem nevstřebaného karbamazepinu v gastro-intestinální soustavě, což činí asi 28% z přijaté dávky karbamazepinu. Těchto 28% je vylučováno stolicí (Zhang a kol., 2008). Celkově tedy můžeme uvažovat, že okolo 30% přijatého karbamazepinu vylučováno tělem beze změny, tj. jako karbamazepin nebo glukuronid karbamazepinu.

Konjugace je, co se týče metabolických reakcí, důležitým finálním krokem, ať už jde o nepřeměněný karbamazepin či jeho metabolity. Tato „chemická úprava“ spočívá v připojení polárních funkčních skupin na původní látky nebo jejich metabolity, čímž vznikají polárnější

a hydrofilnější glukuronidy těchto látek. To znamená, že jsou také rozpustnější a tím pádem jsou schopné opustit lidské tělo v moči nebo ve stolici (Mompelat a kol. 2009). Konjugace je nejen důležitým procesem, který zabezpečuje odstranění odpadních látek z těla, ale její produkty také způsobují zajímavé chování karbamazepinu v ČOV. Toto chování bude blíže popsáno v průběhu této práce.



Obr. 2: Metabolismus karbamazepinu; Miao a Metcalfe, 2003

Co se týče množství karbamazepinu uvolňovaného do životního prostředí je velmi důležitý objem nezmětanizovaného karbamazepinu, ale zvýšený zájem by měl být věnován také metabolitům. Z tohoto pohledu je nejzásadnější právě oxidace karbamazepinu na epoxid a jeho další přeměna na diol-karbamazepin a konjugáty, a to hned z několika důvodů. Za první, touto cestou je vytvářeno kvantitativně nejvíce metabolitů, které jsou spolu s nezmětanizovaným karbamazepinem následně uvolňovány z těla a kanalizací transportovány do ČOV, odkud se dostávají do toku. Za druhé, zde vzniká epoxid, který je, co se týče účinků, ekvivalentem nezmětanizovaného karbamazepinu. A třetím důvodem jsou glukuronidové konjugáty, jejichž chemické vazby mohou být během procesů v ČOV rozštěpeny, což způsobí vyvážení metabolitů, ale i karbamazepinu do volných forem (Miao a Metcalfe, 2003). Metabolity karbamazepinu pak ještě mohou být mikrobiálními pochody v ČOV přeměněny zpět na karbamazepin (Cunningham a kol., 2010). Ačkoliv jsou metabolity karbamazepinu často vylučovány v mnohem větší míře než karbamazepin (Miao a Metcalfe, 2003; Zhang a kol., 2008) a mohou mít na životní prostředí stejný dopad jako karbamazepin samotný, je zde stále nedostatek informací o jejich chování a koncentracích v prostředí (Houeto a kol., 2012; Kümmerer, 2009; Löffler a kol., 2005; Miao a Metcalfe, 2003; Mompelat a kol., 2009; Zhang a kol., 2008).

## **5. Produkce karbamazepinu do čistíren odpadních vod**

Karbamazepin je po zkonsumování z těla vylučován jak močí tak stolicí, a to v nezměně formě, ve formě metabolitů a ve formě glukuronidových konjugátů, z tohoto důvodu je největší množství karbamazepinu přivedeno do ČOV spolu se splaškovou odpadní vodou. Zde se nabízí úvaha, zda jsou větším přispivatelem k celkovému objemu karbamazepinu v odpadních vodách nemocnice či domácnosti. Ačkoliv se odpověď může zdát překvapivá, domácnosti jsou mnohem většími producenty než nemocnice (Heberer a Feldmann, 2005; Fent a kol., 2006). Pravděpodobně kvůli tomu, že onemocnění léčená karbamazepinem jsou chronická a pacienti kvůli nim nemusí být dlouhou dobu hospitalizováni, tudíž největší část karbamazepinu je konzumována v domácnostech. Dalšími významnými přispěvateli do ČOV jsou také odpadní vody z výroby léčiv (Fent a kol., 2006), ty by ale podle zákona měly vypouštět vodu přečištěnou a tato skutečnost je pro průmyslové odpadní vody snadno kontrolovatelná (Fuksa, 2012). Navíc v porovnání s ostatními

**Tab. 1: Vývoj kontrolované spotřeby karbamazepinu v ČR v letech 2007-2011.**

Zdroj dat: <sup>a</sup> SÚKL, Spotřeby léčiv pro roky 2007-2011, <sup>b,c</sup> ČSÚ. Data ze SÚKL byla získána v počtu DDD (definovaných denních dávek) a přepočtena na tony. 1 DDD = 1g karbamazepinu (SÚKL 2009). Pro získání celkového počtu DDD pro roky 2008-2011 bylo nejprve nutné sečíst počet DDD za jednotlivá čtvrtletí. Použité počty obyvatel jsou vždy k 31.12. jednotlivých let. Množství přepočítané na obyvatele za rok bylo vypočítáno z celkově vydaného množství děleného počtem obyvatel a převedeno na mg.

Vývoj kontrolované spotřeby karbamazepinu v ČR v letech 2007-2011					
	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Spotřeba za rok</b> <sup>a</sup> (t)	8,2	7,5	5,9	5,9	5,4
<b>Počet obyvatel</b> <sup>b,c</sup> (mil.)	10,4	10,5	10,5	10,5	10,5
<b>Roční konzumace na jednoho obyvatele</b> (mg)	788	714	562	562	514

přemyslovými výrobami není výroba primárních léčivých látek rozptýlená na tolika místech na zemi, což také ulehčuje kontrolu vypouštěných odpadních vod.

Vzhledem k tomu, že největšími přispivateli léčiv a PPCP, tedy i karbamazepinu, do ČOV jsou lidé v domácnostech a nemocnicích, je konzumace tohoto léčiva klíčová pro jeho produkci do odpadních vod (Fent a kol., 2006; Vieno a kol., 2007; Zhang a kol., 2008). V tabulce 1 je uveden vývoj kontrolovaných spotřeb karbamazepinu v České Republice v letech 2007-2011. V tabulkách 2 a 3 je pak kontrolovaná spotřeba karbamazepinu ve vybraných státech světa pro rok 2007. Ve všech třech tabulkách je také uvedeno množství léčiva přepočtené na jednoho obyvatele. Konzumace farmak v jednotlivých státech se liší. Je to především proto, že trendy v předepisování léků jsou odlišné v každém státě a často i v jednotlivých regionech jednoho státu (Fent a kol., 2006; Vieno a kol., 2007; Zuccato a kol., 2006). Některé léky jsou v určitých státech zakázány (Fent a kol., 2006) a také prevalence jednotlivých onemocnění je v každém státě jiná (Zuccato a kol., 2006). Rozdíl je také mezi rozvojovými a rozvinutými zeměmi – obecně v rozvojových zemích je spotřeba léčiv nižší než v rozvinutých (Cohen a kol., 2005). Je velmi těžké přiblížit se skutečně zkonsumovanému množství, protože pacienti se k léku mohou dostat mnoha způsoby a jednotlivé léky jsou prodávány pod různými jmény (Vieno a kol., 2007). V případě karbamazepinu je jeho volný prodej nepravděpodobný, protože oficiálně jde o lék prodejný pouze na lékařský předpis, což ale neznamená, že lze vyloučit prodej na černo, na příklad přes internet. Z tohoto důvodu jsou roční spotřeby jednotlivých léků často založeny na

**Tab. 2: Kontrolovaná spotřeba karbamazepinu ve vybraných státech v roce 2007.**

Zdroj dat: <sup>a</sup> Zhang a Geißen, 2010; <sup>b</sup> PRB (Population Reference Bureau) 2007. Použité počty obyvatel jsou střední stavy obyvatelstva z roku 2007. Množství přepočítané na obyvatele za rok bylo vypočítáno z celkově zkonsumovaného množství děleného počtem obyvatel a převedeno na mg.

<b>Kontrolovaná spotřeba karbamazepinu ve vybraných státech v roce 2007</b>			
<b>Stát (rozděleno podle kontinentů)</b>	<b>Množství zkonsumované za rok <sup>a</sup> (t)</b>	<b>Počet obyvatel <sup>b</sup> (mil.)</b>	<b>Množství přepočítané na jednoho obyvatele za rok (mg)</b>
<b>Afrika</b>			
<b>Egypt</b>	15,1	73,4	206
<b>Maroko</b>	3,6	31,7	114
<b>Jihoafrická Republika</b>	16,2	47,9	338
<b>Amerika</b>			
<b>Argentina</b>	11,8	39,4	299
<b>Brazílie</b>	30,4	189,3	161
<b>Kanada</b>	23,7	32,9	720
<b>Kolumbie</b>	4,1	46,2	89
<b>Mexiko</b>	8,0	106,5	75
<b>Spojené státy americké</b>	137,3	302,2	454
<b>Venezuela</b>	5,7	27,5	207
<b>Asie</b>			
<b>Bangladéž</b>	4,6	149,0	31
<b>Čína</b>	11,8	1318,0	9
<b>Indie</b>	115,5	1131,9	102
<b>Indonésie</b>	5,5	231,6	24
<b>Japonsko</b>	52,1	127,7	408
<b>Korea</b>	12,5	48,5	258
<b>Pakistán</b>	24,9	169,3	147
<b>Taiwan</b>	5,9	22,9	258
<b>Thajsko</b>	3,5	65,7	53
<b>Austrálie a Oceánie</b>			
<b>Austrálie</b>	14,1	21,0	671
<b>Nový Zéland</b>	2,9	4,2	690

odhadech a tudíž skutečně zkonsumované množství je pravděpodobně vyšší než se uvádí (Carballa a kol., 2008; Fent a kol., 2006).

V tabulce vývoje kontrolované spotřeby vidíme, že konzumace karbamazepinu v České Republice za posledních pět let klesla asi o 4 tuny, resp o 34%. Dle mého názoru to ale neznamená, že by se snížila celková spotřeba antiepileptik. Pravděpodobně se jen přechází na novější typ tohoto druhu léčiv. Jedním takovým novým typem je například oxkarbamazepin, oxidovaná forma karbamazepinu (Bialer, 2012). Avšak, jak je známo, nová léčiva také nebývají příliš „zelená“ a zvýšená pozornost se jim věnuje až když se jejich dopad na necílové organismy ve vodních tocích projeví. To ale může být až po několika letech od uvedení léku do oběhu a případná opatření většinou přijdou pozdě. Přecházení na nové typy léčiv tedy také není řešením zatížení vodních toků jejich rezidui.

**Tab. 3: Kontrolovaná spotřeba karbamazepinu v Evropě v roce 2007.**

Zdroj dat: a Zhang a Geißen, 2010; b PRB (Population Reference Bureau) 2007. Použité počty obyvatel jsou střední stavy obyvatelstva z roku 2007. Množství přepočítané na obyvatele za rok bylo vypočítáno z celkově zkonsumovaného množství děleného počtem obyvatel a převedeno na mg. Údaje pro ČR byly převzaty z tabulky 1.

<b>Kontrolovaná spotřeba karbamazepinu v Evropě v roce 2007</b>			
<b>Stát</b>	<b>Množství zkonsumované za rok<sup>a</sup> (t)</b>	<b>Počet obyvatel<sup>b</sup> (mil.)</b>	<b>Množství přepočítané na jednoho obyvatele za rok (mg)</b>
<b>Belgie</b>	7,8	10,6	736
<b>Bělorusko</b>	3,3	9,7	340
<b>Bulharsko</b>	3,5	7,7	455
<b>Česká Republika</b>	8,2	10,4	788
<b>Dánsko</b>	2,7	5,5	491
<b>Estonsko</b>	1,3	1,3	1000
<b>Finsko</b>	4,2	5,3	792
<b>Francie</b>	31,4	61,7	509
<b>Irsko</b>	2,9	4,4	659
<b>Itálie</b>	34,9	59,3	589
<b>Litva</b>	1,4	3,4	412
<b>Maďarsko</b>	11,7	10,1	1158
<b>Německo</b>	72,0	82,3	875
<b>Nizozemí</b>	8,7	16,4	530
<b>Norsko</b>	3,3	4,7	702
<b>Polsko</b>	40,0	38,1	1050
<b>Portugalsko</b>	9,3	10,7	869
<b>Rakousko</b>	5,7	8,3	687
<b>Rumunsko</b>	10,6	21,6	491
<b>Rusko</b>	21,3	141,7	150
<b>Řecko</b>	5,1	11,2	455
<b>Slovenská Republika</b>	2,9	5,1	569
<b>Slovinsko</b>	1,6	2,0	800
<b>Spojené Království</b>	51,2	61,0	839
<b>Španělsko</b>	22,8	45,3	503
<b>Švédsko</b>	7,2	9,1	791
<b>Švýcarsko</b>	4,3	7,5	573
<b>Ukrajina</b>	4,2	46,5	90

Z tabulek 2 a 3 můžeme vyčíst, že objem spotřebovaného léčiva v jednotlivých státech za rok je ovlivněn počtem jejich obyvatel. Co se týče množství je tedy celosvětově nejvýznamnějším konzumentem USA se 137 tunami karbamazepinu ročně. Na druhém místě je Indie s asi 116 tunami karbamazepinu ročně. Pokud ale ve výpočtu zohledníme množství obyvatel, rázem vedou evropské státy. V některých státech jako je Polsko či Maďarsko je konzumace karbamazepinu na jednoho obyvatele až přes jeden gram na rok. Česká Republika je, co se týče celkového spotřebovaného množství, spíše menší producent. A to jak celosvětově, tak v Evropě. Avšak při přepočtení na obyvatele za rok byla spotřeba karbamazepinu v ČR v roce 2007 vyšší než průměr za zmíněné evropské státy (639 mg na obyvatele za rok; vypočteno z tabulky 3). Vzhledem k tomu, že konzumace karbamazepinu



v ČR od roku 2007 poměrně znatelně klesla dnes se již pravděpodobně evropskému průměru blížíme. Navíc úroveň evidence spotřeby léčiv je v každém státě odlišná, což může způsobit zásadní rozdíly v množství přepočteném na jednoho obyvatele.

V tabulkách 2 a 3 jsem použila o něco starší data z roku 2007, protože pro tento rok bylo nejdostupnější největší množství dat.

## **6. Chování karbamazepinu v čistírnách odpadních vod**

Vraťme se teď zpět k čistírnám odpadních vod. ČOV by měly sloužit jako bariéra pro polutanty, aby se tyto nedostaly do toků. Avšak pro určité látky jsou ČOV jen malou překážkou na cestě do vodních ekosystémů (Joss a kol., 2005). Karbamazepin, jež je v ČOV ve většině případů odstraňován s účinností pod 10% (Behera a kol., 2011; Clara a kol., 2005; Hollender a kol., 2009; Jones a kol., 2002; Joss a kol., 2005; Kim a kol., 2007; Vieno a kol., 2007), je jednou z těchto látek.

V dnešní době mají ČOV obvykle dva stupně čištění. Vzhledem k charakteru farmak (Fent a kol., 2006; Jjemba, 2006; Radjenović a kol., 2007) můžeme přeskočit primární stupeň ČOV, který slouží především k odstranění velmi hrubých nečistot a nerozpuštěných látek (Pečenka, 2011), na odstranění farmak nebude mít tedy žádný vliv. Po primárním stupni následuje sekundární, jinak také biologický stupeň čištění, který je určen především k odstranění rozpuštěných organických ale i anorganických látek (Pečenka, 2011). Součástí biologického čištění je i proces aktivace. Při tomto aerobním procesu je odpadní voda čerpána do provzdušňované nádrže obsahující suspendované vločky biomasy nazývané aktivovaný kal. Aerace je v průběhu procesu důležitá, protože zajišťuje mikroorganismům biomasy dostatečný přísun kyslíku. Rozpuštěné látky tu mohou být eliminovány několika způsoby. Jedním ze způsobů je biodegradace pomocí mikroorganismů. Rozpuštěné organické látky z odpadní vody totiž slouží jako potrava pro tyto mikroorganismy a jsou jimi přeměněny na jednodušší anorganické látky a na energii, jež je těmito mikroorganismy využita pro vlastní reprodukci. Dalším způsobem odstranění rozpuštěných látek je sorpce na kal. Při sorbování rozpuštěných látek na kal se uplatňují mechanismy absorpce a adsorpce. Absorpce je proces založený na interakci hydrofobních funkčních skupin rozpuštěných látek s lipofilními membránami mikroorganismů (POSEIDON, 2006). Adsorpce naopak probíhá díky elektrostatickým interakcím mezi pozitivně nabitými molekulami chemických sloučenin a negativně nabitým povrchem mikroorganismů v aktivační nádrži (POSEIDON, 2006). Z aktivační nádrže proudí odpadní voda do nádrže dosazovací, kde je kal sedimentován a

vyčištěná odpadní voda odtéká z ČOV pryč, tedy do řeky. Kal je dále zpracováván většinou anaerobní digescí ve vyhnívacích věžích, kde vzniká bioplyn, digestát (vyhnilý kal) a kalová voda. Bioplyn je často využíván jako zdroj energie pro ČOV. Vyhnilý kal obsahuje velké množství živin a lze ho tedy použít jako organické hnojivo. Kalová voda bývá silně znečištěná, a proto se vrací zpět do ČOV.

Farmaka řadíme mezi organické sloučeniny (Radjenović a kol., 2007), jež jsou navíc spíše polární povahy (Jjemba a kol., 2006), a jsou tedy dobře rozpustné ve vodě. Ze zmíněných skutečností tedy vyplývá, že by měla být odstraňována mechanismy sekundárního čištění, což potvrzují i někteří autoři (Clara a kol., 2005; POSEIDON 2006, Radjenović a kol., 2007). Tito autoři navíc ještě uvádí další možnou cestu odstranění farmak při aktivaci, a to proplachování proudícím vzduchem (air stripping). Zhang s kol. k těmto třem procesům přidává ještě další proces, který může probíhat v nezastíněných aktivačních nádržích, čímž je fotodegradace (Zhang a kol., 2008). Účinnost odstranění farmak těmito metodami závisí na jejich vlastnostech, především na rozpustnosti, polaritě, těkavosti, fotostabilitě a schopnosti biodegradace (Khan a Ongerth, 2004; Miao a kol., 2005; Radjenović a kol., 2007).

### **6.1 Proplachování (Air stripping)**

Odstraňování polutantů vlivem proplachování je spíše vedlejším efektem aerace. Proplachování je ovlivněno mírou interakce mezi proudícím vzduchem a odpadní vodou v aerační nádrži a také Henryho koeficientem (bezrozměrná veličina) (POSEIDON 2006; Radjenović a kol., 2007). Minimální hodnota Henryho koeficientu pro úspěšné odpaření vlivem proplachování je  $3 \cdot 10^{-3}$  (POSEIDON 2006). Hodnota Henryho koeficientu pro karbamazepin je  $1,09 \cdot 10^{-5}$  (Zhang a kol., 2008), což je o dva řády méně než je pro air stripping nutné. Z tohoto důvodu je degradace karbamazepinu touto cestou plně vyloučena (POSEIDON 2006; Radjenović a kol., 2007; Zhang a kol., 2008).

### **6.2 Sorpce na kaly**

Jak již bylo zmíněno, farmaka obecně, a tedy i karbamazepin včetně jeho konjugátů jsou dobře rozpustné ve vodě. Dále mají farmaka, a opět to platí i pro karbamazepin včetně jeho konjugátů, nízkou hodnotu  $K_{ow}$  (Jjemba 2006; Miao a kol., 2005), jsou tedy spíše hydrofilní. Tyto vlastnosti poukazují na jejich sklon ochotněji zůstat ve vodné fázi, což ale

naopak znamená omezenou sorpci se na kaly, a to oběma popsánymi způsoby (Behera a kol., 2011; Khan a Ongerth, 2004; Jjemba, 2006; Miao a kol., 2005; Urase a Kikuta, 2005).

Další předpoklad definující, zda se sloučenina úspěšně váže na kaly je sorpční koeficient  $K_d$  (Joss a kol., 2005; POSEIDON 2006; Ternes a kol., 2004; Zhang a kol., 2008). Sorpční, nebo také distribuční, koeficient  $K_d$  je definován jako podíl koncentrace látky sorbované na pevné částice a koncentrace téže látky rozpuštěné ve vodě (Joss a kol., 2005; Tolls a kol., 2001). Logicky tedy, čím vyšší je hodnota koeficientu  $K_d$ , tím lépe se látka sorbuje na pevné částice. Podle závěrečné zprávy projektu POSEIDON je pro chemické sloučeniny relevantní pouze experimentálně změřená hodnota koeficientu  $K_d$ . Avšak společně s tímto tvrzením je také uvedeno, že na základě získaných dat byla uspokojivá sorpce prozatím zjištěna pouze u hydrofobních látek a kladně nabitých iontových sloučenin (POSEIDON 2006), což opět naznačuje omezenou schopnost farmak sorbovat se. Hodnota koeficientu  $K_d$  karbamazepinu ( $1,0 \text{ l.kg}_{SS}^{-1}$ ; Clara a kol., 2004; a  $1,2 \text{ l.kg}_{SS}^{-1}$ ; Ternes a kol., 2004) už pak jenom potvrzuje, že množství reziduí tohoto léčiva odstraněné pomocí sorpce, je zanedbatelné. Protože pouze látky s koeficientem  $K_d$  vyšším než  $500 \text{ l.kg}_{SS}^{-1}$  (Joss a kol., 2005; POSEIDON 2006; Zhang a kol., 2008) můžeme považovat za touto metodou odbouratelné.

### 6.3 Biodegradace v ČOV

Z předchozích odstavců vyplývá, že karbamazepin nemůže být eliminován jak air strippingem, tak sorpcí na kaly, z klasických čistírenských procesů už tedy zbývá jen degradace mikroorganismy.

Rychlost degradace je různá pro jednotlivá farmaka a není závislá na jejich struktuře, jak by se dalo předpokládat (Joss a kol., 2005; POSEIDON 2006). Většina farmak je alespoň částečně odbouratelná biodegradací (Clara a kol., 2005; Joss a kol., 2005; Joss a kol., 2006; POSEIDON 2006). Joss s kol. rozčlenil farmaka podle míry degradace do několika skupin. V první skupině jsou farmaka z větší části nepodlehající biodegradaci, pro něž lze očekávat odstranění pouze asi z 20-ti % a méně, druhá skupina zahrnuje středně degradovatelná farmaka (odstranění mezi 20 – 90%) a ve třetí skupině jsou farmaka mikroorganismy lehce rozložitelná, jež jsou biodegradací odstraněna z 90-ti % a více (Joss a kol., 2006). Karbamazepin podle této klasifikace patří do první skupiny farmak (Joss a kol., 2006), to znamená, že je špatně rozložitelný a biodegradací je odstraněn pouze nevýznamný podíl z celkového množství v ČOV.

Míra rozložitelnosti polutantů může být ovlivněna vlastnostmi kalu. Stáří kalu je nejdůležitějším parametrem, při navrhování ČOV (Clara a kol., 2004). Na stáří kalu (synonymem je doba zdržení kalu v ČOV nebo SRT z anglického „sludge retention time“) totiž závisí to, jestli se mikroorganismy podílející se na degradaci stihnou dostatečně namnožit a mohou se tak zapojit do procesu biodegradace (Clara a kol., 2005). Z toho vyplývá, že při delším zdržení kalu v ČOV se mohou vyselektovat a namnožit zejména pomalu rostoucí bakterie, čímž se zvyšuje biodiverzita společenstev v kalu a tím pádem i šance na degradování hůře rozložitelných sloučenin (Clara a kol., 2004). Tento proces se jinými slovy nazývá adaptací kalu. Obecně platí, že čím delší doba zdržení kalu v ČOV, tím větší množství látek je rozloženo (Clara a kol., 2005). Tedy, čím starší kal, tím lépe adaptovaný a tím více schopný biodegradace polutantů.

Z výše uvedených skutečností vyplývá, že delší SRT by mohla zvýšit biodegradovatelnost karbamazepinu. Clara s kol. zkoumal tuto možnost nejdříve při experimentech v laboratorním měřítku a poté i v 11 rakouských ČOV. Ačkoli ČOV pracovaly při různých SRT, účinnost odstranění karbamazepinu se nezměnila (Clara a kol., 2004). Stejně výsledky z jiné studie uvádí i Joss a kol. (Joss a kol., 2005). Prodloužená SRT nemá tedy pravděpodobně žádný vliv na eliminaci karbamazepinu v odpadních vodách.

#### **6.4 Vliv provozních parametrů ČOV na účinnost odstranění karbamazepinu z odpadních vod**

Nejvýznamnější provozní parametry ČOV jsou teplota vody, doba zdržení odpadní vody (jinak také HRT z anglického „hydraulic retention time“) a SRT. Správným nastavením těchto parametrů se dá v určitých případech výrazně zvýšit účinnost čištění v ČOV (Radjenović a kol., 2007).

SRT byla popsána v předchozí podkapitole, a proto se zde již nebudu zabývat jejím opětovným vysvětlením. Dalším parametrem na seznamu je teplota vody. Teplota vody úzce souvisí se SRT, a to proto, že ovlivňuje rychlost růstu organismů (Clara a kol. 2005). Při zvýšení teploty vody lze tedy docílit zkrácení SRT v ČOV při nezměněné účinnosti odstranění organických polutantů. Avšak, vzhledem k tomu, že SRT nemá na eliminaci karbamazepinu žádný vliv, nemají na ní žádný vliv ani změny teploty.

Teplota vody v ČOV je, logicky, dána teplotou přitékajících odpadních vod, jejichž producenty jsou ve většině případů domácnosti. Navíc, podzemní kanalizace má tendenci udržovat v našich zeměpisných šířkách teplotu vody v oblasti 10-15 stupňů, bez významného

sezónního kolísání. Vezmeme-li v úvahu ještě vysokou tepelnou kapacitu vody, můžeme soudit, že teplota odpadních vod se v ČOV v průběhu roku příliš nemění, účinnost čištění odpadních vod v našich zeměpisných šířkách tedy pravděpodobně nebude tímto parametrem příliš ovlivněna.

Posledním z významných provozních parametrů ČOV je HRT. Termínem „doba zdržení odpadní vody v ČOV“ označujeme průměrnou dobu, po kterou rozpuštěná látka zůstává v biologickém stupni (Radjenović a kol., 2007). Pro farmaka obecně platí, že čím delší HRT, tím vyšší je účinnost jejich biodegradace (Fent a kol., 2006). Ovšem karbamazepin je z tohoto pohledu opět „černou ovčí“ a dokonce ani prodloužená HRT nemá na jeho odstranění žádný efekt (Metcalf a kol., 2003).

### **6.5 Fotodegradace v ČOV**

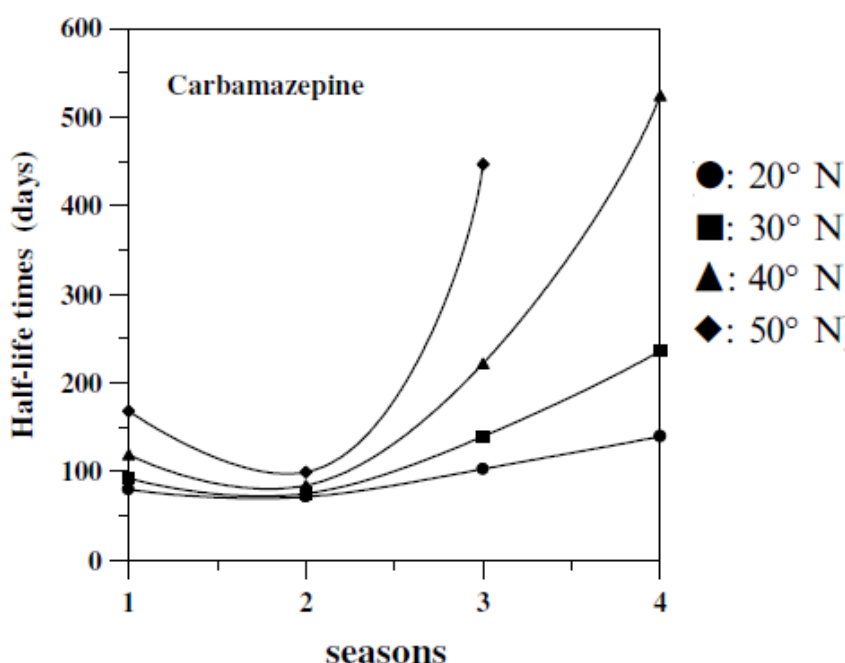
ČOV jsou často provozovány bez zastřešení a na volných prostranstvích (Zhang a kol., 2008), proto se zde nabízí myšlenka, že část polutantů může být odbourána fototransformačními procesy.

Farmaka mohou být ve vodě transformována přímou fotosyntézou, absorpcí slunečního záření, nebo nepřímo vlivem radikálů (Andreozzi a kol., 2003). Některé chemické látky vyskytující se ve vodním prostředí totiž fungují jako fotosenzibilátory a po absorpci slunečního záření emitují hydroxylové či kyslíkové radikály (Lam a Mabury, 2004). Těmito látkami jsou například dusičnany a huminové kyseliny (Fent a kol., 2006). Účinnost fotolýzy farmak tedy nezávisí pouze na množství dostupného slunečního záření, ale také na koncentraci již zmíněných fotosenzibilátorů (Andreozzi a kol., 2002; Andreozzi a kol., 2003; Fent a kol., 2006; Lam a Mabury, 2004). Přičemž, co se týče fotolýzy karbamazepinu, mají podle Andreozziho s kol. huminové kyseliny spíše nežádoucí účinky. Pravděpodobně proto, že obě složky mají svá absorpční maxima při podobném rozsahu vlnových délek. „Kompetice“ o světlo pak ve výsledku převýší pozitivní vliv nepřímé fotolýzy (Andreozzi a kol., 2002).

V grafu na obrázku 3 můžeme vidět poločasy rozpadu přímé fotolýzy karbamazepinu vypočtené na základě experimentu Andreozzi s kol. (Andreozzi a kol., 2003). Z grafu lze odvodit, že ačkoli je karbamazepin rozložitelný slunečním zářením, probíhá tento proces velmi pomalu. V nejlepším případě je totiž poločas rozpadu přímou fotolýzou asi 75 dní, a to v létě a v zeměpisných šířkách okolo 20°. Ve světelných podmínkách odpovídajících našim

zeměpisných šířkách musíme počítat s poločasem rozpadu až 100 dní v létě, v zimě potom fotolýza neproběhne vůbec.

Jak již bylo řečeno, vyšší obsah dusičnanů ve vodě zvyšuje míru rozkladu karbamazepinu vlivem nepřímé fotolýzy. Také je známo, že odpadní splaškové vody jsou bohaté na dusičnany, z tohoto pohledu by tedy nepřímá fotosyntéza v ČOV mohla probíhat. Na druhou stranu si ale musíme uvědomit, že jedním z hlavních procesů v aktivační ČOV je denitrifikace, kde dochází k odstraňování dusičnanů z odpadních vod. Tudiž přítomné dusičnany budou z odpadní vody pravděpodobně eliminovány rychleji, než se vůbec stačí účastnit nepřímé fotolýzy, a proto nebudou mít vliv na fotolýzu karbamazepinu. Navíc odpadní vody jsou velmi často zakalené, takže průchod slunečního záření do hlubších vrstev vody v nádrži je znemožněn (Zhang a kol., 2008). Z těchto důvodů je tedy fotodegradace karbamazepinu v aktivačních nádržích nepravděpodobná.



Obr. 3: Poločasy rozpadu přímé fotolýzy karbamazepinu; Andreozi a kol., 2003;

roční období: 1-jaro, 2-léto, 3-podzim, 4-zima

## 6.6 Fenomén karbamazepinu

Po projití odpadní vody celým čistírenským procesem by se koncentrace polutantů měla snížit. Nebo alespoň, v případě neodbouratelných látek, zůstat stejná. Ovšem několik studií zmiňuje vyšší koncentrace karbamazepinu na výtok z ČOV než na přítoku do ČOV (Clara a kol., 2004; Joss a kol., 2005; Vieno a kol., 2007). Joss s kol. uvádí nárůst koncentrací

na výtoku z ČOV „pouze“ o 20% (Joss a kol., 2005), kdyžto Clara a kol. zjistili koncentrace až dvakrát vyšší (Clara a kol., 2004). Stejný nárůst, tedy až o 100%, zachytil i Vieno a kol. (Vieno a kol., 2007). Tento zajímavý fenomén je s největší pravděpodobností způsoben relativně pomalou přeměnou glukuronidu karbamazepinu a dalších konjugovaných forem metabolitů karbamazepinu zpět na volný karbamazepin vlivem procesů v ČOV (Vieno a kol., 2007, Fuksa a kol., 2010a). Konjugáty karbamazepinu mají totiž jiné vlastnosti než karbamazepin, především jsou polárnější a hydrofilnější (Mompelat a kol., 2009), což znamená, že se hůře sorbují a k jejich zachycení jsou potřeba odlišné analytické metody než k zachycení karbamazepinu (Fuksa a kol., 2010a). Obvykle tedy nejsou tyto konjugáty na přítoku do ČOV detekovány (Joss a kol., 2005), a proto se může zdát, že karbamazepin při průchodu ČOV přibývá.

## **7. Výskyt a chování karbamazepinu v povrchových vodách**

Vzhledem k nízké účinnosti odstraňování v ČOV je karbamazepin spolu s přečištěnými odpadními vodami uvolňován do povrchových vod (Zhang a kol., 2008). Je známo, že povrchové vody obecně jsou rozmanitějším prostředím než je ČOV. Z toho důvodu se zde mohou uplatnit procesy, které v omezených podmínkách ČOV nemají žádný vliv. Castiglioni s kol. rozděluje tyto procesy do dvou skupin, degradační a distribuční (Castiglioni a kol., 2006). Degradačními procesy jsou podle Castiglioni s kol. biodegradace, fotodegradace a hydrolýza, kdyžto distribučními jsou sorpce na pevné částice a odpařování. Tyto procesy uvádí jako hlavní také Kümmerer (Kümmerer, 2009). Castiglioni a kol. i Kümmerer navíc upozorňují, že je důležité rozlišovat mezi procesy degradačními a distribučními, protože pouze degradační procesy mají za následek transformaci a eliminaci polutantu z vodního prostředí. Distribučními procesy jsou polutanty pouze přesunuty do jiných složek životního prostředí, jako je vzduch či půda (Castiglioni a kol., 2006; Kümmerer, 2009). Jak již bylo zmíněno, odpařování je z podstaty farmak vyloučeno a to samé platí i o hydrolýze (Fent a kol., 2006), nebudu se tedy těmito procesy dále zabývat.

### **7.1 Sorpce na pevné částice**

Jak již bylo vysvětleno, farmaka se vzhledem k jejich hydrofilitě a polaritě spíše nesorbují a zůstávají ve vodné fázi a karbamazepin není žádnou výjimkou. Dále bylo také zmíněno, že sorpční chování je popsáno distribučním koeficientem  $K_d$ , který je pro

karbamazepin nízký. Jak je známo, povrchové vody, do kterých jsou vypouštěny odpadní vody, protékají na různých podložích s rozmanitým obsahem organického uhlíku. A právě obsah organického uhlíku je jedním z faktorů, který ovlivňuje míru sorpce na sedimenty a jiné půdní částice (Fenet a kol., 2012; Löffler a kol., 2005; Scheytt a kol., 2005; Yu a kol., 2009). To lze pozorovat i na výsledcích experimentu Scheytta a kol., kteří zkoumali sorpční chování karbamazepinu vzhledem ke dvěma různým písčitém sedimentům z okolí Berlína. Ačkoli měly oba sedimenty obecně nízký podíl organického uhlíku (Scheytt a kol., 2005), přeci jen se lišily, a podle toho byly různé i zjištěné hodnoty sorpčního koeficientu. Karbamazepin vykazoval vyšší afinitu sorbovat se na sediment s vyšším obsahem organického uhlíku než na sediment s nižším obsahem organického uhlíku (Scheytt a kol., 2005). Dalším týmem, který zkoumal sorpční chování karbamazepinu byl Löffler s kol. Tento tým zkoumal sorpční chování karbamazepinu a jeho hlavního metabolitu diol-karbamazepinu opět vzhledem k písčitému sedimentu s nízkým obsahem organického uhlíku. Experimentálně zjištěné sorpční koeficienty byly  $1,3 \text{ l.kg}^{-1}$  pro karbamazepin a  $0,3 \text{ l.kg}^{-1}$  pro diol-karbamazepin, což podle Löfflera s kol. odpovídá mírné (v případě karbamazepinu) až žádné (v případě diol-karbamazepinu) sorpci na zkoumaný sediment (Löffler a kol., 2005). Tento názor je ve shodě s tvrzeními Fenet a kol. a Yu a kol., které také uvádí, že sorpční schopnost karbamazepinu vzhledem k písčitém sedimentům je nepatrná (Fenet a kol., 2012; Yu a kol., 2009).

Yu a kol. zkoumali také sorpční chování karbamazepinu vzhledem k ostatním typům půd. Jako modelové byly vybrány 2 typy hlinitopísčitéch půd, které se lišily obsahem organického uhlíku (Lufa 2.2 s obsahem  $C_{\text{org}}$  2,3% a Euro Soil 5 s obsahem  $C_{\text{org}}$  6,3%). Změřené hodnoty distribučního koeficientu  $K_d$  byly přímo úměrné obsahu organického uhlíku ve zkoumaných půdách, a to tak, že se stoupajícím obsahem organického uhlíku rostla i hodnota distribučního koeficientu  $K_d$  (Yu a kol., 2009). Vyšší obsah organického uhlíku může tedy příznivě ovlivnit sorpci karbamazepinu na půdní částice. Avšak Yu s kolektivem uvádí, že i při vyšším obsahu organické hmoty se sorpce karbamazepinu nedá považovat za významnou (Yu a kol., 2009).

Pokud porovnáme výsledky Yu a kol. s výsledky Fenet a kol., která rovněž zkoumala sorpci karbamazepinu na více typů půd, zjistíme, že obsah organického uhlíku není jediným faktorem, který může mít vliv na sorpční chování karbamazepinu. Jedním ze zkoumaných typů byla totiž půda s obsahem organického uhlíku 2,99% (Fenet a kol., 2012), což se blíží obsahu organického uhlíku v půdě Lufa 2.2, sorpční koeficienty karbamazepinu pro oba dva



typy půd by tedy logicky měly být podobné. Ovšem výsledky experimentů tento předpoklad vyvrací. Fenet a kol. naměřili hodnotu distribučního koeficientu  $K_d$   $4,61 \text{ l.kg}^{-1}$  (Fenet a kol., 2012), zatímco Yu a kol., naměřili hodnotu distribučního koeficientu  $K_d$   $0,18 \text{ l.kg}^{-1}$  (Yu a kol., 2009), což znamená, že sorpční chování je ovlivněno ještě dalšími faktory. Podle Yu a kol. jsou těmito faktory pH nebo obsah jílových a siltových frakcí, avšak Yu a kol. zároveň dodává, že, co se týče sorpce karbamazepinu, nemají změny pH vliv, protože karbamazepin je spíše neutrální chemickou sloučeninou (Yu a kol., 2009). Rozdíl v hodnotách distribučních koeficientů je tedy způsoben různým obsahem jílových a siltových částic ve zmíněných půdách. Půda s vyšší hodnotou distribučního koeficientu obsahovala 67,8% jílových a siltových částic (Fenet a kol., 2012), kdyžto půda s nižší hodnotou distribučního koeficientu obsahovala těchto částic pouze 25,2% (Yu a kol., 2009). Z uvedených skutečností tedy vyplývá, že čím více je jílových a siltových částic v půdě, tím vyšší je i míra sorpce karbamazepinu. Ovšem, i při vyšším obsahu organického uhlíku a jílových a siltových částic je sorpce karbamazepinu na půdní částice nevýznamná (Fenet a kol., 2012; Yu a kol., 2009).

Ačkoli je sorpce považována za distribuční proces a nedochází při ní k odstranění farmaka v pravém slova smyslu, je důležitým procesem ovlivňujícím mobilitu polutantů v životním prostředí (Scheytt a kol., 2005). Chemické sloučeniny s omezenou sorpcí jsou více mobilní, což zvyšuje schopnost jejich pohybu zkrz půdní horizonty a horninové podloží a tím pádem i možnost kontaminovat zdroje podzemní vody (Yu a kol., 2009). Problematikou kontaminace podzemních vod se budu dále zabývat v kapitole 8.

## **7.2 Biodegradace v povrchových vodách**

Rozklad mikroorganismy je biotickým transformačním procesem, který může vést až k úplné mineralizaci polutantů a tedy k jejich úplnému odstranění z povrchových vod (Kümmerer, 2009). V porovnání s ČOV není biodegradace v povrchových vodách ještě příliš zmapována (Benotti a Brownawell, 2009; Lim a kol., 2008), pravděpodobně protože povrchové vody obecně nabízejí mnohem rozmanitější prostředí, než je ČOV. Kümmerer uvádí, že organismy v životním prostředí, které nejvíce přispívají k biodegradaci organických sloučenin, tedy i farmak, jsou bakterie a houby. Přičemž houby se uplatňují především v půdách a z tohoto důvodu jsou podle Kümmerera nejdůležitějšími destruenty organické hmoty v povrchových vodách bakterie (Kümmerer, 2009).

Lim a kol. zkoumal vliv rozpuštěného organického uhlíku na rychlost biodegradace farmak v povrchových vodách ovlivněných vypouštěnými odpadními vodami. Lim a kol.

navíc ve svých experimentech zohlednil kromě množství rozpuštěného organického uhlíku taky jeho původ. Rozpuštěný organický uhlík v řekách může být podle Lima a kol. jak přirozeného, tak „umělého“ původu. Tedy může pocházet z přirozených procesů, které jsou součástí ekosystému, nebo může vznikat z reziduí organických látek, které do řek přicházejí spolu s nedočištěnými odpadními vodami (Lim a kol., 2008). Pro experiment vybral Lim a kol. 2 vodní rostliny, orobinec (*Typha latifolia*) a okřehek (*Lemna minor*), jejichž rostlinná hmota sloužila jako příklad přirozeného původu organického uhlíku, a vypouštěné odpadní vody ze dvou ČOV v Kalifornii, jako příklad „umělého“ původu organického uhlíku. Lim a kol. na základě experimentů potvrdili, že míra rozkladu farmak mikroorganismy byla vyšší čím vyšší byl obsah rozpuštěného organického uhlíku (Lim a kol., 2008). Navíc Lim a kol. pozorovali velké rozdíly v tempu biodegradace v závislosti na původu rozpuštěného organického uhlíku. Obecně mikroorganismy, které se účastnily degradace rozpuštěného organického uhlíku rostlinného původu, byly schopnější rozkládat odolnější farmaka lépe, než mikroorganismy účastnící se degradace rozpuštěného organického uhlíku, jenž pocházel z odpadních vod. Dokonce došlo k biodegradaci farmak, která jsou v obvyklých ČOV prakticky neodstranitelná (Lim a kol., 2008). Jedním ze zkoumaných farmak v tomto experimentu byl i karbamazepin. Ačkoliv většina zkoumaných farmak byla alespoň částečně odstraněna, když ne v přítomnosti rozpuštěného organického uhlíku z ČOV tak v přítomnosti rozpuštěného organického uhlíku rostlinného původu, pro karbamazepin nebyla pozorována žádná biodegradace ani v jednom z případů (Lim a kol., 2008).

Mikrobiální rozklad karbamazepinu v brakických vodách ústí řek a v pobřežních vodách je ještě méně prozkoumanou oblastí, a právě z tohoto důvodu Benotti a Brownawell studovali chování farmak v Jamaica Bay poblíž New Yorku (Benotti a Brownawell, 2009). Vzorky byly odebrány z několika míst v zálivu, ale i mimo něj. A na základě experimentu bylo zjištěno, že farmaka byla mikroorganismy rozkládána rychleji v oblasti zálivu než v pobřežních vodách mimo záliv. Benotti a Brownawell tuto skutečnost vysvětlují tím, že vody v zálivu jsou více eutrofizované a na rozkladu farmak se tak může podílet větší počet bakterií, a více metabolických typů, než v otevřených pobřežních vodách, které jsou promývány vodami Atlantského oceánu (Benotti a Brownawell, 2009). Součástí skupiny studovaných farmak byl i karbamazepin, který opět vykazoval velmi vysokou odolnost k jakémukoli biodegradaci (Benotti a Brownawell, 2009).

Co se týče karbamazepinu, obecně tedy převládá názor, že je velmi těžko rozložitelný (Bendz a kol., 2005; Benotti a Brownawell, 2009; Castiglioni a kol., 2006; Löffler, 2005;

Kümmerer, 2009). Avšak Andreozzi a kol. při svých experimentech, kdy zkoumal možný toxický vliv karbamazepinu na řasy, zjistil, že v kultuře zelené řasy *Ankistrodesmus Braunii* došlo v průběhu experimentu k výraznému snížení koncentrace karbamazepinu (Andreozzi a kol., 2002). Navíc v buňkách řasy nebylo zjištěno žádné významné množství karbamazepinu. Na základě tohoto výsledku lze usuzovat, že karbamazepin byl řasou zmetabolizován a použit jako zdroj energie (Andreozzi a kol., 2002). Ačkoliv je tedy karbamazepin obecně vysoce odolný k biodegradaci a ve většině případů nedochází k jeho rozkladu, není vyloučeno, že ve velmi rozmanitém prostředí vodních, ale i jiných ekosystémů, existují organismy, které ho dokážou rozložit. Pokud takové organismy existují, mohly by být využity v čistírenských procesech. Bylo by tedy žádoucí uskutečnit více detailnějších výzkumů přímo zaměřených na biodegradaci farmak jednotlivými organismy nebo určitými skupinami organismů.

### 7.3 Fotodegradace v povrchových vodách

Jak již bylo zmíněno v ČOV je vliv fototransformace minimální, především kvůli vysokému zákalu či nízké průhlednosti odpadních vod. Povrchové vody se ale obecně vyznačují nižším zákalem než vody v ČOV a často protékají otevřenou krajinou. Fotodegradace farmak by tedy za určitých podmínek mohla probíhat.

Avšak, mluvíme-li o karbamazepinu, nesmíme zapomenout na experimenty Andreozziho a kol. (Andreozzi a kol., 2003), které jasně dokázaly, že poločasy rozpadu karbamazepinu vlivem přímé fotolýzy jsou příliš dlouhé na to, aby se přímá fotolýza dala považovat za relevantní proces. Lam a Mabury, kteří podobným experimentem stanovili poločas rozpadu karbamazepinu vlivem přímé fotolýzy na 115 dní, rovněž uvádí, že karbamazepin je farmakem odolné přímé fotolýze (Lam a Mabury, 2004).

Nepřímá fotolýza je tedy posledním fotodegradačním procesem, který by mohl v povrchových vodách připadat v úvahu. Jak již bylo zmíněno, určité látky, jako dusičnany nebo huminové kyseliny, které se běžně vyskytují v povrchových vodách, mají vliv na nepřímou fotolýzu karbamazepinu. Přičemž, co se týče dusičnanů mají Andreozzi a kol. i Lam a Madbury stejný názor, a to, že přítomnost dusičnanů ve vodě může výrazně zkrátit poločasy rozpadu karbamazepinu vlivem nepřímé fotolýzy (Andreozzi a kol., 2002; Lam a Madbury, 2004). Názory na huminové kyseliny se však liší. Andreozzi jasně uvádí, že přítomnost huminových kyselin vcelku spíše inhibuje fotolýzu karbamazepinu (viz kapitola 6.7), naopak Lam a Madbury tvrdí, že i navzdory konkurenci o světlo, huminové kyseliny mají celkově pozitivní vliv na fotodegradaci tohoto farmaka, právě vlivem nepřímé fotolýzy

(Lam a Madbury, 2004). Důvodů pro tyto rozporuplné názory může být několik. Andreozzi a kol. prováděl experiment pouze s jednou jedinou koncentrací huminových kyselin ve vzorku (Andreozzi a kol., 2002), která nemusela být dostatečná, aby pozitivní vliv nepřímé fotolýzy převýšil ostatní, negativní vlivy huminových kyselin. Proto mohl dojít k mylnému závěru, že huminové kyseliny obecně mají negativní vliv na fotodegradaci karbamazepinu v povrchových vodách. Lam a Madbury měli 4 vzorky o různých koncentracích huminových kyselin, ale v těchto vzorcích se vždy zároveň nacházely i dusičnany, také o různých koncentracích (Lam a Madbury, 2004). Z toho důvodu, se nedá přesně určit, z jaké části měli na nepřímou fotolýzu karbamazepinu vliv huminové kyseliny a z jaké části dusičnany. Vliv huminových kyselin na nepřímou fotolýzu karbamazepinu tedy stále vyžaduje hlubší prozkoumání.

#### **7.4 Koncentrace karbamazepinu v povrchových vodách**

Nyní už je jasné, že ani procesy probíhající v povrchových vodách nejsou schopny účinného odstranění karbamazepinu. Rezidua tohoto farmaka se tak logicky mohou prostřednictvím toků dostat do moří a oceánů a může dojít ke kontaminaci velkého objemu vody. Jak již bylo zmíněno na začátku této práce, i rezidua farmak mohou být stále biologicky aktivní a tím pádem je jejich výskyt v jakékoliv složce životního prostředí potenciální hrozbou pro organismy, které v těchto ekosystémech žijí. Proto je důležité monitorovat koncentrace polutantů v povrchových vodách. Navíc naměřené koncentrace v jednotlivých částech toku či jezera mohou napomoci k lepšímu porozumění chování farmak ve vodním prostředí a mohou být cenným zdrojem informací pro environmentální modelování.

V roce 2008 proběhl monitoring více než stovky polutantů v řekách ve 27 evropských státech (Loos a kol., 2009). Tento monitoring proběhl z iniciativy EU (Evropská Unie) v rámci snahy o zlepšení a udržení kvality povrchových a podzemních vod (Loos a kol., 2009; EU, 2012). Podle výsledků tohoto monitoringu patřil karbamazepin mezi 10 nejčastěji detekovaných polárních polutantů, detekován byl v 95-ti % měření. Maximální naměřená koncentrace karbamazepinu byla  $12000 \text{ ng.l}^{-1}$ , ovšem zpráva z monitoringu neuvádí, ve které zemi, nebo, na které řece byla tato koncentrace naměřena. Průměrná koncentrace karbamazepinu v povrchových vodách za všechny monitorované státy je pak  $75 \text{ ng.l}^{-1}$  (Loos a kol., 2009). Jak napovídají výše zmíněné informace, z veškerých provedených měření byla pro jednotlivé polutanty dostupná pouze zprůměrovaná data za všech 27 států. Řeky

v Estonsku, Litvě a Švédsku byly na základě tohoto průzkumu stanoveny jako nejčistší v Evropě. Podle Loose a kol. může být jedním z důvodů nízkého znečištění toků mikropolutanty nízká hustota zalidnění v těchto státech (Loos a kol., 2009).

Ve Spojených státech amerických proběhl v roce 2002 také celostátní monitoring, ovšem v menším rozsahu a za jiným účelem než ten evropský. Za účelem definování vhodných indikátorů lidského fekálního znečištění byly USGS (U.S. Geological Survey) zmapovány toky okolo deseti ČOV různě rozmístěných po celých USA. Navíc byly ještě odebrány vzorky ze dvou vzdálených lokací, které nejsou přímo ovlivněny lidskou činností. Tyto vzorky byly považovány za referenční (Glassmeyer a kol., 2005). Z monitoringu jsou bohužel rovněž dostupná pouze souhrnná data pro celé USA. Karbamazepin byl detekován v 90-ti % všech vzorků z míst soutoku odpadních vod z ČOV s řekami a v každém ze vzorků odebraných dále po toku těchto řek (Glassmeyer a kol., 2005). Navíc byl karbamazepin detekován i v jednom z referenčních vzorků (Glassmeyer a kol., 2005). Detekce karbamazepinu v referenčním vzorku potvrzuje již zmíněnou odolnost karbamazepinu k veškerým degradačním procesům a navíc naznačuje možnost transportu mikropolutantů podzemní vodou nebo jinými mechanismy i do míst, kde nejsou žádné primární zdroje znečištění. Maximální naměřená koncentrace karbamazepinu byla  $270 \text{ ng.l}^{-1}$  na soutoku odpadních vod jedné z čistíren s řekou, Glassmeyerová a kol. bohužel neuvádí kde. Průměrné koncentrace se pak pohybovaly okolo  $80 \text{ ng.l}^{-1}$  a to jak ve vzorcích odebraných na soutoku odpadních vod z ČOV s řekou, tak ve vzorcích odebraných dále po toku (Glassmeyer a kol., 2005), což opět ukazuje na vysokou odolnost karbamazepinu vůči rozkladným procesům.

Další celostátní monitoring USGS ohledně výskytu farmak v životním prostředí proběhl v USA v roce 2007. Tento průzkum byl zaměřen především na mapování výskytu farmak v povrchových a podzemních vodách určených k úpravě na pitnou vodu (Focazio a kol., 2008). Stejně jako v případě předchozích dvou monitorování jsou dostupná pouze souhrnná data. Výskyt karbamazepinu v podzemních vodách je mimo rozsah této bakalářské práce, proto uvádím pouze výsledky monitoringu týkající se povrchových vod. Ačkoli byl karbamazepin i v případě monitorování Focazia a kol. rovněž jedním z nejvíce detekovaných farmak, četost jeho detekce je o dost nižší než v předchozích dvou průzkumech (22% vzorků obsahovalo karbamazepin) také maximální naměřená koncentrace karbamazepinu  $190 \text{ ng.l}^{-1}$  je nejnižší ze všech třech zmíněných průzkumů (Focazio a kol., 2008). Avšak musíme si uvědomit, že tento monitoring byl zaměřen na vodní zdroje určené pro úpravu pitné vody, a proto pro ně platí přísnější podmínky než pro ostatní povrchové vody. Tyto vodní zdroje jsou

běžně vybírány tak, aby byly dále od zdrojů znečištění a navíc jsou kolem nich stanovena ochranná pásma. Předpokládá se tedy, že tyto vodní zdroje by měly být čistší než ostatní povrchové vody, což ostatně dokládá i monitoring Focazia a kol. (Focazio a kol., 2008). V článku bohužel nebyly uvedeny průměrné koncentrace léčiv v povrchových vodách a z tohoto důvodu je další bližší srovnání s předchozím monitoringem USGS nebo s monitoringem EU nemožné.

Výsledky průzkumu USGS z roku 2002 a průzkumu EU z roku 2008 ukazují přibližně stejnou míru znečištění karbamazepinem v povrchových vodách jak v EU tak ve Spojených státech. Avšak časově jsou od sebe oba průzkumy vzdáleny 6 let, porovnání lze proto považovat pouze za orientační.

Karbamazepin byl detekován i v tocích na asijském kontinentu, a to v Číně, Indii, Japonsku a Jižní Koree (Kim a kol., 2007; Nakada a kol., 2007; Ramaswamy a kol., 2011, Zhao a kol., 2010).

Nakada a kol. prováděl měření v Japonsku na řece Tone a jejích přítocích. Karbamazepin byl také jedním z nejčastěji detekovaných farmak. Maximální naměřená koncentrace toho léčiva byla  $15 \text{ ng.l}^{-1}$  v jednom z přítoků řeky Tone. Průměrné hodnoty všech naměřených koncentrací karbamazepinu pak byly  $5 \text{ ng.l}^{-1}$  pro řeku Tone a  $6 \text{ ng.l}^{-1}$  pro její přítoky (Nakada a kol., 2007).

Výskyt farmak v řece Youngsan v Jižní Koreji mapoval Kim a kol. Karbamazepin byl zjištěn v 7 z celkových 7 vzorků, což znamená, že byl opět jedním z nejčastěji detekovaných farmak. Průměrná koncentrace karbamazepinu pro celou řeku Youngsan byla spočítána na  $25 \text{ ng.l}^{-1}$ , maximální naměřenou koncentraci Kim a kol. neuvádí (Kim a kol., 2007).

Ramaswamy a kol. měřil koncentrace karbamazepinu v Indii v řekách Kaveri, Vellar a Tamiraparani a v zárostu mangrove Pichavaram. Karbamazepin byl nalezen ve všech řekách a dokonce i v mangrovu. Nejvyšší maximální ( $128 \text{ ng.l}^{-1}$ ) i průměrná ( $13 \text{ ng.l}^{-1}$ ) koncentrace karbamazepinu byla nameřena v řece Kaveri, podél které je podle Ramaswamyho a kol. nejvíce lidských sídel. Na druhém místě, co se týče koncentrací karbamazepinu, je řeka Tamiraparani s maximální koncentrací  $12,2 \text{ ng.l}^{-1}$  a s průměrnou koncentrací  $5,15 \text{ ng.l}^{-1}$ . Nejméně karbamazepinu bylo zjištěno v řece Vellar. Průměrná koncentrace karbamazepinu v této řece byla  $2,67 \text{ ng.l}^{-1}$  a maximální  $5,72 \text{ ng.l}^{-1}$ . Karbamazepin byl detekován i v pobřežním mangrovu Pichavaram, a to v koncentracích okolo  $6,65 \text{ ng.l}^{-1}$ . Výskyt karbamazepinu v mangrovu Pichavaram je podle Ramaswamyho výsledkem turistické aktivity v této oblasti (Ramaswamy a kol., 2011).

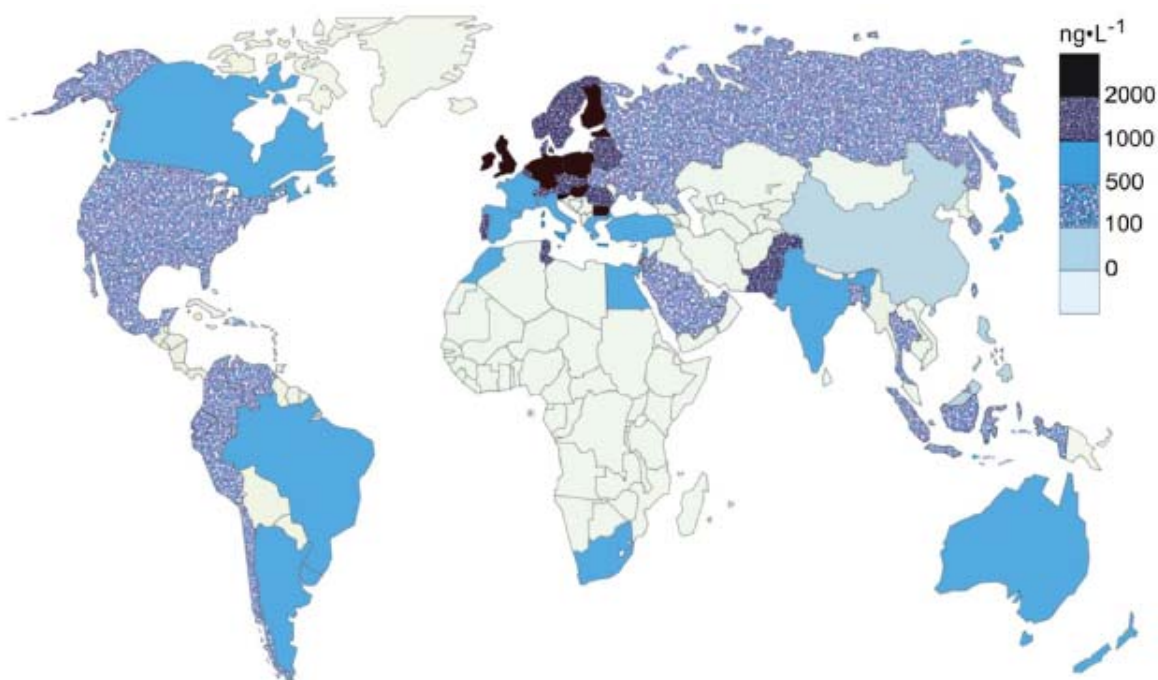
V Číně probíhal monitoring výskytu farmak na Perlové řece (Jang-ce-tiang). Karbamazepin byl třetím nejčastěji detekovaným léčivem a jeho průměrná koncentrace v Perlové řece byla  $15,6 \text{ ng.l}^{-1}$ . Nejvyšší naměřená koncentrace karbamazepinu byla  $43,1 \text{ ng.l}^{-1}$  (Zhao a kol., 2010).

Pokud porovnáme koncentrace karbamazepinu naměřené ve všech zmíněných asijských státech, je evidentní, že nejméně jsou karbamazepinem zatíženy řeky v Japonsku a Jižní Koreji. V Číně a Indii je zatížení povrchových vod karbamazepinem významné, stále se však ale nevyrovná USA a státům EU.

Z důvodu časové a finanční náročnosti měření se při zjišťování koncentrací často uplatňuje i predikce pomocí různých modelů. Na základě jednoho takového modelu vypočítali Zhang a Geißen pravděpodobné koncentrace karbamazepinu na odtoku z ČOV ve vybraných státech světa. Z těchto vypočítaných koncentrací pak sestavili mapu, která ilustruje možnou míru znečištění povrchových vod karbamazepinem v těchto vybraných státech světa (Zhang a Geißen, 2010). Z této mapy na obrázku 5 můžeme vyčíst, že potenciálně nejvíce ohrožené povrchové vody jsou ty evropské. Na dalších místech je pak v podstatě celý americký kontinent, Austrálie a také oblast Indie a Pakistánu. Je jasné, že modely obecně ukazují spíše trendy a předpoklady než určitá čísla a nemůžeme se podle nich řídit doslova. Ale na druhou stranu jsou poměrně levnou metodou, jež se dá použít k určení oblastí, kterým by se měla věnovat vyšší pozornost.

Vzhledem k tomu, že karbamazepin je v ČOV i ve vodních tocích prakticky neodbouratelný a přísun z ČOV je obecně stálý, je jeho koncentrace ovlivňována sezónními změnami průtoků v řekách (Benotti a Brownawell, 2007; Madureira a kol., 2010; Nakada a kol., 2007; Tixier a kol., 2003). Jinými slovy, v sušším období je vody v řekách méně a z toho důvodu jsou koncentrace karbamazepinu vyšší, naopak v období, kdy více prší, je v řekách více vody, tudíž koncentrace karbamazepinu klesnou. Neznamena to však, že by bylo karbamazepinu v řekách méně, pouze je víc naředěný (Madureira a kol., 2010). Při delším období dešťů nebo při prudkých lijácích se může stát, že kapacita ČOV už nestačí na množství odpadních vod přitékající kanalizací, a tak, aby se zamezilo poškození ČOV, přebytečná odpadní voda odtéká přepady do vodních toků bez přečištění. V tomto případě je koncentrace polutantů v tocích ovlivněna nejenom ředěním, ale také příspěvkem z nečištěné odpadní vody (Benotti a Brownawell, 2007). Avšak vzhledem k tomu, že účinnost odstranění karbamazepinu v ČOV je minimální, dá se předpokládat, že na koncentrace karbamazepinu v tocích bude mít v době dešťů převážný vliv pouze ředění. Tuto domněnku potvrzují i Benotti a Brownawell, Tixier

a kol., Madureira a kol., a také Nakada a kol. Všichni výše zmínění autoři při svých experimentech pozorovali odlišnou distribuci karbamazepinu v povrchových vodách v závislosti na obdobích sucha a dešťů. A všichni se jednoznačně shodují, že koncentrace karbamazepinu byly v deštivých obdobích znatelně nižší právě kvůli zvýšenému průtoku v řekách (Benotti a Brownawell, 2007; Madureira a kol., 2010; Nakada a kol., 2007; Tixier a kol., 2003). Koncentrace karbamazepinu v tocích je tedy z tohoto pohledu ovlivněna pouze mírou ředění deštěm (Benotti a Brownawell, 2007).



**Obr. 5 Předpokládané znečištění povrchových vod karbamazepinem ve vybraných státech světa.**

Zhang a Geißen, 2010

### **7.5 Vliv karbamazepinu na organismy žijící v povrchových vodách**

Vzhledem k tomu, že léčiva jsou vyráběna za účelem ovlivnit lidskou a zvířecí fyziologii, i jejich malé koncentrace v tocích znamenají potenciální ohrožení necílových organismů (Jos a kol., 2003; Váňa a kol., 2010). Některé nižší organismy mají určité receptory podobné těm lidským, avšak u většiny organismů jsou tyto receptory odlišné nebo úplně chybějí, je tedy těžké odhadnout, jak budou organismy v povrchových vodách rezidui léků ovlivňovány (Fent a kol., 2006), což je dělá ještě více nebezpečnými. Farmaka jsou z toho důvodu často součástí různých studií zaměřených na hodnocení rizik pro životní prostředí (Jos a kol., 2003).



Co se týče působení farmak na necílové organismy, musíme rozlišovat nejen akutní a chronickou toxicitu, ale nesmíme zapomenout také na vysoký specifický biologický účinek. Specifický biologický účinek je totiž důvod, proč jsou farmaka v životním prostředí tak nebezpečná a proč je tak složité přesně definovat jejich vliv na vodní ekosystémy (Fuksa, 2012). Akutní toxické působení farmak se projevuje během krátké doby a často při koncentracích vyšších, než jsou běžně měřeny v životním prostředí (Kümmerer, 2009), zatímco chronická toxicita se projevuje až po delší době a jejím důvodem je dlouhodobé působení velmi nízkých koncentrací (Fent a kol., 2006). Ačkoli je pro farmaka, vzhledem k jejich neustálému vypouštění do toků v malých koncentracích, pravděpodobnější chronické působení, nejvíce testů se věnuje akutní toxicitě farmak a o jejich dlouhodobém působení se obecně mnoho neví (Fent a kol., 2006; Jjemba, 2006). Navíc je často, pravděpodobně „z nouze“, chronická toxicita odvozována z té akutní, což může vést k naprosto chybným závěrům (Fent a kol., 2006). Dalším problémem je již zmíněný specifický biologický účinek, vliv metabolitů a synergické účinky různých farmak, ani o jednom totiž prozatím neexistují dostatečné informace (Fent a kol., 2006; Fuksa, 2012; Kümmerer, 2009). V dnešní době rovněž mnohdy dochází ke zevšeobecňování výsledků a testy jsou zaměřeny pouze na konkrétní stanovené skupiny živočichů a rostlin a chybí tedy individuální přístup k jednotlivým organismům (Fent a kol., 2006).

Bylo zjištěno, že ve větších koncentracích působí karbamazepin toxicky na celou řadu rostlin a živočichů (Jos a kol., 2003; Malarvizhi a kol., 2012). Jos a kol. sestavili modelovou skupinu živočichů, která se skládala jak z organismů ve vodě žijících, tak z organismů, jenž jsou s vodním prostředím či jeho obyvateli nějakým způsobem spojeny. Organismy v modelové skupině byly z různých taxonomických skupin a náležely k odlišným úrovním trofického řetězce. Mezi sledovanými organismy byla *Daphnia magna* (korýš; konzument prvního řádu), *Vibrio fischeri* (bakterie; destruent), *Chlorella vulgaris* (zelená řasa; producent) a *Allium cepa* (vyšší rostlina; producent). Jos a kol. do výzkumu zahrnuli také Vero buňky a buňky z gonád *Orcorhynchus mykiss* (pstruh duhový; konzument druhého řádu) (Jos a kol., 2003). Vero buňky je název používaný pro buňky získané z ledvin opice rodu *Cercopithecus* (kočkodan), jež jsou v současnosti aplikovány ve výzkumech týkajících se působení toxinů, jako jsou viry, bakterie či farmaka (US FDA, 2000). Jos s kol. zařadili tyto buňky do výzkumu jako model konzumenta druhého řádu (Jos a kol., 2003). Na základě standartních testů toxicity (experimentů) zjistil Jos a kol. negativní vliv karbamazepinu na všechny zkoumané objekty. V případě *D. magna* docházelo k znehybnění jedinců tohoto

**Tab. 4: Toxické účinky karbamazepinu**

Zdroj dat: Jos a kol., 2003. Koncentrace karbamazepinu byly pro snadnější porovnání s koncentracemi naměřenými v povrchových vodách přepočítány z molárních koncentrací udávaných Josem a kol. na koncentrace hmotnostní a převedeny na  $\text{mg.l}^{-1}$ .  $M_{(\text{karbamazepin})} = 236,26 \text{ g.mol}^{-1}$  (Inchem, 1999). Časový údaj pro *V. fischeri*: <sup>a</sup> 5 minut, <sup>b</sup> 15 minut, <sup>c</sup> 60 minut

Modelový organismus	Indikátor toxicity	Koncentrace karbamazepinu ( $\text{mg.l}^{-1}$ )		
		24 hodin	48 hodin	72 hodin
<i>Chlorella vulgaris</i>	Rychlost růstu	110,9	36,6	-
<i>Allium cepa</i>	Rychlost růstu kořenů	-	-	105,6
	Mitotický index	-	117,7	-
<i>Vibrio fischeri</i>	Bioluminescence	87,4 <sup>a</sup>	78,4 <sup>b</sup>	64,3 <sup>c</sup>
<i>Daphnia magna</i>	Immobilizace	112,2	97,8	-
<i>Orcorhynchus mykiss</i> (gonádové buňky)	Aktivita G6PDH	201,5	169,3	162,3
	Aktivita LDH	>283,5	-	-
	LDH leakage	>283,5	-	-
	Celkový obsah proteinů	196,6	168,5	220,4
	Neutral red uptake	117,2	111,7	116,9
	MTS metabolismization	164,9	143,8	142,1
Vero buňky	Aktivita LDH	17,0	15,8	9,1
	Celkový obsah proteinů	18,0	14,9	7,9
	Neutral red uptake	>23,6	19,2	4,5
	MTT metabolismization	>23,6	22,3	5,8

druhu, v případě *Ch.vulgaris* a *A.cepa* přítomnost karbamazepinu znamenala zpomalený růst a v případě *V.fischeri* karbamazepin snižoval schopnost bioluminescence této bakterie ve standartním testu. Co se týče obou buněčných kultur, pozoroval zde Jos a kol. inhibici v růstu buněk, změny celkového obsahu proteinů a změny aktivity různých enzymů a v některých případech i morfologické změny a apoptózu buněk. Podle Jose a kol. byla na přítomnost karbamazepinu nejcitlivější kultura Vero buněk, pravděpodobně proto, že karbamazepin byl primárně vyvinut pro lidi, tedy savce, jimiž jsou opice také (Jos a kol., 2003). Detailní informace o indikátorech toxicity a koncentracích způsobujících toxické účinky jsou uvedeny v tabulce 4.

Malarvizhi a kol. také studoval možný toxický vliv karbamazepinu na vodní faunu, a to na sladkovodní rybu *Cyprinus caprio* (kapr obecný). V průběhu experimentu byli jedinci tohoto druhu vystaveny koncentracím karbamazepinu  $5,97 \text{ mg.l}^{-1}$  po dobu 35 dní. Bylo

zjištěno, že karbamazepin je při těchto koncentracích schopný ovlivňovat enzymatickou aktivitu v játrech, svalech a ploutvích této ryby. Byla zkoumána také letální koncentrace karbamazepinu pro kapra obecného, která byla Malarvizhim a kol. stanovena na 59,7 mg.l<sup>-1</sup> za 24 hodin (Malarvizhi a kol., 2012).

Jos a kol. i Malarvizhi a kol. se shodují, že, karbamazepin je potenciálně toxický pro vodní společenstva (Jos a kol., 2003; Malarvizhi a kol., 2012). Ale, Jos s kol. zároveň dodává, že co se týče akutní toxicity, je vliv karbamazepinu na vodní osazenstva nepravděpodobný (Jos a kol., 2003). Je to především proto, že maximální i průměrné koncentrace karbamazepinu naměřené v tocích jsou nižší než minimální koncentrace potřebné pro akutní toxické působení tohoto farmaka (viz porovnání údajů z kapitoly 7.4 a z tabulky 4). Nelze ovšem vyloučit chronickou toxicitu karbamazepinu nebo synergické účinky s jinými rezidui léčiv (Jjemba, 2006; Jos a kol., 2003). Avšak, jak již bylo řečeno, tato oblast je prozatím nedostatečně zmapována a vyžaduje další detailnější výzkum.

## **8. Možnost kontaminace podzemních vod**

Přečištěné odpadní vody často nejsou v současnosti, především v aridních a semi-aridních oblastech, vypouštěny do toků, ale jsou užívány na zavlažování polí a nebo k doplňování nadužívaných zvodní, aby se zachovala hladina podzemní vody (Fenet a kol., 2012). Tato aplikace přečištěných odpadních vod je jedním ze způsobů jak se rezidua farmak, která nejsou v ČOV dostatečně odstraněna, mohou postupně přes horninové podloží dostat až do podzemní vody (Arye a kol., 2011; Fenet a kol., 2012; Scheytt a kol., 2005). V oblastech, kde se odpadní vody vypouštějí do povrchových vod, může za určitých hydrogeologických podmínek dojít k filtraci kontaminované říční vody zkrz podloží nivy do vody podzemní a v městských oblastech je pak relevantním mechanismem také průsak z kanalizace s následným transportem do podzemní vody (Osenbrück a kol., 2007; Scheytt a kol., 2005).

Arye s kol. zkoumali v Izraeli chování karbamazepinu právě při doplňování zvodní přečištěnou odpadní vodou a při následném čerpání vody z těchto míst kumulace pro její užití na zavlažování polí. Na základě provedených experimentů Arye s kol. zjistili zvýšenou koncentraci karbamazepinu ve vrchních dvou vrstvách půdy (do 25 cm pod povrchem). Když potom porovnali koncentrace karbamazepinu s množstvím organické hmoty vzhledem k jednotlivým vrstvám půdy, zjistili, že koncentrace karbamazepinu i množství organické hmoty spolu silně korelují. Na základě těchto skutečností vyvodili, že karbamazepin se

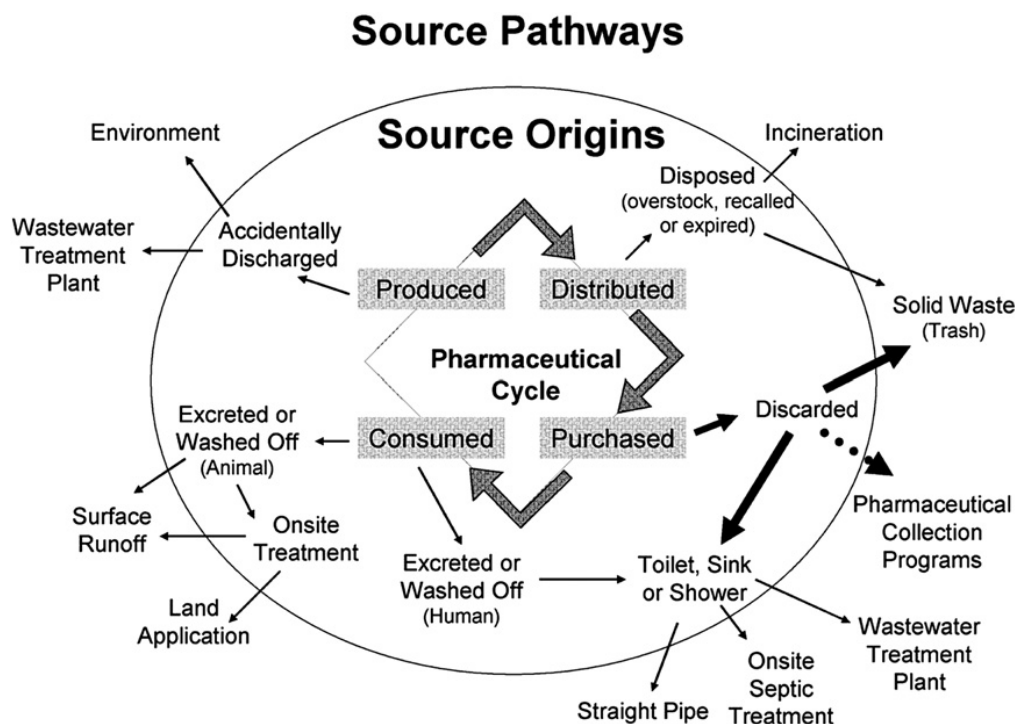
sorboval na organickou hmotu, která se ve vrchních vrstvách půdy vykytovala ve větším množství, a proto byly vyšší i koncentrace karbamazepinu ve svrchních vrstvách půdy (Arye a kol., 2011). Tato skutečnost jen potvrzuje již zmíněné informace, že vyšší množství dostupné organické hmoty v půdě může pozitivně ovlivnit sorpci karbamazepinu. Ovšem Arye s kol. dále zjistili, že při dalším doplňování této zvodně dochází k vymývání „starého“ karbamazepinu „nově přichozím“ a tento „starý“ karbamazepin může být prostřednictvím vody transportován do hlubších vrstev půdy a postupně tak může dosáhnout podzemní vody. Jediným pozorovaným mechanismem, který měl vliv na snížení koncentrací karbamazepinu v hlubších vrstvách půdy, bylo ředění (Arye a kol., 2011). Stejný poznatek uvádí i Clara a kol. (Clara a kol., 2004).

Osenbrück s kol. zjišťovali možnost kontaminace podzemní vody rezidui farmak vlivem filtrace zkrz podloží nivy a také vlivem průsaku z kanalizace. Studie probíhala ve městě Halle nad Sálou a Osenbrück s kol. na základě výsledků této studie potvrdili, že podzemní voda může být mikropolutanty kontaminována jak filtrací přes podloží nivy, tak průsakem z kanalizací. Co se týče karbamazepinu, největší příspěvky tohoto farmaka do podzemní vody pocházely z vody říční, přičemž filtrace zkrz sedimenty nivy měla na koncentrace karbamazepinu velmi nepatrný vliv (Osenbrück a kol., 2007). Je překvapivé, že příspěvky karbamazepinu z průsaků kanalizace byly podle experimentů Osenbrücka zanedbatelné. Osenbrück toto tvrzení vysvětluje tím, že při prosakování z kanalizací dochází k tvorbě biofilmu ve štěrbinách a organická hmota tohoto biofilmu může za předpokladu pomalého průsaku sloužit jako účinný sorbent karbamazepinu (Osenbrück a kol., 2007).

Ať už se rezidua farmak do podzemní vody dostanou kterýmkoliv ze zmíněných způsobů, vždy by to mělo být považováno za vážný problém. Protože ačkoliv jsou tyto mikropolutanty v podzemních vodách prozatím detekovány v nízkých koncentracích, stále jsou to biologicky aktivní látky a mohou tedy znamenat potenciální riziko především pro dlouhodobé uživatele těchto kontaminovaných vod (Arye a kol., 2011; Osenbrück a kol., 2007). Navíc podzemní vody byly vždy považovány za jedny z nejčistších, a myslím si, že v dnešní době, kdy znečištění povrchových vod ve většině částech světa narůstá, je v nejvyšším zájmu každého, aby alespoň kvalita vod podzemních zůstala zachována.

## 9. Možné strategie vedoucí k omezení přísunu farmak do životního prostředí

Farmaka jsou dnes často detekována nejen v povrchových a podzemních vodách, ale také v půdě (Kümmerer, 2009). Navíc patří k biologicky aktivním látkám a mohou proto škodlivě působit na necílové organismy v ekosystémech (viz kapitola 7.5). Dále také neustále stoupá spotřeba léčiv (Glassmeyer a kol., 2009). Vzhledem k potenciálnímu riziku, které farmaka v životním prostředí znamenají, je tedy nutné, v nejlepším případě, zastavit další přísun těchto mikropolutantů. Na obrázku 6 můžeme vidět, že farmaka mohou do životního prostředí vstupovat několika cestami, a proto, logicky, existuje i několik možných přístupů jak tyto vstupy omezit.



Obr. 6: Mechanismy vstupů farmak do životního prostředí. Glassmeyer a kol. 2009

### 9.1 Technický přístup

V rámci této kategorie se nejvíce mluví především o úpravě ČOV, tak aby se zvýšila účinnost odstraňování farmak a omezil se tím tak jejich vstup do povrchových. Tato úprava by měla spočívat v přidání terciálního stupně čištění do ČOV speciálně navrženého právě k odstraňování těchto specifických mikropolutantů (Joss a kol., 2008; Kümmerer, 2009; Zhang a Geißen, 2010). Technologie, které byly v této souvislosti zkoumány, jsou ozonace

(Hollender a kol. 2009; Westerhoff a kol., 2005), sorpce na aktivní uhlí (Westerhoff a kol., 2005) a nanofiltrace (Yoon a kol., 2006).

Ozonace není novou technologií, a její použití pro její desinfekční účinky má dlouhou tradici, avšak přínos tohoto procesu pro odstranění mikropolutantů z odpadní vody je poměrně novou myšlenkou (Hollender a kol., 2009). Experimenty provedené Westerhoffem s kol. ukazují, stejně jako experimenty, které prováděla Hollenderová s kol., že většina farmak, jež jsou běžnými čistírenskými procesy nedotknuta, je ozonací odstraněna s velkou účinností (Hollender a kol., 2009; Westerhoff a kol., 2005). Karbamazepin byl zahrnut do výzkumu obou týmů. Zatímco v případě experimentu Hollenderové a kol. byl karbamazepin plně oxidován (Hollender a kol., 2009), Westerhoff a kol. uvádí pro karbamazepin odstranění z 99% (Westerhoff a kol., 2005). Ať už bereme v úvahu výsledky Hollenderové a kol. nebo Westerhoffa a kol. je účinnost odstranění karbamazepinu dosažitelná ozonací mnohem vyšší než účinnost dosažitelná v konvenční ČOV, proto by její zařazení do čistírenského procesu bylo přínosné. Ovšem ozonace má i jednu velkou nevýhodu. Produkty ozonace - nejen karbamazepinu, ale řady dalších látek procházejících čistírnou - totiž mohou být toxičtější, a tedy nebezpečnější, než původní látky (Hollender a kol., 2009; Joss a kol., 2008). Nicméně Hollenderová s kol. uvádí, že ačkoli se ozonací může zvýšit toxicita produktů, zároveň se zvyšuje i jejich biodegradabilita a zařazením biofiltru za ozonaci tedy dojde ke spolehlivému odstranění těchto produktů (Hollender a kol., 2009).

Dalším procesem, o kterém se v současnosti uvažuje, je sorpce na aktivní uhlí. Touto metodou lze z odpadních vod také odstranit i ty nejodolnější mikropolutanty, avšak s nižší průměrnou účinností než u ozonace (74% pro karbamazepin). Na druhou stranu zde ale nedochází k tvorbě toxických produktů (Westerhoff a kol., 2005).

Ačkoli nanofiltrace dosahuje srovnatelné účinnosti v porovnání s ozonací a sorpcí na aktivní uhlí (Yoon a kol., 2006), její užití je ze všech tří uvažovaných metod nejnepravděpodobnější, především kvůli produkci odpadního kalu, který musí být dále zpracováván. Navíc porovnáme-li i technickou a energetickou náročnost, je nanofiltrace procesem s nejvyššími nároky (Joss a kol., 2008).

V roce 2010 proběhl ve Švýcarsku pilotní projekt s názvem „MicroPoll Strategy“. Cílem tohoto projektu bylo otestovat ozonaci a sorpci na aktivní uhlí za plného provozu ČOV. Technická zařízení pro jednotlivé procesy bylo možno do stávající ČOV nainstalovat bez nutnosti větších úprav a ačkoliv účinnost obou technologií nebyla 100%, oba procesy se ukázaly jako účinné při odstraňování mikropolutantů i v reálném provozu ČOV (FOEN,

2012). Ozonace a sorpce na aktivní uhlí jsou tedy nepochybně „favority“, co se týče terciálního stupně čištění.

Dalším řešením, které by výrazně omezilo množství mikropolutantů přitékající do ČOV, a které lze považovat za technický přístup je oddělený sběr moči a stolice od ostatní splaškové odpadní vody (Zhang a Geißen, 2010). Oddělení moči a stolice by podle Wernerové s kol. mělo také další výhody, jako získání a znovuužití nutrienu a odstranění jednoho z významných zdrojů patogenů v odpadní vodě (Werner a kol., 2003). Ačkoli má užití této technologie velké opodstatnění, vyžadovalo by pravděpodobně rozsáhlou přestavbu kanalizační sítě a tedy vysoké počáteční investice (Zhang a Geißen, 2010), čímž je ztížena jeho aplikace v oblastech s již rozvinutými inženýrskými sítěmi. Navíc provozování systému s odděleným sběrem a moči čelí dalším technickým problémům, jako je například skladování či prodej získaných nutrientů (Berndtsson, 2006). Tato technologie je tedy zatím „v plenkách“, ale zůstává jako možnost budoucnosti.

## **9.2 Informovaná veřejnost**

Tento přístup znamená především zvyšování povědomí veřejnosti o významu farmak pro životní prostředí. Předpokládá se totiž, že informovaná veřejnost, nebude vyhazovat léky do košů a vylívat je do toalet, čímž se sníží příspěvky těchto mikropolutantů do už tak zatížených ČOV a zároveň se omezí přísun farmak do životního prostředí vlivem průsaků ze skládek komunálního odpadu (Glassmeyer a kol., 2009; Kümmerer a kol., 2009). Tuto domněnku podporuje i dotazníkový průzkum Kotchena a kol. V tomto průzkumu bylo zjištěno že většina lidí, která ví o možných následcích nesprávné likvidace pro životní prostředí, odnese nespotebovaná léčiva do lékáren, nebo na jiná místa určená k jejich sběru. Zatímco lidé, kteří tyto možné důsledky neznají, používají k odstranění nespotebovaných léčiv koš či toaletu (Kotchen a kol., 2009). Dle mého názoru by se tedy problematika mikropolutantů v životním prostředí měla více popularizovat a to nejen pomocí televize, rozhlasu, deníků nebo reklamních billboardů, ale také formou různých přednášek pro veřejnost. Myslím si, že od věci nejsou ani přednášky a semináře pro studenty, třeba na středních školách.

### 9.3 Ekofarmacie a ekologické značení (ecolabeling)

Hlavní myšlenkou tohoto přístupu je, že pacient by měl mít možnost si vybrat lék, pokud taková varianta léku existuje, jehož vlastnosti jsou „přátelštější“ k životnímu prostředí, což například znamená, že lék je lidským tělem vylučován v malé míře, není odolný ke klasickým čistírenským procesům, není persistentní v životním prostředí a nemá předpoklad kumulovat se (Zhang a Geißen, 2010). Ačkoli je tento přístup z hlediska principu trvale udržitelného rozvoje nejideálnější, protože se jedná o opatření „u zdroje“ (Kümmerer, 2009), je tento cíl spíše dlouhodobého charakteru, především z toho důvodu, že pro jeho úspěšné uskutečnění je potřeba účast farmaceutického průmyslu i široké veřejnosti (Kümmerer, 2009; Zhang a Geißen, 2010). Navíc se dá také předpokládat, že „zelené“ léky budou dražší (Zhang a Geißen, 2010) a proto je bude potřeba dotovat, aby se mohly kompetičně vyrovnat lékům běžným, a pravděpodobně tedy bude nutná také účast jednotlivých států.

Ekologické značení do jisté míry souvisí s principem informovanosti. Předpokládá se totiž, že když pacient bude vědět, co určitý lék znamená pro životní prostředí, raději si sám vybere ekologičtější variantu se stejnými účinky. Státem, který jde v tomto průlomovém přístupu příkladem je Švédsko. V roce 2005 tam začal fungovat klasifikační systém, který farmaka rozděluje do několik skupin podle nebezpečnosti pro životní prostředí. Klasifikace je založena na datech dodaných výrobcí léků, která jsou následně ještě posuzována nezávislou environmentální organizací. Veškeré informace o klasifikaci, tedy rozdělení do skupin i data dodaná od výrobců jsou veřejně dostupná na internetu. Ačkoli zavádění klasifikačního systému provází překážky – nejčastějším problémem jsou chybějící data od výrobců, jelikož ti nejsou povinni je dodat, protože účast v klasifikačním systému je dobrovolná – dosud se podařilo klasifikovat přes 300 různých farmaceutických výrobků. Cílem Švédska je postupně klasifikovat veškeré farmaceutické výrobky prodejně na území tohoto státu (Wennmalm a Gunnarsson, 2009). Z mého pohledu je tato švédská iniciativa krokem vpřed tím správným směrem a předznamenává to, co časem bude (doufejme) běžné i v ostatních státech nejen Evropské Unie.



## 10. Závěr

Antiepileptikum karbamazepin je léčivo s fyzikálně-chemickými vlastnostmi, které ho v ČOV dělají téměř nedegradovatelným. Navíc je to léčivo, jež musí být užíváno kontinuálně. Metabolity tohoto léčiva nejsou rovněž eliminovány v ČOV, a tak jsou spolu s původní látkou neustále uvolňovány do povrchových vod.

Karbamazepin je detekován v povrchových vodách po celém světě a jelikož jsou všechna farmaka i jejich rezidua biologicky aktivní látky, je jejich přítomnost v životním prostředí potenciální hrozbou pro organismy, které tam žijí. Léčiva se v životním prostředí vyskytují v koncentracích řádově  $\text{ng.l}^{-1}$  až  $\mu\text{g.l}^{-1}$ , tudíž jejich akutní toxicita je téměř vyloučena, ale mohou působit chronicky. V dnešní době však stále ještě neexistují spolehlivé metody pro hodnocení chronických účinků farmak, a tedy i karbamazepinu. Další „velkou neznámou“ jsou specifické biologické účinky karbamazepinu, vliv metabolitů tohoto léčiva na ekosystémy a možné synergické působení spolu s jinými léčivy. Všechny tyto oblasti tedy vyžadují další výzkum.

Karbamazepin je díky jeho fyzikálně-chemickým vlastnostem odolný také k degradačním procesům probíhajícím v povrchových vodách a v půdě, a proto se dostává i do podzemních vod.

Podle všech předpokladů bude spotřeba farmak a tedy i zatížení životního prostředí těmito mikropolutanty narůstat. Na rozdíl od jiných polutantů však nelze užívání léčiv jednoduše zakázat, a proto je důležité vyvíjet technologie a principy, které povedou ke sníženému (nejlépe žádnému) přísunu nejen karbamazepinu, ale i dalších mikropolutantů do životního prostředí.

Vzhledem k tomu, že farmaka mohou do životního prostředí vstupovat více cestami, existuje i více přístupů, jak lze přísun farmak omezit. Výroba a užívání „zelených léčiv“ je nejlepším řešením, avšak pravděpodobně potrvá nejdéle, než se tento přístup ve společnosti uchytlí. A proto, abychom si mezitím životní prostředí nezničili, je jediným řešením použití kvalitních technologií při čištění odpadní vody a osvěta veřejnosti, protože pouze informovaná veřejnost snáze změní dosavadní zvyklosti, přijme nové názory a vydá se tím správným směrem.

## 11. Citovaná literatura

- Andreozzi, R., Marotta, R., Pinto, G., Pollio, A., 2002, Carbamazepine in water: Persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity, *Water Research* 36, 2869-2877
- Andreozzi, R., Marotta, R., Paxéus, N., 2003, Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment, *Chemosphere* 50, 1319-1330
- Arye, G., Dror, I., Berkowitz, B., 2011, Fate and transport of carbamazepine in soil aquifer treatment (SAT) infiltration basin soils, *Chemosphere* 82, 244-252
- Bartelt-Hunt, S.L., Snow, D.D., Damon, T., Shockley, J., Hoagland, K., 2009, The occurrence of illicit and therapeutic pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters in Nebraska, *Environmental Pollution* 157, 786-791
- Behera, S.H., Kim, H.W., Oh, J.-E., Park H.-S., 2011, Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea, *Science of the Total Environment* 409, 4351-4360
- Bendz, D., Paxéus N.A., Ginn, T.R., Loge, F.J., 2005, Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Høje River in Sweden, *Journal of Hazardous Materials* 122, 195-204
- Benotti, M.J., Brownawell, B.J., 2007, Distributions of pharmaceuticals in an urban estuary during both dry- and wet-weather conditions, *Environmental Science & Technology* 41, 5795-5802
- Benotti, M.J., Brownawell, B.J., 2009, Microbial degradation of pharmaceuticals in estuarine and coastal seawater, *Environmental Pollution* 157, 994-1002
- Berntsson, J.C., 2006, Experiences from the implementation of a urine separation system: goals, planning, reality, *Building and Environment* 41, 427-437
- Bernus, I., Dickinson, R.G., Hooper, W.D., Eadie, M.J., 1996, Dose – dependent metabolism of carbamazepine in humans, *Epilepsy Research* 24, 163-172
- Bialer, M., 2012, Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs), *Advanced Drug Delivery Reviews* (2012), doi:10.1016/j.addr.2011.11.006 (v tisku)
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., 2008, Comparison of predicted and measured concentrations of selected pharmaceuticals, fragrances and hormones in Spanish sewage, *Chemosphere* 72, 1118-1123
- Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamari, D., Zuccato, E., 2006, Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy, *Environmental Science & Technology* 40, 357-363
- Clara, M., Strenn, B., Kreuzinger, N., 2004, Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: Investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration, *Water Research* 38, 947-954
- Clara, M., Kreuzinger, N., Strenn, B., Gans, O., Kroiss, H., 2005, The solids retention time – a suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micropollutants, *Water Research* 39, 97-106

- Cohen, J.C., Gyansa-Lutterodt, M., Torpey, K., Esmail, L.C., Kurokawa, G., 2005, TRIPS, the Doha Declaration and increasing access to medicines: policy option for Ghana, *Global Health* 1(17), dostupné online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1334179/> (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Cunningham, V.L., Perino, C., D'Aco, V.J., Hartmann, A., Bechter, R., 2010, Human health assessment of carbamazepine in surface waters of North America and Europe, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 56, 343-351
- ČSÚ, stav obyvatelstva v letech 2007-2010, dostupné online: [http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/BF00208D1D/\\$File/40271100.pdf](http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/BF00208D1D/$File/40271100.pdf) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- ČSÚ, stav obyvatelstva v roce 2011, dostupné online: [http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/BF00292F37/\\$File/400111q414.pdf](http://www.czso.cz/csu/2011edicniplan.nsf/t/BF00292F37/$File/400111q414.pdf) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Daughton, C.G., Ternes, T.,A., 1999, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?, *Environmental Health Perspectives* 107, Suppl. 6, 907-938
- EU 2012, dostupné online z: [http://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/info/intro\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/info/intro_en.htm) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Fenet, H., Mathieu, O., Mahjoub, O., Li, Z., Hillarie-Buys, D., Casellas, C., Gomez, E., 2012, Carbamazepine, carbamazepine epoxide and dihydroxycarbamazepine sorption to soil and occurrence in a wastewater reuse site in Tunisia, *Chemosphere* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.02.050> (v tisku) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D., 2006, Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aquatic Toxicology* 76, 122-159
- Ferrari, B., Paxéus, N., Giudice, L., Pollio, A., Garric, J., 2003, Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewater: Study of carbamazepine, clofibric acid and diclofenac, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55, 359-370
- FOEN (Federal Office for the Environment), 2012, dostupné online: <http://www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01661/index.html?lang=en> (pdf soubor) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Focazio, M.J., Kolpin, D.W., Barnes, K.K., Furlong E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Thurman, M.E., 2008, A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States – II) Untreated drinking water sources, *Science of the Total Environment* 402, 201-216
- Fuksa, J.K., Svoboda, J., Svobodová, A., 2010, Bolí vás něco? Kolik léčiv od nás přiteče do ČOV?, *Vodní hospodářství* 60(1), 16-19
- Fuksa, J.K., 2012, Farmaka ve vodách: Znečištění, na které nejsme připraveni, *Vodohospodářské technicko-ekonomické informace* 54, 10-12

- Glassmeyer, S.T., Furlong E.T., Kolpin, D.W., Cahill J.D., Zaugg, S.D., Werner, S.L., Meyer, M.T., Kryak, D.D., 2005, Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination, *Environmental Science & Technology* 39, 5157-5169
- Glassmeyer, S.T., Hinchey, E.K., Boehme, S.E., Daughton, C.G., Ruhoy, I.S., Conerly, O., Daniels, R.L., Lauer, L., McCarthy, M., Nettesheim, T.G., Sykes, K., hompson, V.G., 2009, Disposal practices for unwanted residential medications in the United States, *Environment International* 35, 566-572
- Heberer, T., Feldmann, D., 2005, Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents – modeling versus measurements, *Journal of Hazardous Materials* 122, 211-218
- Hollender, J., Zimmermann, S.G., Koepke, S., Krauss, M., McArdell, C.S., Ort, C., Singer, H., von Gunten, U., Siegrist, H., 2009, Elimination of organic micropollutants in a municipal wastewater treatment plant upgraded with a full-scale post-ozonation treatment followed by sand filtration, *Environmental Science & Technology* 43(20), 7862-7869
- Houeto, P., Carton, A., Guerbet, M., Mauclaire, A.-C., Gatinol, C., Lechat, P., Masset, D., 2012, Assessment of the health risks related to the presence of drug residues in water for human consumption: Application to carbamazepine, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 62, 41-48
- Inchem, 1999, dostupné online: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm> (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Jjemba, P.K., 2006, Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 63, 113-130
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N., 2002, Aquatic environmental assessment of the top 25 english prescription pharmaceuticals, *Water Research* 36, 5013-5022
- Jos, A., Repetto, G., Rios, J.C., Hazen, M.J., Molero, M.L., del Peso, A., Salguero, M., Fernández-Freire, P., Pérez-Martín, J.M., Cameán, A., 2003, Ecotoxicological evaluation of carbamazepine using six different model systems with eighteen endpoints, *Toxicology in Vitro* 17, 525-532
- Joss, A., Keller, E., Alder, A.C., Göbel, A., McArdell, C.S., Ternes, T., Siegrist, H., 2005, Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment, *Water Research* 39, 3139-3152
- Joss, A., Zabczynski, S., Göbel, A., Hoffmann, B., Löffler, D., McArdell, C.S., Ternes, T.A., Thomsen, A., Siegrist, H., 2006, Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme, *Water Research* 40, 1686-1696
- Joss, A., Siegrist, H., Ternes, T.A., 2008, Are we about to upgrade wastewater treatment for removing organic micropollutants?, *Water Science & Technology* 57(2), 251-255
- Kasim, N.A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernäs, H., Hussain, A.S., Jungunger, H.E., Stavchansky, S.A., Midha, K.K., Shah, V.P., Amidon, G.L., 2004, Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification, *Molecular Pharmaceutics* 1(1), 85-96

- Khan, S.J., Ongerth, J.E., 2004, Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations, *Chemosphere* 54, 355-367
- Kim, S.D., Cho, J., Kim, I.S., Vanderford, B.J., Snyder, S.A., 2007, Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking and waste waters, *Water Research* 41, 1013-1021
- Kotchen, M., Kallaos, J., Wheeler, K., Wong, C., Zahlner, M., Pharmaceuticals in wastewater: Behavior, preferences and willingness to pay for disposal program, *Journal of Environmental Management* 90, 1476-1482
- Kümmerer, K., 2009, The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges, *Journal of Environmental Management* 90, 2354-2366
- Lam, M.W., Mabury, S.A., 2004, Photodegradation of the pharmaceuticals atorvastatin, carbamazepine, levofloxacin, and sulfamethoxazole in natural waters, *Aquatic Sciences* 67, 177-188
- Lim M.-H., Snyder, S.A., Sedlak, D.L., 2008, Use of biodegradable dissolved organic carbon (BDOC) to assess the potential transformation of wastewater-derived contaminants in surface waters, *Water Research* 42, 2943-2952
- Loos, R., Gawlik, B.M., Locoro, G., Rimaviciute, E., Contini, S., Bidoglio, G., 2009, EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters, *Environmental Pollution* 157, 561-568
- Löffler, D., Römbke, J., Meller, M., Ternes, T.A., 2005, Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems, *Environmental Science & Technology* 39, 5209-5218
- Madureira, T.V., Barreiro, J.C., Rocha, M.J., Rocha, E., Cass, Q.B., Tiritan, M.E., 2010, Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal), *Science of the Total Environment* 408, 5513-5520
- Malarvizhi, A., Kavitha, C., Saravanan, M., Ramesh, M., 2012, Carbamazepine (CBZ) induced enzymatic stress in gill, liver and muscle of common carp, *Cyprinus carpio*, *Journal of King Saud University – Science* 24, 179-186
- Medscape, 2012a, dostupné online: <http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview#aw2aab6b3> (naposlady navštíveno 29.5.2012)
- Medscape, 2012b, dostupné online: <http://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview#aw2aab6b4> (naposlady navštíveno 29.5.2012)
- Metcalf a kol., 2003 Metcalfe, C.D., Koenig, B.G., Bennie, D.T., Servos, M., Ternes, T.A., Hirsch, R., 2003a. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian sewage treatment plants. *Environ. Toxicol. Chem.* 22 (12), 2872–2880.
- Metcalf, C.D., Miao, X.S., Koenig, B.G., Struger, J., 2003b. Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada. *Environ. Toxicol. Chem.* 22 (12), 2881–2889.

- Miao, X.-S., Metcalfe, C.D., 2003, Determination of carbamazepine and its metabolites in aqueous samples using liquid chromatography – electrospray tandem mass spectrometry, *Analytical Chemistry* 75(15), 3731-3738
- Miao, X.-S., Yang, J.-J., Metcalfe, C.D., 2005, Carbamazepine and its metabolites in wastewater and in biosolids in a municipal wastewater treatment plant, *Environmental Science & Technology* 39(19), 7469-7475
- Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., 2009, Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water, *Environment International* 35, 803-814
- Nakada, N., Komori, K., Suzuki, Y., Konishi, C., Houwa, I., Tanaka, H., 2007, Occurrence of 70 pharmaceutical and personal care products in Tone River basin in Japan, *Water Science & Technology* 56(12), 133-140
- Osenbrück, K., Gläser, H.-R., Knöller, K., Weise, S.M., Möder, M., Wennrich, R., Schirmer, M., Reinstorf, F., Busch, W., Strauch, G., 2007, Sources and transport of selected organic micropollutants in urban groundwater underlying the city of Halle (Saale), Germany, *Water Research* 41, 3259-3270
- Pečenka M., 2011, VŠCHT, prezentace k přednáškám z předmětu Biologické čištění odpadních vod, dostupné online:  
<http://web.vscht.cz/pecenkam/Biologick%C3%A9%20%C4%8Di%C5%A1t%C4%9Bn%C3%AD%20OV/Uspo%C5%99%C3%A1d%C3%A1n%C3%AD%20technologick%C3%A9%20linky%20%C4%8C%20OV.pdf> (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- POSEIDON, 2006, Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse, dostupné online:  
<http://poseidon.bafg.de/servlet/is/2888/Final-Report-POSEIDON-May2006.pdf?command=downloadContent&filename=Final-Report-POSEIDON-May2006.pdf> (strany 11-22) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- PRB (Population Reference Bureau), 2007, World population data sheet (2007), dostupné online:  
[http://www.prb.org/pdf07/07wpds\\_eng.pdf](http://www.prb.org/pdf07/07wpds_eng.pdf) (strany 7-10) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Radjenović, J., Petrović, M., Barcelo, D., 2007, Advanced mass spectrometric methods applied to the study of fate and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment, *Trends in Analytical Chemistry* 26(11), 1132-1144
- Ramaswamy, B.R., Shanmugam, G., Velu, G., Rengarajan, B., Larsson, D.G.J., 2011, GC-MS analysis and ecotoxicological risk assessment of triclosan, carbamazepine and parabens in Indian rivers, *Journal of Hazardous materials* 186, 1586-1593
- RxList, 2011, dostupné online: <http://www.rxlist.com/tegretol-drug.htm> (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Scheytt, T., Mersmann, P., Lindstädt, R., Heberer, T., 2005, Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments, *Chemosphere* 60, 245-253
- SÚKL 2009a, NHZB-Karbamazepin, dostupné online: <http://www.sukl.cz/leciva/nhz-karbamazepin?highlightWords=NHZ+Karbamazepin> (naposledy navštíveno 29.5.2012)

- SÚKL, 2007, Spotřeba léčiv pro rok 2007, podle cesty podání, dostupné online: <http://www.sukl.cz/spotreby-podle-levive-latky-a-cesty-podani-za-rok-2007> (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- SÚKL, 2008, Spotřeba léčiv pro rok 2008 podle cesty podání, data pro první čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/1-ctvrtleti-roku-2008> (soubor MS-Excel), data pro druhé čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/2-ctvrtleti-2008-4> (soubor MS-Excel), data pro třetí čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/3-ctvrtleti-2008> (soubor MS-Excel) a data pro čtvrté čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/4-ctvrtleti-a-za-cely-rok-2008> (soubor MS- Excel) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- SÚKL, 2009b, Spotřeba léčiv pro rok 2009 podle cesty podání, data pro první čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/1-ctvrtleti-roku-2009> (soubor MS-Excel), data pro druhé čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/2-ctvrtleti-roku-2009> (soubor MS-Excel), data pro třetí čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/3-ctvrtleti-roku-2009> (soubor MS-Excel) a data pro čtvrté čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/4-ctvrtleti-a-za-cely-rok-2009> (soubor MS- Excel) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- SÚKL, 2010, Spotřeba léčiv pro rok 2010 podle cesty podání, data pro první čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/spotreba-leviv-hlaseni-distributoru> (soubor MS-Excel), data pro druhé čtvrtletí dostupná online z: <http://www.sukl.cz/spotreba-leviv-hlaseni-distributoru-1> (soubor MS-Excel), data pro třetí čtvrtletí dostupná online z: <http://www.sukl.cz/informace-o-distribuci-leviv-lekarnam-jinym-zdravotnickym> (soubor MS-Excel) a data pro čtvrté čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/informace-o-distribuci-leviv-lekarnam-jinym-zdravotnickym-2> (soubor MS- Excel) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- SÚKL, 2011, Spotřeba léčiv pro rok 2011 podle cesty podání, data pro první čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/informace-o-distribuci-leviv-lekarnam-jinym-zdravotnickym-1> (soubor MS-Excel), data pro druhé čtvrtletí dostupná online z: <http://www.sukl.cz/informace-o-distribuci-leviv-lekarnam-jinym-zdravotnickym-3> (soubor MS-Excel), data pro třetí čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/informace-o-distribuci-leviv-lekarnam-jinym-zdravotnickym-4> (soubor MS-Excel) a data pro čtvrté čtvrtletí dostupná online: <http://www.sukl.cz/informace-o-distribuci-leviv-lekarnam-jinym-zdravotnickym-5> (soubor MS- Excel) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Ternes, T.A., Hermann, N., Bonerz, M., Knacker, T., Siegrist, H., Joss, A., 2004, A rapid method to measure the solid–water distribution coefficient ( $K_d$ ) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. *Water Res.* 38, 4075–4084
- Tolls, J., 2001, Sorption of veterinary pharmaceuticals in oils: A review, *Environmental Science & Technology* 35(17), 3397-3406
- Urase, T., Kikuta, T., 2005, Separate estimation of adsorption and degradation of pharmaceutical substances and estrogens in the activated sludge process, *Water Research* 39, 1289-1300
- US EPA, 2010, dostupné online: <http://www.epa.gov/ppcp/faq.html#Whatdoes> (naposledy navštíveno 29.5.2012)

- US FDA, 1998, Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, CMC 6, revision 1. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, dostupné online: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070561.pdf> (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- US FDA, 2000, dostupné online: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3616b1a.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3616b1a.pdf) (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Váňa, M., Wanner, F., Matoušková, L., Fuksa J.K., 2010, Možnosti odstraňování vybraných specifických polutantů v ČOV, Vodohospodářské technicko-ekonomické informace 2(52), 1-3
- Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L., 2007, Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland, Water Research 41, 1001-1012
- Werner, C., Fall, P.A., Schlick, J., Mang, H.-P., 2003, Reasons for and principles of ecological sanitation, v: 2nd International Symposium on Ecological Sanitation, dostupné online: <http://www2.gtz.de/Dokumente/oe44/ecosan/en-ecosan-reasons-and-principles-2004.pdf> (naposledy navštíveno 29.5.2012)
- Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., Wert, E., 2005, Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes, Environmental Science & Technology, 39, 6649-6663
- Yoon, Y., Westerhoff, P., Snyder, S.A., Wert, E.C., 2006, Nanofiltration and ultrafiltration of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products, Journal of Membrane Science 270, 88-100
- Yu, L., Fink, G., Wintgens, T., Melin, T., Ternes, T.A., 2009, Sorption behavior of potential organic wastewater indicators with soils, Water Research 43, 951-960
- Zhang, Y., Geißen, S.-U., Gal, C., 2008, Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies, Chemosphere 73, 1151-1161
- Zhang, Y., Geißen, S.-U., 2010, Prediction of carbamazepine in sewage treatment plant effluents and its implications for control strategies of pharmaceutical aquatic contamination, Chemosphere 80, 1345-1352
- Zuccato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., Reitano, G., Bagnati, R., Chiabrando, C., Pomati, F., Rossetti, C., Calamari, D., 2006, Pharmaceuticals in the Environment in Italy: Causes, Occurrence, Effects and Control, Environmental Science & Pollution Research 13(1), 15-21