

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ BOTANIKY A EKOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

VÝSKYT FARMAK V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ II.

THE OCCURRENCE OF PHARMACEUTICALS IN THE
ENVIRONMENT II.

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

Vedoucí katedry: doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D

Hradec Králové, květen 2017

Tereza Olivová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, květen 2017

.....

Tereza Olivová

Obsah

Seznam zkratk	5
1 Úvod	6
2 Cíl práce	7
3 Přítomnost léčiv v životním prostředí.....	8
3.1 Zdroje znečištění.....	8
3.2 Koncentrace léčiv v prostředí	11
3.2.1 Přítomnost léčiv v blízkosti ČOV	11
3.3 Léčivo v půdě.....	12
3.4 Léčivo ve vodě.....	13
3.4.1 Čištění odpadních vod	14
4 Stanovení léčiv v životním prostředí	22
4.1 Instrumentální metody	22
4.1.1 Odběr vzorků a jejich úprava.....	22
4.1.2 Vlastní stanovení.....	23
4.2 Hodnocení environmentálního rizika (ERA).....	24
4.2.1 Fáze I	25
4.2.2 Fáze II	26
4.2.3 Pohled FDA	27
4.2.4 Veterinária	27
4.2.5 Jiné možnosti hodnocení.....	28
5 Účinky na necílové organismy.....	29

5.1 Účinky na rostliny.....	31
5.2 Účinky na bezobratlé	32
5.3 Účinky na ryby.....	34
5.4 Účinky na jiné živočichy	37
5.5 Omezení rizik.....	38
6 Léčiva	40
6.1 Výběr léčiv.....	40
6.2 ATC klasifikace	41
6.3 Mechanizmy účinku a metabolismus vybraných léčiv	42
6.3.1 Anatomická skupina: A – Trávicí trakt a metabolismus.....	42
6.3.2 Anatomická skupina: B – Krev a krevtovorné orgány	44
6.3.3 Anatomická skupina: C – Kardiovaskulární systém.....	44
6.3.4 Anatomická skupina: G – Urogenitální trakt a pohlavní hormony.....	48
6.3.5 Anatomická skupina: H – Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů	49
6.3.6 Anatomická skupina: J – Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	50
6.3.7 Anatomická skupina: M – Muskuloskeletární systém.....	52
6.3.8 Anatomická skupina: N – Nervový systém	54
6.3.9 Anatomická skupina: R – Respirační systém	56
7 Závěr	58
8 Seznam literatury	60
Abstrakt	79
Abstract	80
Přílohy	81

Seznam zkratek

A	Celková spotřeba za rok	GIT	Gastrointestinální trakt
ACE	Angiotenzin konvertující enzym	HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-koenzym A
AF	Assessment factor	HPLC	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie
AISLP	Automatizovaný informační systém léčivých přípravků	ISO	Mezinárodní organizace pro standardizaci
API	Aktivní farmaceutická substance	Koc	Adsorpční koeficient
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická (klasifikace léčiv)	Kow	Rozdělovací koeficient oktanol-voda
ATP-áza	Adenosin trifosfatáza	LC	Kapalinová chromatografie
cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát	LOEC	Nejnižší koncentrace s pozorovaným účinkem
CNS	Centrální nervový systém	MS	Hmotnostní spektrometrie
COX 1	Cyklooxygenáza 1	NOEC	Koncentrace bez pozorovaného účinku
COX 2	Cyklooxygenáza 2	NSAID	Nesteroidní antiflogistika
ČOV	Čistírna odpadních vod	OECD	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj
D (DILUTION)	Faktor zředění	P	Počet obyvatel
DDD	Definovaná denní dávka	PEC	Předpokládaná koncentrace v prostředí
DDD/t.o./d	Definovaná denní dávka na 1000 obyvatel a den	PNEC	Koncentrace, při které nedochází k nepříznivým účinkům
DOSE _{ai}	Maximální denní dávka	PPAR	Peroxisom proliferator-activated receptor
EC ₅₀	Efektivní koncentrace, která vyvolá odpověď u 50 % testovaných organismů	QSAR	Kvantitativní vztahy mezi strukturou a reaktivitou
EEC	Očekávaná koncentrace v prostředí	R	Míra eliminace
EMA	Evropská léková agentura	RQ	Rizikový kvocient
ERA	Hodnocení environmentálního rizika	SPE	Extrakce na pevné fázi
f	Bezpečnostní faktor	SSRI	Selective Serotonine Reuptake Inhibitor
F _{pen}	Faktor pronikání daného produktu na trh	SVP	Správná výrobní praxe
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv	SZÚ	Státní zdravotní ústav
GC	Plynová chromatografie	W (WASTE _{inhab})	Množství odpadní vody vyprodukované jedním člověkem za den

1 Úvod

Pojem léčiva zahrnuje léčivé látky a léčivé přípravky, jak definuje Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů. Jde o látky, které po podání či užití u lidí nebo zvířat ovlivňují fyziologické pochody různými mechanismy – farmakologickými, metabolickými či imunologickými. Také je lze využít k určení diagnózy nebo prevenci. (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech)

Cest podání léčivých přípravků je v rámci humánní i veterinární medicíny několik: k systémovému účinku lze využít např. parenterální či rektální lékové formy, ale i intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární, lokálně lze působit přes kůži, sliznice i přímo v GIT. Pro člověka se dává přednost perorální aplikaci. Chceme-li působit jinde než v místě podání, musí dojít po aplikaci léčiva k jeho vstřebání a přechodu do krevního řečiště, aby mohla být účinná látka dopravena na místo zamýšleného účinku. V případě léčiv působících místně je totiž vstřebání do systémové cirkulace nežádoucím jevem. (Lincová, Farghali, 2007)

Po fázi distribuce nastává proces metabolizace, kdy se léčivo odbourává na neúčinnou formu, někdy může ale dojít i k aktivaci účinné látky (zejména u proléčiv), a některé struktury se nemetabolizují a odchází z těla v nezměněné formě. Hlavními exkretními cestami jsou ledviny, žluč a plíce, v menší míře přechází léčiva jejich metabolity do slin, potu nebo mateřského mléka. (Lincová, Farghali, 2007) A právě z moči a stolice se farmaka dostávají dále do životního prostředí; v menší míře také z výroby a odpadů. (Taylor, Senac, 2014)

Přestože jsou vyvíjeny stále nové a účinnější způsoby odstraňování xenobiotik z odpadních vod, povaha a množství těchto látek nedovoluje, aby byly zcela eliminovány. Navíc spotřeba léčiv stále roste, ať už z důvodu vývoje nových léčiv, lepší dostupnosti farmak nebo nárůstu obyvatel, kteří medikaci potřebují. Rezidua těchto látek ve vodě či půdě pak mohou negativně ovlivňovat jednotlivé ekosystémy, obzvláště po dlouhodobé expozici. (Jelic et al., 2011)

Ne všechny zbytky léčiv ohrožují životní prostředí stejně. Existují proto hodnocení, která srovnávají jednotlivá rizika pro necílové organismy. Vypracování analýzy environmentálního rizika je pro nově registrovaná léčiva povinné. (EMA, 2006)

2 Cíl práce

Cílem této práce je shrnout dosavadní informace o léčivech v životním prostředí. Vytvořit přehled způsobů kontaminace prostředí, reálných koncentrací zbytků léčiv a zároveň možnosti přirozené eliminace farmak. Ukázat princip čistíren odpadních vod (ČOV) a některé nové možnosti odstraňování léčiv z odpadních vod. Dále také sumarizovat metody používané ke stanovování léčiv v životním prostředí a hodnocení rizik pro prostředí. V této práci jsou rovněž popsány účinky na necílové organismy, zejména vodní, které bývají nejvíce ohroženy. V závěru jsou uvedena vybraná léčiva, jejich rozdělení dle ATC klasifikace a cesty jejich eliminace z lidského organismu.

3 Přítomnost léčiv v životním prostředí

3.1 Zdroje znečištění

Farmaka se do prostředí dostávají různými cestami. Někdy je snadné nalézt původ znečištění a vypočítat možnou míru ohrožení (např. v případě ČOV, těžby či průmyslu), jindy pochází polutanty z větší plochy, a v porovnání s předchozími zdroji méně zatěžují životní prostředí, protože se sami ve vodě a půdě zředí. (Lapworth et al., 2012). Na Obrázku 2 je vidět přehled více i méně významných zdrojů kontaminace, včetně několika cest odbourávání.

Hlavním zdrojem znečištění prakticky jakýmkoliv chemikáliemi jsou skládky odpadu. (Eggen et al., 2012) Kromě organického a anorganického materiálu se na těchto místech mohou hromadit i látky obsahující těžké kovy, chlorované sloučeniny a anorganické soli. Působením dešťů se pak vytváří výluh, který dále proniká zeminou a ohrožuje podzemní vody, nebo se může smýt a dále může navíc působit i na zeminy a povrchové vody. (Li et al., 2009)

Dalším z důležitých původců kontaminace jsou samotné odpadní vody. (Batt et al., 2008) Do odpadních vod se látky dostávají z několika míst: domácnosti, průmysl, ze zemědělství i z nemocnic. (Li, 2014)

Léčiva a jejich metabolity se obvykle do odpadních vod dostávají prostřednictvím moči, dále pak nevhodnou likvidací nepoužívaných či prošlých léčivých přípravků. (Kotyza et al, 2009) Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, považuje léčiva za nebezpečný odpad a dává lékárnám za povinnost přebírat od pacientů nepoužitelná léčiva. Lékárný pak mají smluvně dojednanou likvidaci takového odpadu. Finančně je do tohoto procesu zainteresovaný rovněž kraj, neboť platí výdaje za likvidaci, například v roce 2013 čítaly náklady v celé České republice bez mála 7,8 milionu korun. (SÚKL, nedatováno) Nicméně podle průzkumu v České Republice za rok 2014 takto odevzdává nepoužívané či prošlé léčivé přípravky pouze 52 % domácností/62 % občanů; zbytek je nosí k lékaři (13 % domácností/11 % občanů), 24 % domácností/ 19 % občanů je vyhazuje do komunálního odpadu nebo do WC, zbytek je skladuje doma. (STEM/MARK, 2014)



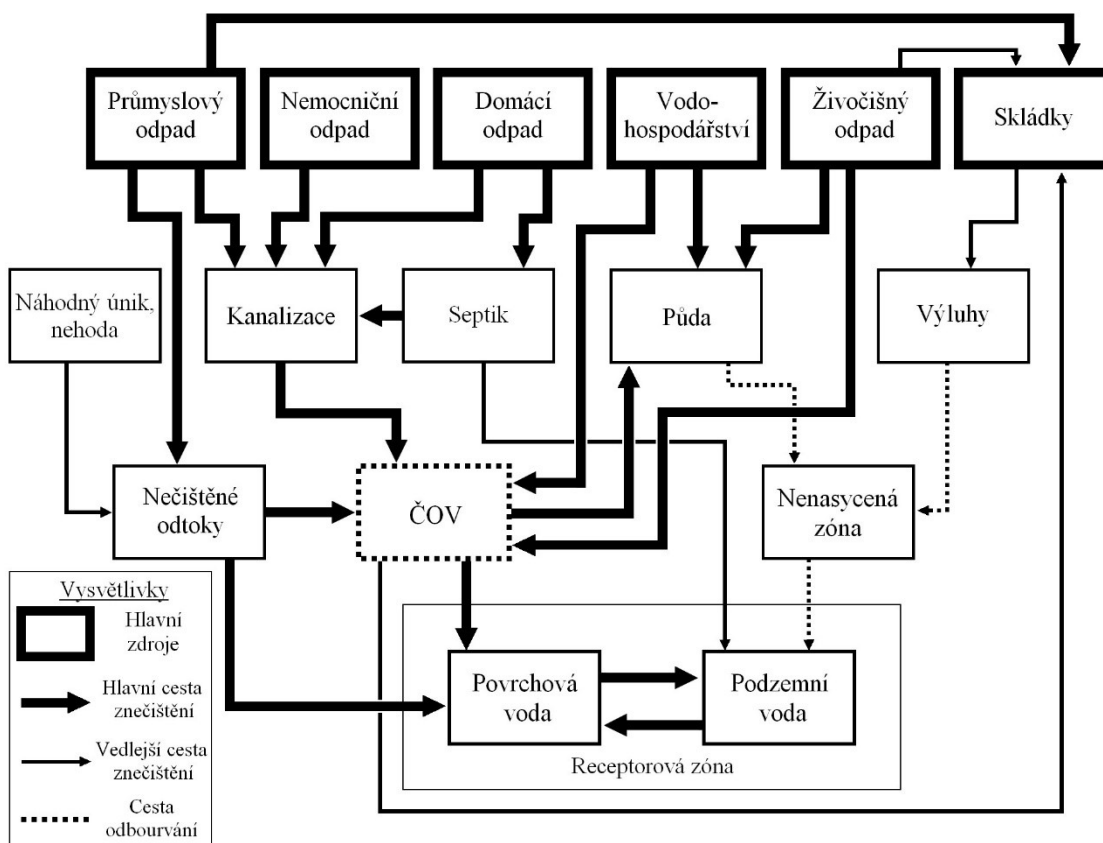
© **Obrázek 1: Procentuální zastoupení různých možností likvidace léků, které využívají domácnosti (n=1044) a občané (n=1500; obě skupiny si mohly vybrat více odpovědí) (STEM/MARK, 2014)**

Správná výrobní praxe (SVP) vycházející ze Směrnice 2003/94/ES, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky, a Směrnice 91/412/EHS, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi veterinárních léčivých přípravků, ukládá, že se s odpady a zbytky vznikajícími během výroby léčivých přípravků, musí zacházet tak, aby neohrožovaly okolí. Tím je v zásadě ošetřeno, aby se API (aktivní farmaceutická substance) nedostávala z farmaceutických továren do odpadních vod alespoň v rámci zemí Evropské unie. (European Commission, 2014) V jiných částech světa byla ovšem v souvislosti s farmaceutickým průmyslem zjištěna koncentrace léčiv v ČOV i v řádu několika mg/l (např. ciprofloxacin v množství 31 mg/l). (Larsson et al., 2007)

Při porovnávání koncentrací léčiv v odpadních vodách pocházejících z domácností a nemocnic vyšlo najevo, že větší množství farmak (řádově v ng/l až µg/l) odchází z nemocničních zařízení. (Klančar et al. 2016) Nicméně velmi záleží i na konkrétní sloučenině. Zatímco příspěvek paracetamolu je 12 %, pro propranolol to je 11,5 %, pro atenolol a atorvastatin je to už pouze 2 % a např. pro karbamazepin či metoprolol jde dokonce o hodnotu menší než 2 %. (Langford, Thomas, 2009) Vypouštění tekutých odpadů z nemocnic v rámci České republiky částečně řeší Česká technická norma ČNS 75 6406 (Odvádění a čištění odpadních vod ze zdravotnických zařízení), která ukládá, jak se má správně eliminovat nebezpečí z odpadu obsahujícího radioaktivní

a/nebo infekční materiál. Pokud obsahují léčiva nespádající do těchto kategorií, mohou být klasicky, bez předchozího čištění vypuštěny do kanalizace. (Zimová et al., 2011)

I veterinární léčiva, užívaná k léčbě nebo prevenci bakteriálních či parazitárních onemocnění ale i jako růstové stimulanty, se dostávají do životního prostředí. (Rico et al., 2013) Mohou se stejně jako humánní vyskytovat jak ve formě parentní látky, tak i jako metabolity. (Peters et al. 2009) Do prostředí se látky ze živočišné výroby dostávají buď hnojením zemědělských ploch mrvou, nebo skladováním kalů. (Tong et al., 2009) Jinak dochází k úniku léčiv z rybích chovů – farmaka jsou podávána ve formě medikovaných krmiv ve vodním roztoku. Látky se tedy do vody dostávají jak z moči a exkrementů, tak i z nespoteřované potravy. (Kołodziejska et al., 2013) Ke kontaminaci může docházet rovněž zemědělským využitím čistírenských kalů, které v sobě nedokonalým odstraněním stále obsahují zbytky léčiv. (Clarke, Smith, 2011) Dalším zdrojem je i styk podzemní a povrchové vody. Jde o nepřímý způsob, kdy dochází k protékání vody z povrchu (častější než pouhou difuzí). (Lapworth et al. 2012)



© Obrázek 2: Schématické znázornění zdrojů a cest znečištění v životním prostředí. (Santos et al., 2010; Lapworth et al., 2012; Li, 2014 – upraveno)

3.2 Koncentrace léčiv v prostředí

Množství farmak v životním prostředí se liší v závislosti na ročním období. Papageorgiou et al. (2016) například zjistili, že nejvyšší koncentrace kyseliny salicylové, paracetamolu a nimesulidu na řeckých tocích byly zjištěny během léta a podzimu (konkrétně 8115 ng/l pro kyselinu salicylovou, 1996 ng/l pro paracetamol a 899 ng/l pro nimesulid) a k mírnému zředění došlo během zimy (4723 ng/l u kyseliny salicylové, velmi málo klesla koncentrace paracetamolu na 1978 ng/l, ale u nimesulidu přestala být dokonce detekovatelná). Na druhou stranu Yu et al. (2013) našli v severní Kalifornii větší množství paracetamolu v zimě než v létě. Sezónní výkyvy v naměřeném množství se mohou týkat i antibiotik (vyšší koncentrace tetracyklinu na jaře než na podzim). (Pena et al., 2010) Vše záleží na množství srážek (čím víc, tím větší zředění), množství slunečního záření (podílí se na fotodegradaci xenobiotik) a v neposlední řadě rovněž na celkové spotřebě léčiv v daných obdobích. (Yu et al., 2013; Papageorgiou et al., 2016)

3.2.1 Přítomnost léčiv v blízkosti ČOV

Loos et al. (2013) prováděli v roce 2010 rozsáhlou studii zaměřenou na přítomnost léčiv (humánních i veterinárních), hygienických prostředků, rentgen-contrastních látek, pesticidů a jiných polárních látek na výstupu z ČOV. Zjistili, že 80 % ze sledovaných sloučenin se ve výtocích objevují v koncentracích od ng/l až po mg/l. ČOV nejsou schopné plně odstranit léčiva, jako jsou diklofenak, naproxen, sulfonamidy, makrolidová antibiotika nebo beta-blokátory (úspěšnost je v rozsahu 20–80 %), prakticky netknuté zůstávají karbamazepin a sulfamethoxazol. (Loos et al., 2013) V Tabulce 1 je přehled vybraných léčiv a množství, které je odstraněno během průchodu ČOV.

McEachran et al. (2016) se zaměřili na xenobiotika v povrchových i podzemních vodách na území lesů, na které byla aplikována voda z ČOV. Jak v povrchových, tak spodních vodách našli jisté množství farmak, nicméně koncentrace byla nižší, než ve vodě z ČOV – šlo o některé NSAID, antibiotika, sulfamethoxazol a kofein. Menší množství ukazuje na dobrou čistící schopnost rostlin (snížení koncentrace i o více než 98 %). (McEachran et al., 2016)

Léčivá látka	Míra eliminace	Zdroj
Paracetamol	82–100 %	1, 2, 4, 6
Diklofenak	0–90 %	1, 3, 4, 7, 8
Ibuprofen	75–100 %	1, 2, 4, 5, 7, 8
Ketoprofen	<58–100 %	1, 3, 4, 7
Karbamazepin	<0–30 %	1, 3, 4, 5, 6, 7
Atenolol	20–64,5 %	1, 7
Metoprolol	23–80 %	1, 3
Ciprofloxacín	30–90 %	7, 8
Trimethoprim	<30–69 %	1, 2, 3, 4, 6, 7
Estron	75,4–87,1 %	1, 5, 8
Estriol	90–100 %	1, 5
Estradiol	47–100 %	1, 5, 8
17 β -ethinylestradiol	74–100 %	5, 8

Tabulka 1: Ukázka některých látek a jejich eliminace během čištění odpadních vod; rozdílné hodnoty mohou být způsobeny mj. různou spotřebou, či jinými způsoby čištění. (1 - Behera et al., 2011; 2 - Gracia-Lor et al., 2012; 3 - Jelic et al., 2011; 4 - Kasprzyk-Hordern et al., 2009; 5 - Nie et al., 2012; 6 - Subedi et al., 2017; 7 - Terzić et al., 2008; 8 - Zorita et al., 2009)

3.3 Léčivo v půdě

Jedním ze způsobů kontaminace může být voda užívaná k zavlažování. Velmi ohrožené jsou pak zeminy v suchých až velmi suchých oblastech, kde se k doplňování potřebné vláhy používají odpadní vody. Existují sice směrnice, zabývající se parametry vody k zavlažování, ty se ale týkají pouze živin, anorganických látek a patogenů a necílí na možné riziko znečištění organickými polutanty. (Xu et al., 2009; Gibson et al., 2010; Chen et al., 2011) K dalšímu znečištění půdy může dojít skrze depozita škodlivin ve vzduchu či hnojením mrvou obsahující zbytky veterinárních léčiv. (Gibson et al., 2010)

Nebezpečím je dlouhodobé zavlažování půdy kontaminovanou vodou, kdy může později docházet i k tvorbě depozitů a následnému ohrožování spodních vod. (Xu et al., 2009) Která léčiva se budou více hromadit, závisí jak na jejich fyzikálně-chemických vlastnostech, tak i vlastnostech zeminy. Ze strany léčiva jde o rozpustnost ve vodě a o to, jestli mají funkční skupiny schopné se nepolárně vázat na komponenty v půdě. Pro zeminu je důležitou vlastností kyselost, aby byla schopná pojmout sloučeninu v ionizované formě. (Gibson et al., 2010) Některá antibiotika typu ionoforů užívaných ve

veterinární medicíně byla zjištěna ve větším množství v sedimentech než ve vodě. Gemfibrozil, ibuprofen a diklofenak byly nalezeny navázané na čistírenský kal. (Zenker et al., 2014) Celkově se více než 80 % látek rozloží a jen u některých dojde k sorpci. (Ternes et al., 2007) Z farmak se v půdě nejvíce zadržuje triklosan (Xu et al., 2009) a karbamazepin (Durán-Alvarez et al., 2009; Gibson et al., 2010), zatímco kyselé látky a endogenní disruptory nejeví známky akumulace (Gibson et al., 2010).

Osud ionizovatelného léčiva ovlivňuje pH půdy, koncentrace látky, druh organické složky a půdy, lipofilita sloučeniny (udáno jako rozdělovací koeficient) a to, jestli jde o silnou kyselinu nebo zásadu (vyjádřeno disociační konstantou). Navíc chování farmaka ovlivňují i vlhkost, provzdušnění, teplota půdy. (Lees et al., 2016) Koncentrace jednotlivých léčiv v půdě se pak liší podle toho, jak dlouho se na danou oblast aplikovala znečištěná voda, nebo podle typů půdy. Durán-Alvarez et al. (2009) měřili množství několika léčiv ve spolkovém státě Hildago (Mexiko), kde se k zavlažování používá voda z hlavního města Mexico City už 90 let. Zaměřili se na dva půdní typy (préríjní černozemě – phaeozem, a leptosol) a našli karbamazepin v koncentracích 6,48 ng/g (phaeozem) a 5,14 ng/g (leptosol), triklosan v poměrně nízké koncentraci v phaeozemi (4,4 ng/g), ale vysoké v leptosolu (18,6 ng/g) a ibuprofen jako zástupce kyselých léčiv byl v množství 0,25 ng/g (phaeozem) a v leptosolu dokonce menším než 0,1 ng/g. Na druhou stranu Vazquez-Roig et al. (2012) prováděli rozbor močálu Pego-Oliva (Valencie, Španělsko) a tam se koncentrace xenobiotik nedostala přes 8,4 ng/g; převážně se zde jednalo o karbamazepin a paracetamol. Obecně pomalu odbouratelná léčiva se kumulují v půdě obzvláště po násobné aplikaci mrvy k hnojení, a tedy koncentrace farmak (směsí obsahujících i antibiotika) v půdě v tomto období mohou dosahovat i minimální inhibiční koncentrace pro citlivé druhy bakterií. (Jesús García-Galán et al., 2009)

3.4 Léčivo ve vodě

Do vodního prostředí se léčiva dostávají různými způsoby. Zatímco humánní léčiva přicházejí přes ČOV, pozůstatky veterinárních léčiv putují přímo do prostředí. (Zhang et al., 2008) Kontaminace se může v různých koncentracích objevit ve kterékoliv části vodního prostředí: ČOV (jejich přítoky, odtoky i samotné zařízení), povrchová voda, mořská voda, podzemní voda, ale i pitná voda. (Santos et al. 2010) Existuje několik přirozených způsobů snižování koncentrace xenobiotik ve vodním prostředí: rozptýlení

a zředění v mediu, vypařování (které je ale kvůli velikosti molekuly zanedbatelné), sorpce na sedimenty, fotodegradace, biodegradace a biotransformace enzymy bakterií běžně žijících v daném prostředí. (Gurr, Reinhard, 2006; Li et al., 2015)

Martín et al. (2012) sledovali sloučeniny nejčastěji opouštějící ČOV – ve velké míře to byla protizánětlivá léčiva (zde je důvodem vysoká spotřeba) např. ibuprofen v koncentraci 4,04 µg/l (z 32,0 µg/l při vstupu do ČOV) a kyselina salicylová 1,00 µg/l (z 27,2 µg/l). Oproti tomu estrogenové sloučeniny byly převážně v koncentraci nižší než 0,41 µg/l. V určitém množství (8,97 µg/l při vstupu, ale 0,94 µg/l u výstupu) byl nalezen i kofein, látka, u které se na spotřebě podílí jak preparáty s obsahem kofeinu jako účinné látky, tak i běžné popíjení nápojů s jeho obsahem. (Martín et al., 2012) V Asii se Hoa et al. (2011) zaměřili na antibiotika užívaná jak ve veterinárním lékařství, tak humánním a zjistili, že nejčastějšími v odpadu byly sulfonamidy (sulfamethazin, 0,475–6,662 µg/l, jako veterinární a sulfamethoxazol, 0,612–4,330 µg/l, jako humánní) a makrolidy (erythromycin, 0,154 µg/l, a klarithromycin, $2,8 \cdot 10^{-3}$ –0,778 µg/l). Nemalá může být i koncentrace fluorochinolonů – He et al. (2015) našli v odpadní vodě 1,9 µg/l ciprofloxacinu a 0,6 µg/l ofloxacinu.

Z řek se kontaminanty dostávají až do moře. Vedle léčiv lze při pobřeží nalézt i biocidy, herbicidy, látky k odstranění koroze, stimulanty (průměrné množství kofeinu u ostrova Lesvos, Řecko, bylo 6,1 ng/l) nebo náhradní sladidla. (Nödler et al., 2016) Množství léčiv se pohybuje v různých koncentracích: pro ibuprofen 0,928 µg/l, pro trimethoprim 0,57 µg/l (u ústí řek na britském území) a pro salicylovou kyselinu 0,855 µg/l. (Claessens et al., 2013) Záleží ovšem na místě odběru vzorků pro analýzu: pokud se nacházejí v blízkosti ČOV, je logické, že zde bude větší pravděpodobnost záchytu látek. (Rodríguez-Navas et al., 2013)

3.4.1 Čištění odpadních vod

Jak je znázorněno na schématu výše (Obrázek 2), ČOV je důležitým článkem v odstraňování kontaminace vody. Prochází přes ni jak odpadní voda s odpady především lidského původu (domácnosti, zdravotnická zařízení), tak s veterinárními léčivými (živočišná produkce), tak i ze skládek, průmyslové výroby a v konečném důsledku i z nehod, kdy dojde k úniku chemikálií do prostředí. (Santos et al., 2010; Lapworth et al., 2012; Li, 2014)

U menších objektů (menší části obcí, rodinné domy, menší výrobní) stačí vybudovat pouze malou ČOV. Rozhodujícím faktorem jsou tzv. ekvivalentní obyvatelé (průměrný jedinec vytvářející 150 l odpadních vod o určitém znečištění), nebo biochemická spotřeba kyslíku. Městské ČOV jsou pak komplexy několika objektů. Děje, které zde probíhají, by se daly shrnout do několika bodů: mechanické hrubé předčištění, kalové hospodaření a biologické čištění, na jehož konci probíhá ještě terciární čištění. (Libra, Řezníček, 2006)

Hodnocení účinnosti ČOV se vytváří na základě několika údajů – chemické spotřeby kyslíku, biochemické spotřeby kyslíku, celkového množství suspendovaných částic, celkového množství dusíku a celkového množství fosforu. Vedle toho existují i nekonvenční metody, kdy se vypočítává tzv. indikátor účinnosti (průměr chemické a biochemické spotřeby kyslíku, celkového množství suspendovaných částic a množství dusíku). (De Gisi et al., 2015) Nicméně klasické metody nedokáží odstranit produkty, vzniklé v průběhu čištění, je proto nutné vyvíjet další postupy pro zlepšení účinnosti (např. čištění za pomoci hub). (Cruz-Morató et al., 2014; Matamoros et al., 2015)

3.4.1.1 Odbourávání léčiv ve vodním prostředí

Úspěšná eliminace léčiv z odpadních vod je proces, který je závislý na několika faktorech: počáteční koncentraci látky, jejích fyzikálně-chemických vlastnostech a v neposlední řadě i na zvolené metodě čištění. Nejúčinnější z těchto procesů je biodegradace a fotodegradace, sorpce a vypařování se uplatňují pouze u hydrofilních látek ($\log K_{ow} > 4$) se středně vysokou Henryho konstantou (11–12 Pa/m³.mol). (Huerta-Fontela et al., 2011; Matamoros et al., 2015)

Během fotodegradace dochází k rozpadu molekuly léčiva působením světelného záření. Zatímco viditelné světlo na degradaci nestačí, UVA a UVB záření nastartují přímými i nepřímými mechanismy fotochemickou reakci zvanou fotolýza. Při ní dochází k excitaci částic, čímž se molekula dostane do méně stabilního stavu, což následně vede k řadě reakcí, na jejichž konci je rozpad původní molekuly a zároveň opět stabilní struktury. Účinnost procesu závisí na struktuře dané látky, její počáteční koncentraci nebo na přítomnosti jiných látek (jako jsou karbamazepin, klofibrová kyselina či přírodní organická hmota) ve vodě. (Doll, Frimmel, 2003)

Děj, kdy dochází k odbourávání léčiv působením mikroorganismů, se nazývá biodegradace. K tomu, aby se tento proces aktivoval, je potřeba přítomnost snadno odbouratelného uhlíku v nadbytku nad amonnými ionty; když jsou podmínky jednou splněny, enzymy zodpovědné za degradaci nezastaví následná přítomnost amonných iontů. Celý proces mohou snad ovlivnit jiné látky obsahující uhlík nebo dusík. (Drillia et al., 2005) V rámci aktivovaného kalu může docházet u rozdílných léčiv mimo biodegradace i různou měrou k sorpci. (Lin et al., 2010)

Mimo mikroorganismů se mohou biodegradace zúčastňovat i určité druhy hub, konkrétně *Trametes versicolor* (*Polyporaceae*). Čištění probíhá v bioreaktorech, kde je potřeba dodržet vhodné podmínky pro život organismu (optimální množství dodávaných živin, zabránění rozpadu). Bylo zjištěno, že tímto způsobem lze odbourat 66 % látek (sledovány byly např. antibiotika jako ciprofloxacin, metronidazol, beta-blokátory, analgetika jako ketoprofen, piroxikam nebo naproxen, antidepresiva jako sertralin či paroxetin a další látky ze skupin diuretik, antihypertenziv, glukokortikoidů, anthelmintik, dyslipidemik), v nepřetržitém provozu 44 %. S výhodou lze využít synergického působení *T. versicolor* s jinými houbami, rostoucími v její přítomnosti. (Badia-Febregat et al., 2016)

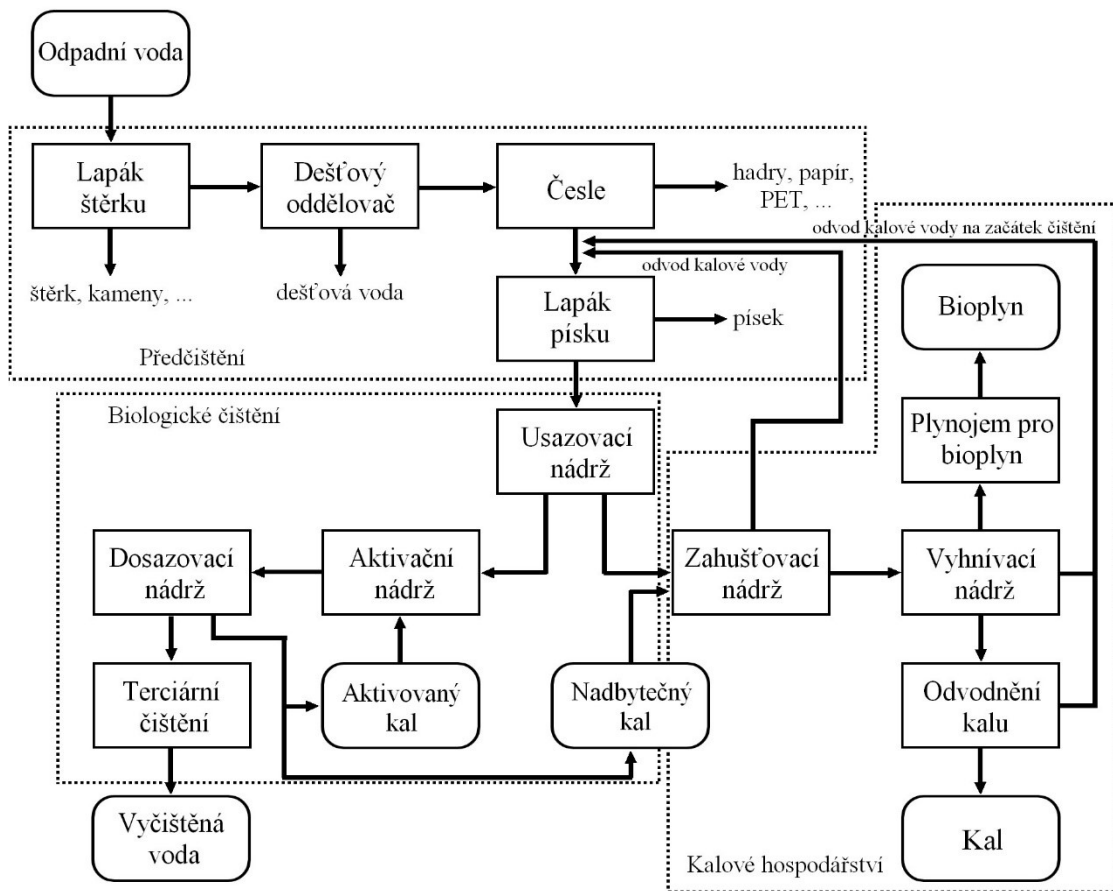
Sorpce léčiva na aktivovaný kal je závislá na dvou procesech: absorpci a adsorpci. U absorpce jde o hydrofobní interakci alifatické a aromatické části s lipofilní membránou organismu nebo lipidovou částí kalu. Adsorpce je elektrostatická vazba kladně nabitě části struktury a záporně nabitého vnějšku biomasy. Protože během sorpce nedochází k odbourání léčiva, zůstává nadále aktivní, je nevhodné další využití kalu například k zemědělským účelům. (Larsen et al., 2004) Nicméně jde nejspíše o velmi důležitý proces ve vodním prostředí. (Lin et al., 2010)

3.4.1.2 Čistírny odpadních vod

3.4.1.2.1 Mechanické čištění (předčištění)

Nejprve ze všeho probíhá hrubé předčištění, během něhož se odstraňují velké plovoucí předměty, které by mohly ohrozit vlastní strojové zařízení ČOV. K tomuto čištění se využívají lapáky šterku (jímka, kde se zachycují větší předměty) a česle. Ty jsou velmi důležitou součástí čištění. Skládají se z ocelových prutů umístěných šikmo v proudu vody. Nečistoty, jež se hromadí na ocelovém roštu, se nazývají shrabky. Z česlí

se odstraňují buď tučně, nebo strojově a odpad se poté buď spaluje, nebo se po vhodné úpravě kompostuje. (Bindzar et al., 2010; Kučerová et al., 2010)



© Obrázek 3: Schématické znázornění ČOV. (Libra, Řezníček, 2006; Machačný, 2006 – upraveno)

Dalšími zařízeními jsou lapáky písku. Hromadí se v nich například písek, jemné kameny a zbytky skla. Lapáky písku fungují tak, že dochází ke snížení průtokové rychlosti vody a tím sedimentaci částic. Dle směru toku vody se dělí na horizontální, vertikální a lapáky s příčnou cirkulací. (Bindzar et al., 2010)

3.4.1.2.2 Biologické čištění

V rámci biologického čištění už probíhá usazování a zahušťování suspenzí, což probíhá v usazovacích a zahušťovacích nádržích (ve druhém typu dochází navíc i k dehydrataci kalu). Po tomto procesu následuje oddělení složek lehčích než voda (tuky a ropné produkty). (Bindzar et al., 2010; Kučerová et al., 2010)

Samotným biologickým čištěním se rozumí odstranění těch látek, u kterých není možnost jejich eliminace sedimentací. Používají se proto kultury mikroorganismů, které nežádoucí látky z vody využívají jako zdroje pro svoje katabolické a anabolické pochody. Nejčastěji se využívá čištění pomocí aktivovaného kalu, ve kterém se mikroorganismy nachází ve vznosu. Kal působí jak biochemickými procesy, tak i adsorpčními. Během aktivace se do kalu neustále vhání vzduch, musí se pravidelně míchat a následně celá směs putuje do dosazovací nádrže, nebo vše probíhá na jednom místě. (Kučerová et al., 2010)

Pokud jsou mikroorganismy ukotvené na pevném nosiči, jedná se o biologickou filtraci. Tady se nechává proudit voda přes nádrž s vhodnou náplní (štěrk, vápenec, umělé hmoty o velikosti částice 5–10 cm) a nečistoty s mikroorganismy vytváří na povrchu sliz. Na podobném principu pracují i biologické disky, které jsou do poloviny ponořeny ve vodě, pomalu rotují a tím vychytávají škodliviny. (Kučerová et al., 2010)

K oddělení živých kultur od biologicky přečištěné vody slouží dosazovací nádrže. Stavebně se v podstatě neliší od nádrží usazovacích. Je zde nutná dokonalá separace biomasy od zbytku, neboť jde o živý organismus, který mimo jiné obsahuje i značné množství fosforu a dusíku. Vedle separace pomocí dosazovacích nádrží se využívá i membránová separace. Filtračním materiálem je membrána s póry, které zadržují částice větší, než je jejich průměr. V oblasti čištění odpadních vod se nejběžnější využívá mikrofiltrace s velikostí pórů 0,1 – 0,5 μm , jež umí zadržet jak anorganické částice, tak mikroorganismy (viry ovšem procházejí prakticky v plném počtu). (Bindzar et al., 2010; Kučerová et al., 2010)

3.4.1.2.3 Kalové hospodářství

Kal pochází jak z procesu biologického čištění (přebytek aktivovaného kalu, který se nevrací zpět do procesu), tak z usazovacích nádrží. Je bohatý na organické látky, které snadno podléhají rozkladu. Je proto potřeba je stabilizovat, aby byl kal dále využitelným. Stabilizace probíhá buď aerobně (oxidací příslušných látek), anaerobně (metanizace, kdy hydrolyzou dochází k rozložení sloučenin na monosacharidy, glycerin, vyšší alifatické kyseliny a aminokyseliny) nebo chemicky (přídavkem páleného vápna). Výsledkem je hmota, která je hygienicky nezávadná, bez zápachu a nadbytečné kapaliny. (Bindzar et al., 2010; Kučerová et al., 2010)

V rámci anaerobní stabilizace vzniká kyselým kvašením bioplyn. Jde hlavně o směs methanu a oxidu uhličitého, v menší množství se mohou vyskytovat i vodík, dusík nebo amoniak. Množství jednotlivých látek závisí na původu zpracovávaného odpadu. Bioplyn se díky svým vlastnostem používá jako pohonná hmota do automobilů i na vytápění budov, sušení apod. (Bindzar et al., 2010)

Neupravený kal se nesmí vzhledem ke kontaminaci použít, není vhodný ani ke skladování na skládkách (Bratina et al., 2016) – v České republice je skládkování kalů zakázáno. (Ministerstvo životního prostředí ČR, nedatováno) Po stabilizaci (úpravě jeho množství a složení) jej lze použít v zemědělství jako hnojivo, ke kompostování či spalování. Užití v českém zemědělství upravuje Vyhláška č. 437/2016 Sb., o podmínkách použití upravených kalů na zemědělské půdě a změně vyhlášky č. 383/2001 Sb., o podrobnostech nakládání s odpady a změně vyhlášky č. 341/2008 Sb., o podrobnostech nakládání s biologicky rozložitelnými odpady a o změně vyhlášky č. 294/2005 Sb., o podmínkách ukládání odpadů na skládky a jejich využívání na povrchu terénu a změně vyhlášky č. 383/2001 Sb., o podrobnostech nakládání s odpady (vyhláška o podrobnostech nakládání s biologicky rozložitelnými odpady).

3.4.1.2.4 Dočišťování

Terciární stupeň čištění odpadních vod je posledním, ne však bezpodmínečně nutným, krokem v eliminaci nevyžádaných látek ve vodě. Nejvíce se využívají metody biologické, kde se opět pracuje s mikroorganismy a sorpční schopností rostlinného materiálu (půdní filtrace či stabilizační nádrže), dále pak existují postupy chemické a mechanické (oboje v rámci následného srážení); všechny tři postupy kombinují vegetační ČOV. (Kučerová et al., 2010)

3.4.1.2.5 Fyzikálně-chemické čištění

Jedním z nejdůležitějších chemických procesů v rámci čištění je neutralizace. Průmyslové odpadní vody často mají pH kyselé či naopak zásadité a je proto důležité kapalinu zneutralizovat obvykle ještě před tím, než se přikročí k jiným fázím čištění. Dále je důležité, aby reaktivní sloučeniny přešly na méně reaktivní. K tomu dochází při oxidačně redukčních dějích. Jako oxidačně-redukční činidla se zpravidla používají chlor ve formě sloučenin, ozón, peroxid vodíku, kyslík nebo manganistan draslíku (Bindzar et al., 2010; Kučerová et al., 2010)

V některých případech ozonizaci podpoří ještě přídavek peroxidu vodíku – zvyšuje koncentraci hydroxylového radikálu a snižuje rozpad ozonu. (Westerhoff et al., 2005) Nicméně při použití kombinace ozonu a peroxidu vodíku dochází ve větší míře k tvorbě vedlejších produktů (jako jsou aldehydy nebo karboxylové kyseliny), je tedy stále vhodnější použití samotného ozonu. (Wert et al., 2007)

Jedna z dalších možností, jak odstranit léčiva z odpadních vod, je využití adsorpčního uhlí, které na sebe váže xenobiotika a tím je eliminuje z vodního prostředí. Metoda je pro polární látky účinnější než flokulace a filtrace přes písek. Schopnost adsorpce látky je omezena přítomností jiných struktur (dochází ke kompetici). (Ternes et al., 2002) Aktivní uhlí lze použít jako konečnou úpravu, je ale možné ho v práškové formě přidat už do fáze biologického čištění. Tam působí jako jejich nosič, ochrana bakterií před látkami pro ně toxickými a smykovými silami. Větší koncentrace suspendovaných částic (do 3000 mg/l) nicméně výslednou absorpci neovlivní. (Streicher et al., 2016)

Kromě adsorpčních schopností aktivovaného uhlí lze při filtraci ještě využít antracit, nicméně uhlí je účinnější. (Wert et al., 2008) K odstraňování léčiv (mimo jiné i estrogenů povahy) ze solí v moči se dá použít nanofiltrace, kdy dochází k zadržení částic až o velikosti 100-200 D. (Pronk et al., 2006)

Ve vodě nerozpuštěné látky je potřeba od kapaliny oddělit. Děje se to buď za pomoci odstředivé síly v hydrocyklonech, tíhové síly při flotaci, magnetické síly v magnetických separátorech (pro paramagnetické a feromagnetické látky) a při filtraci. K filtraci se přistupuje tehdy, jsou-li vyšší nároky na kvalitu vyčištěné vody. Na vyšší úrovni než samotná filtrace jsou membránové separační procesy, pracující jak na základě tlakového gradientu (mikrofiltrace, ultrafiltrace, nanofiltrace i reverzní osmóza), koncentračního spádu (dialýza) nebo gradientu elektrického potenciálu elektrodialýza). Nejdokonalejší z těchto metod je reverzní osmóza, která v končené fázi produkuje pouze čistou vodu. (Bindzar et al., 2010)

Srážením se nejčastěji odstraňují kationty kovů, v odpadních vodách je nejvíce platná eliminace množství vápníku, hořčíku, železa. V průmyslu rovněž odstranění rtuti. Vzniklé sraženiny sedimentují a voda putuje dál. Jsou-li vysoké požadavky na čistotu vody, lze k eliminaci iontů užít i iontovou výměnu. Jiným způsobem eliminace látek může být absorpce – nejčastěji se používá aktivní uhlí. Rozpuštěné látky je možné dostat

z tekutiny i extrakcí – procesem, kde je podmínkou vyšší rozpustnost dané sloučeniny v rozpouštědle než původním roztoku (Bindzar et al., 2010; Kučerová et al., 2010)

4 Stanovení léčiv v životním prostředí

4.1 Instrumentální metody

4.1.1 Odběr vzorků a jejich úprava

Prvním krokem v analýze je odběr vzorků na vytipovaných místech. Možné způsoby jsou dva: aktivním nebo pasivním vzorkováním. Aktivní znamená, že je k nasátí vzorku potřeba určitá energie; příkladem mohou být různé druhy čerpadel (např. membránové, pístové). Tento proces lze také zautomatizovat. Při pasivním vzorkování se využívá prostá difuze do materiálu, kde se stanovované látky hromadí do té doby, než je dosaženo rovnovážného stavu (nebo dokud se proces neukončí jiným zásahem). K tomuto způsobu se řadí mikroextrakce na tuhou fázi, metoda využívající semipermeabilní membrány, ale i drapáky na odběr zeminy. (Janků, Čermák, 2006)

Vzorky vody se pak skladují ve skleněných lahvích z tmavého skla (mohou mít i speciální povrchovou úpravu, či upravené uzávěry (Baker, Kasprzyk-Hordern, 2011)) (Martín et al, 2012; Batt et al., 2008; Tong et al., 2009, ...). Při zjišťování kontaminace říčních usazenin se vzorky odebírají do sáčků (např. z polypropylenu) (Vazques-Roig et al., 2012), podobně se postupuje při odběru půdy (např. do skleněných nádob (Chen et al., 2011)). Zeminu lze pro srovnání odebrat i z několika vrstev. (Vazques-Roig et al., 2012) Vzorky je možné krátkou dobu (během dopravení do laboratoře) skladovat při 4 °C, poté po úpravě je nutné je uložit při teplotě -20 °C. (Baker, Kasprzyk-Hordern, 2011; Vazques-Roig et al., 2012)

Surové vzorky je nutné před samotným měřením vhodně upravit. Vodné roztoky se před samotnou extrakcí filtrují (podle množství nečistot – někdy je nutná i předfiltrace s hrubším filtrem (Tong et al., 2009)) na filtru ze skleněných vláken (o různé velikosti pórů – 0,45 µm, 0,7 µm, 1,2 µm i 2,7 µm). (např. He et al., 2015; Vazques-Roig et al., 2012; Chen et al., 2011; Tong et al., 2009; Baker, Kasprzyk-Hordern, 2011) Jiný způsob k odstranění pevných částic může být centrifugace, případně kombinace obojího. (Baker et Kasprzyk-Hordern, 2011) Půda (rovněž i sedimenty, které je nutné nejprve zamrazit a lyofilizovat) se zpravidla prosívá na sítu s velikostí ok 2 mm (Gibson et al., 2009; Chen et al., 2011; Vazques-Roig et al., 2012), poté je potřeba rozdělené vzorky opět homogenizovat (Vazques-Roig et al., 2012).

Základem úspěšného stanovení farmak je efektivně provedená extrakce. Tento proces by měl být rychle proveditelný, přesný a mělo by se při něm spotřebovat pouze malé množství rozpouštědla. (Rodriguez-Mozaz et al., 2007) Velmi často používanou extrakční metodou pro kapalně vzorky je extrakce na pevné fázi (SPE). (Batt et al., 2008; Pedrouzo et al., 2011; Badia-Febregat et al., 2016; Archana et al., 2016; Aminot et al., 2015; Evans et al., 2015...) Výhodné je použití on-line SPE z důvodu vyšší citlivosti (eliminace rizika vypaření látky, či její degradace a zároveň je zde menší možnost kontaminace vzorku), menší spotřeby rozpouštědel (vzniká méně odpadu), zkrácení doby analýzy a možnosti automatizace procesu. (Rodriguez-Mozaz et al., 2007) Dalšími možnostmi jsou extrakce do organického rozpouštědla, mikroextrakce tuhou fází, mikroextrakce jednou kapkou, disperzní mikroextrakce kapalina-kapalina (Pedrouzo et al., 2011), extrakce prováděná pod tlakem (Baker, Kasprzyk-Hordern, 2011), nebo extrakce za pomoci mikrovln (Aminot et al., 2015; Evans et al., 2015).

4.1.2 Vlastní stanovení

Volba metody se odvíjí od fyzikálně-chemických vlastností určované látky. Základem je plynová (GC) a kapalinová chromatografie (LC), a protože mezi léčivými převládají látky netěkavé, polární a teplotně nestálé, nejčastěji se volí právě LC. Dlouhou dobu se ke stanovení organických látek používala vysokoúčinná kapalinová chromatografie s UV detekcí (HPLC-UV) a plynová chromatografie (GC) s detekcí pomocí ionizačního plamene, elektronového záchytu nebo hmotnostní spektrometrie (MS). V dnešní době převažuje měření HPLC s detekcí pomocí samotné MS, či tandemové MS/MS (zajišťuje větší selektivitu a citlivost). Výhodné je, že se snížily nároky na úpravu vzorku a umožňuje detekci polárních sloučenin i bez jejich předchozí derivatizace. Ionizační technikou používanou při detekci bývá obvykle ionizace elektrosprejem, protože jde o měkkou techniku vhodnou pro polární nebo středně nepolární látky. (Rodriguez-Mozaz et al., 2007; Pedrouzo et al., 2011; Del Carmen Salvatierra-Stamp et al., 2015)

Lepší výsledky oproti klasické HPLC nabízí její varianta ultra-HPLC – je rychlejší, selektivnější a citlivější. K detekci se používají také detektory na principu MS, diodového pole či trojitě kvadrupóly (ty se vyznačují vysokou citlivostí). (Pedrouzo et al., 2011)

4.2 *Hodnocení environmentálního rizika (ERA)*

Hodnocení rizika jako takového je metoda k určování škodlivého působení ve více oblastech než jen životní prostředí. Nebezpečí je určováno jak z pravděpodobnosti vlastního rizika, tak i z míry následků pro lidi nebo prostředí. Vlastním environmentálním rizikem se myslí to, co ohrožuje ekosystémy, lidi i zvířata. Celá procedura je důležitá proto, abychom dokázali s odhadnutými riziky pracovat a případně minimalizovat jejich dopady. (European Environmental Agency, 1998)

Vyhodnocování provádí firmy v průběhu vývoje nového léčiva. Výsledky je potom nezbytné doložit při žádosti o registraci. Povinnost dokládání důkazů o bezpečnosti je povinná jak pro humánní léčiva, tak pro veterinární (vychází to ze Směrnice 2004/27/ES, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, a Směrnice 2004/28/ES, kterou se mění směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých). Výsledky jsou důležité pro minimalizaci možného rizika spojeného s užíváním dané látky – na základě toho se vytváří označení látek a pokyny pro jejich bezpečné zacházení. (EMA, 2015)

Výsledky hodnocení se používají k tvorbě regulačních opatření, která jsou následně zaváděna do legislativy. Celou analýzu lze ji rozdělit do několika kroků:

- 1) Identifikace rizik dané látky: v této části se zjišťuje, jaké nežádoucí účinky může látka mít; data vychází buď z experimentů na zvířatech, nebo v případě již používaného léčiva z epidemiologických studií.
- 2) Zjištění závislosti na dávce: zde se hledá množství, které u lidí způsobí určitý nežádoucí účinek, vyjádřené jako míra pravděpodobnosti, že se tento jev vyskytne.
- 3) Analýza expozice: odhaduje se míra vystavení dané látce závislé na dávce či délce působení na jednotlivce.
- 4) Charakteristika rizika: pracuje se skutečnými podmínkami expozice, díky kterým lze určit vlastnosti takové látky a její účinky na populaci včetně odhadu výskytu. (Linhart, 2012)

Evropská léková agentura (EMA, z angl. European Medicines Agency) vytvořila pokyny k tvorbě hodnocení jak pro veterinária (EMA, 2016), tak pro humánní léčiva

(EMA, 2006). Podle těchto dokumentů tato procedura se skládá z několika částí: Fáze I, kdy se určuje možná míra vystavení prostředí dané látce, a Fáze II, která podává informace o osudu látky a jejím efektu na životní prostředí.

4.2.1 Fáze I

V této části se hodnotí léčiva bez přihlídnutí ke způsobu podání, lékové formě či farmakokinetickým vlastnostem. Určuje se míra perzistence, bioakumulace a toxicity zejména u látek s hodnotou logaritmu rozdělovacího koeficientu oktanol-voda $\log K_{ow}$ větší než 4,5. Další součástí Fáze I je výpočet předpokládané koncentrace v prostředí PEC (z angl. Predicted Environmental Concentration) v povrchových vodách. Do výpočtu se zahrnuje faktor pronikání daného produktu na trh F_{pen} (procentuální zastoupení objektů léčených daným léčivem), maximální denní dávku $DOSE_{ai}$ [$mg \cdot inh^{-1} \cdot d^{-1}$] (jedná se nejčastěji o nejvyšší doporučenou dávku), množství odpadní vody vyprodukované jedním člověkem za den $WASTE_{inhab}$ [$l \cdot inh^{-1} \cdot d^{-1}$] a faktor zředění DILUTION. Předpokládá se přitom, že kanalizace je hlavní cestou, kterou se látka dostává do povrchové vody a že se nerozkládá nebo nezůstává už v ČOV. (EMA, 2006)

$$PEC_{SURFACEWATER} = \frac{DOSE_{ai} \times F_{pen}}{WASTE_{inhab} \times DILUTION}$$

Rovnice 1(EMA, 2006)

Protože pro hodnotu F_{pen} existuje další vzorec pro výpočet, lze dále přechodit rovnici ještě zjednodušit. Hodnota A pak udává celkovou spotřebu látky za rok [kg], R znamená míru eliminace [%] (0 znamená nejhorší případ), P je počet obyvatel, W znamená množství odpadní vody vyprodukované jedním člověkem za den [$l \cdot inh^{-1} \cdot d^{-1}$] (shodné s hodnotou $WASTE_{inhab}$ z předchozího vzorce), D je faktor zředění (odpovídá DILUTION; obvykle se používá hodnota 10). (Roigh, 2010)

$$PEC_{water} = \frac{A \times (100 - R)}{365 \times P \times W \times D \times 100}$$

Rovnice 2 (Roigh, 2010)

Nutnost dalšího sledování a výpočtů závisí na PEC – pokud se tato koncentrace rovná nebo je vyšší než 0,01 $\mu g/l$, mělo by se pokračovat do Fáze II. Existují ovšem farmaka, kde tato koncentrace není rozhodující a je potřeba dělat automaticky i další

sledování – jde o látky, které ovlivňují reprodukční systém obratlovců a nižších živočichů i v koncentracích nižších, než je 0,01 µg/l. (EMA, 2006)

4.2.2 Fáze II

Ve Fázi II se do celkových výpočtů započítávají i fyzikálně-chemické vlastnosti látky, farmakodynamika, toxikologie, metabolismus, exkrece, odbouratelnost a perzistence látky a/nebo jejích metabolitů. Dále je nutné pro získání dalších informací provést testy dlouhodobé toxicity prováděné na rybách, hrotnatkách nebo řasách (získá se tím pro vodní prostředí koncentrace, při které nedochází k nepříznivým účinkům $PNEC_{WATER}$ – z angl. Predicted No Effect Concentration). Tyto studie by měly následovat protokoly vydávané Evropskou komisí, Organizací pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD, z angl. Organization for Economic Co-operation and Development) nebo Mezinárodní organizace pro standardizaci (ISO, z angl. Organization for Standardization). (EMA, 2006)

$PNEC$ je možné také vypočítat z bezpečnostního faktoru f (v dokumentech EMA označen jako AF – assessment factor; vyjadřuje stupeň nejistoty při extrapolaci dat z testů na omezeném množství druhů v určitém prostředí) a koncentrace bez pozorovaného účinku ($NOEC$, z angl. No Observed Effect Concentration). (EMA, 2006; EMA, 2016) $PNEC$ je rovněž možné vypočítat z EC_{50} (efektivní koncentrace, při které dochází k odpovědi u 50 % zkoušených organismů) a bezpečnostního faktoru. Jeho hodnota je tím nižší, čím detailnější byly provedeny studie k získání $NOEC$ či EC_{50} (pokud se pro testování použil pouze jeden druh organismu, $f = 1000$; jestliže byla provedena podrobná studie, $f = 1$). (Kočí, Mocová, 2009)

$$PNEC = \frac{NOEC}{AF}$$

Rovnice 3 (EMA, 2006; EMA, 2016)

$$PNEC = \frac{EC_{50}}{f}$$

Rovnice 4 (Kočí, Mocová, 2009)

Poměrem $PEC/PNEC$ se poté získá rizikový kvocient (RQ), který nám říká, jaká je pravděpodobnost, že se objeví nežádoucí účinky pro dané prostředí (pokud je $RQ < 1$, pak se nepředpokládají). Pokud je poměr vyhodnocený jako rizikový, je potřeba provést

rozšířené analýzy. Další testování je potřeba i při zjištění, že látka má tendenci se hromadit v živých organismech ($K_{ow} > 1\ 000$), nebo pokud se ve zvýšené míře váže na čistírenský kal (adsorpční koeficient $K_{oc} > 10\ 000\ \text{l/kg}$). (EMA, 2006; EMA, 2016)

4.2.3 Pohled FDA

Regulační autorita Spojených států amerických – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA, z angl. Food and Drug Administration) – používá k vyjádření rizika očekávanou koncentraci v prostředí (EEC, z angl. Expected Environmental Concentration), což je ovšem pouze synonymum pro PEC. Liší se ovšem rozhodnou koncentrací pro další testování – FDA za rozhodující považuje $0,1\ \mu\text{g/l}$. Pokud se koncentrace pohybuje pod touto hranicí, není nutné provádět další hodnocení. Pokud byl limit překročen, postupuje se podobně jako ve Fázi II (výpočet RQ). (U.S. Department of Health and Human Services, 1998; Vastel et al., 2015)

Dalším rozdílem je způsob výpočtu PNEC. Zatímco podle pokynů Evropské lékové agentury se PNEC získává z dat o chronické toxicitě, podle FDA se používá akutní toxicita. Porovnáním hodnot PNEC u starších sloučenin, které je mají vypočítané jak z chronické, tak akutní toxicity, lze pak určit látky, u kterých by stačilo použít data z testů akutní toxicity, jako náhradu pro chronickou toxicitu. Navíc by došlo ke snížení množství živočichů nutných pro testování, což by odpovídalo koncepci tří R (replacement, reduction, refinement – náhrada, snížení počtu zvířat a zjemnění používaných metod). (Vastel et al., 2015)

4.2.4 Veterinária

Hraniční hodnoty koncentrací pro veterinária nejsou tolik přísné, jako pro humánní léčiva. Podle návodů EMA i FDA, pokud hodnota PEC pro vodní prostředí u léčiv, které se právě vodního ekosystému týkají, překročí hranici $1\ \mu\text{g/l}$, je vyžadováno další testování ekotoxicity; v opačném případě testování končí ve Fázi I. Pro ostatní veterinária je za limitní považováno půdní PEC o hodnotě $100\ \mu\text{g/kg}$. (U.S. Department of Health and Human Services 2001; Ankley et al., 2007; EMA, 2016)

Úskalí takto nastavených hodnot je to, že se mohou vytvářet ne zcela přesné informace o bezpečnosti, podle toho, jestli jsou považována za veterinární léčiva či humánní. K takovéto situaci může dojít např. u diklofenaku, některých steroidních léčiv nebo u řady antibiotik. Podobný problém může nastat i u látek, které sice nejsou chemicky

úplně totožné, ale jejich nežádoucí účinky na necílové organismy mohou být i ve velmi nízkých koncentracích obdobné (např. ethinylestradiol a 17 β -trenbolon – syntetický androgen používaný u hospodářských zvířat). Z těchto důvodů, by bylo dobré, pokud by se hodnotící systémy sjednotily. (Ankley et al., 2007)

4.2.5 Jiné možnosti hodnocení

Alternativou výše popsaného postupu je hledání kvantitativních vztahů mezi strukturou a reaktivitou (QSAR, z angl. Quantitative structure-activity relationship). QSAR poskytuje informace o možných nežádoucích účincích látek při hodnocení rizika, screeningu a stanovení priorit, aniž by bylo nutné testování na zvířatech. Pomocí QSAR by bylo možné doplnit chybějící data o toxicitě u některých sloučenin, nicméně množství těchto modelů je v současné době velmi omezené. (Kar, Roy, 2010; Fan et al., 2016) Navíc lze při vývoji nových látek, pokud známe strukturní závislosti, některým nežádoucím účinkům předcházet změnou či maskováním zodpovědné struktury (toxikoforu). (Linhart, 2012)

Klasické hodnocení QSAR pomocí výpočtů je ze současného pohledu receptorové teorie nedostatečný. Propojením znalostí získaných molekulovým modelováním a experimentálními daty o vzhledu a složení proteinů se získávají komplexnější informace zahrnující látku samotnou (její lipofilitu, elektronové a sterické vlastnosti), ale i její interakci s receptorem. Celý tento způsob určování účinku se nazývá testováním biologické aktivity *in silico*. (Linhart, 2012)

5 Účinky na necílové organismy

Necílovými organismy se myslí takoví živočichové a rostliny, na které není primárně soustředěn účinek dané látky, ale stále mají molekulové cíle podobné těm, na které se působí. Nežádoucí účinky látek se mohou projevit už ve velmi nízkých koncentracích (mohou být mnohem nižší než LC_{50}), vzhledem k délce života daných organismů na ně totiž dané množství působí po celý jejich život. (Furuhagen et al., 2014; de Oliveira et al., 2016) Největší potenciál k působení na necílové organismy mají látky, které se dobře absorbují, široce distribuují, ale jsou jen málo metabolizovány v cílovém jedinci. (LaLone et al., 2014) Nejohroženějšími organismy ve vztahu k výskytu léčiv v životním prostředí jsou vodní organismy (ryby, řasy). (Li, 2014)

Jen málo farmak je v současné době sledováno z hlediska jejich ekotoxicity a možných zdravotních rizik. Povinné sledování vyplývající ze Směrnice 2013/39/EU, kterou se mění směrnice 2000/60/ES a 2008/105/ES, pokud jde o prioritní látky v oblasti vodní politiky, platí z oblasti léčiv pouze pro diklofenak, 17β -estradiol a 17α -ethinylestradiol. Nicméně existují i další látky u kterých by bylo monitorování účinků vhodné. (Álvarez-Muñoz et al., 2015)

Některá léčiva mají sklony se hromadit v živých organismech. Álvarez-Muñoz et al. (2015) uvádí, že nahromaděné množství v mořských živočiších bývá obvykle v řádech desítek ng/g suché váhy (např. 38 ng/g 17α -ethinylestradiolu ve škeblích nalezených v zátocce v Benátkách v Itálii, nebo nejčastěji se vyskytující léčivo v mořských necílových organismech, karbamazepin, je udán v hodnotě 11,0 ng/g suché váhy), některé látky se mohou vyskytovat i v řádech stovek ng/g (např. 208 ng/g antibiotika ciprofloxacinu, 115 ng/g paracetamolu a dokonce 490 ng/g kyseliny salicylové). Evropská unie proto vytvořila seznam látek a jejich limitů v potravinách živočišného původu (Nařízení komise 37/2010, o farmakologicky účinných látkách a jejich klasifikaci podle maximálních limitů reziduí v potravinách živočišného původu).

V současné době je na trhu přes 5000 účinných látek, ovšem více než polovině z nich chybí ERA (k registraci došlo dříve, než bylo toho hodnocení nutné). Je proto nutné vytipovat sloučeniny, které mají na prostředí nějaký dopad. (Küster, Adler, 2014; Taylor, Senac, 2014) Donnachie et al. (2016) vytipovali nejvíce nebezpečná léčiva. Podle nich k těm nejriskantnějším patří ethinylestradiol (nejohroženější jsou ryby), diklofenak,

paracetamol (riziko pro bezobratlé) a fluoxetin (hrozba pro řasy). Porovnávali také možné ohrožení ze strany jiných látek (kovy, triklosan a pesticidy) nacházejících se ve vodě a zjistili, že největší ohrožení pro organismy hrozí od některých kovů (měď, hliník, zinek), pak následuje ethinylestradiol a v těsném závěsu je triklosan; sledovaný pesticid lindan tvoří určité riziko, ale ne tak vysoké jako dříve jmenované látky. (Donnachie et al., 2016)

Sledování toxických účinků na další organismy je součástí mimo jiné i hodnocení environmentálního rizika. V rámci toho testování dlouhodobé toxicity se užívají vodní organismy – ryby, hrotnatky a řasy. Například z řas se vzhledem k vyšší citlivosti používají ke zkoušení antimikrobních látek spíše sinice (*Cyanophyta*) než zelené řasy. (U.S. Department of Health and Human Services, 1998; EMA 2006) Také hrotnatky (*Daphnia sp.*, *Daphniidae*) se používají kvůli své citlivosti, rychlému růstu a rozmnožování a snadné kultivaci. Ve volné přírodě jde o zooplankton, který je součástí vodního potravinového řetězce. (Hilscherová, 2012; de Oliveira et al., 2016) V rámci Fáze II ERA je doporučeno používat několik typů studií – inhibice růstu u sladkovodních řas a sinic (OECD 201: Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test), reprodukční toxicita u hrotnatek (OECD 211: *Daphnia magna* Reproduction Test) a toxicita v rané fázi života ryb (OECD 210: Fish, Early-life Stage Toxicity Test). (U.S. Department of Health and Human Services, 1998; EMA 2006) Testování je součástí jak českých technických norem (např. ČSN ISO 10706 (75 7752) Jakost vod – Stanovení chronické toxicity látek pro *Daphnia magna* Straus (*Cladocera*, *Crustacea*)), tak i mezinárodních norem (např. ISO 6341/1996 Water quality – Determination of the inhibition of the mobility of *Daphnia magna* Straus (*Cladocera*, *Crustacea*) - Acute toxicity test). (Hilscherová, 2012)

Nutno poznamenat, že většina níže zmíněných účinků se vyskytuje až při koncentracích mnohem vyšších, než které se běžně vyskytují v přírodě. Na druhou stranu, tyto látky se v životním prostředí nevyskytují samostatně, mohou se vyskytovat ve společnosti podobně účinkujících látek, a proto je potřeba i tak dbát zvýšené opatrnosti a mít možná rizika stále na vědomí. (Kołodziejska et al., 2013)

5.1 Účinky na rostliny

Jedním z nejvíce nebezpečných látek pro řasy je fluoxetin. Neuwoehner et al. (2009) zkoumali toxicitu jeho i jeho metabolitu (norfluoxetinu) vznikajících v lidském těle. K získání výsledků použili řasy *Scenedesmus vacuolatus* (*Scenedesmaceae*) a *Pseudokirchneriella subcapitata* (*Selenastraceae*). Zjistili, že látky mají vliv jak na fotosyntézu, rozmnožování i samotné dělení a růst buněk, a to ovlivněním tvorby energie inhibicí ATPázy, narušením biosyntézy mastných kyselin a proteinů. Johnson et al. (2007) dokonce zjistili, že toxicky na řasy působí i další léčiva ze skupiny SSRI – fluvoxamin a sertralin. Vzhledem k postavení řas v potravním řetězci je důležité sledovat látky, které mohou mít vliv na jejich kvalitu a množství, protože mohou snadno ovlivňovat i další úrovně řetězce. (Minguez et al., 2014)

Guo et al. (2016a) sledovali toxicitu u 3 antibiotik s rozdílnými mechanismy účinku (linkomycin, tylosin, trimethoprim) na 7 druzích řas a zjistili, že v porovnání s jinými organismy jsou k nežádoucím účinkům víc náchylné. Dochází u těchto organismů k narušení syntézy rostlinných pigmentů chlorofylu a karotenoidu (ve smyslu nižší ale i vyšší tvorby. (Guo et al., 2016b) Navíc přišli na rozdílnou citlivost k látkám i v rámci jednotlivých druhů řas. Rozdíly mohou být dané jinou eliminací antibiotika, efluxními pumpami, rozdíly v cílových strukturách či příjmem látky organismem. (Guo et al., 2016a)

Sulfonamidy dokáží působit toxičtěji na řasy než na bezobratlé a ryby. Přestože samotné nezpůsobují poruchy růstu v běžně se vyskytujících koncentracích, je třeba i tak dbát zvýšené opatrnosti kvůli synergistickému působení dalších látek (více sulfonamidů, kombinace s trimethoprimem či norfloxacinem). Nebezpečné mohou být rovněž i metabolitu sulfonamidů. (Jesús García-Galán et al., 2009)

Vyšší koncentrace ciprofloxacinu mohou u okřešku menšího (*Lemna minor*, *Araceae*) způsobit poruchy růstu. Mimo to inhibuje aktivitu chloroplastů a tím dochází ke změně zbarvení rostliny. (Martins et al., 2012) Jiná antibioticky působící látka, trimethoprim, také působí poruchy růstu. Ačkoliv byla pro testování obou látek použita vyšší koncentrace, než se obvykle objevuje, je i tak s jejich toxicitou nutné počítat, např. kvůli zvýšenému množství léčiv v blízkosti nemocničních zařízení. (De Liguoro et al., 2012)

Ovlivněny nemusí být jen rostliny žijící ve vodě, ohroženy mohou být i kulturní rostliny jako jsou obilniny, např. proso seté (*Panicum miliaceum*, *Poaceae*), hrách setý (*Pisum sativum*, *Fabaceae*) nebo kukuřice setá (*Zea mays*, *Poaceae*), ale i plevele. Sulfonamidy (sledovaný byl sulfadimethoxin), vyskytující se v půdě po hnojení kontaminovanou mrvou mohou ovlivnit vývoj rostliny, či se v ní dokonce kumulovat. Na druhou stranu bylo pozorováno i odbourávání farmak rostlinou při pozorování rodu azola (*Azolla* sp., *Salviniaceae*). Rostliny byly vystaveny působení antibiotika sulfadimethoxinu v koncentracích 50 mg/l a 450 mg/l po dobu 5 týdnů. Rostliny nejenže přežily, ale dokázaly i rozložit přítomný sulfonamid z 56,3 % (z původní koncentrace 50 mg/l) a 88,5 % (z 450 mg/l). (Jesús García-Galán et al., 2009)

Z hlediska možného rizika pro člověka je důležité všimnout si možné kumulace farmak v jeho rostlinné stravě. Kontaminovanou se může stát zelenina rostoucí na znečištěné půdě, či zavlažovaná recyklovanou odpadní vodou. Příkladem může být přítomnost triklosanu v mrkvi, nebo 17 α -ethinylestradiolu a triklosanu ve fazolových kořenech. (Zenker et al., 2014)

5.2 Účinky na bezobratlé

De Oliveira et al. (2016) se zaměřili na působení paracetamolu, chlorpromazinu, sodné soli diklofenaku a propranolu. Zjistili, že dlouhodobé působení chlorpromazinu (EC_{50} bylo v tomto případě 0,285 mg/l) způsobilo u sledovaného organismu – hrotnatky velké (*Daphnia magna*, *Daphniidae*) nižší produkci potomků. K nejtoxičtějším látkám podle této studie patří propranolol (EC_{50} vzhledem k reprodukci bylo 0,132 mg/l). Kromě výrazně nižší schopnosti rozmnožování se u koryšů dále vyskytuje snížení metabolismu, pomalejší srdeční frekvence a poruchy růstu. U paracetamolu nebyl pozorován žádný efekt (přestože je známo, že vzhledem ke své struktuře působí na endokrinní systém koryšů). (De Oliveira et al., 2016) Nicméně Nunes et al. (2014) prováděli studii zaměřenou pouze na paracetamol a zjistili, že působí rovněž na reprodukci hrotnatek ovšem v koncentraci (>1,7 mg/l), která velmi překračuje běžně se vyskytující v přírodě.

Kromě toho účinkují výše zmíněná léčiva i na enzymatické pochody u hrotnatky velké (*Daphnia magna*, *Daphniidae*). Paracetamol a diklofenak působí inhibicí cholinesterázy a tím zasahuje do neurotransmise; kromě toho inhibují selen-dependentní glutathion peroxidázu. Propranolol rovněž negativně ovlivňuje účinnost cholinesterázy

a glutathion peroxidázy, navíc lehce zvyšuje účinnost glutathion-S-transferázy. Chlorpromazin mírně ovlivňuje markery oxidativního stresu katalázu. (de Oliveira et al., 2015)

Nepříznivý vliv na přežití, reprodukci a růst hrotnatek (*Daphnia sp.*) má i ibuprofen. (Du et al., 2016) Han et al. (2010) popsali, že dohází ke zvětšení vrhu, pravděpodobně jako kompenzace za poškození reprodukce. S přihlédnutím k četnosti výskytu NSAID (včetně již zmíněných diklofenaku a paracetamolu) v odpadních vodách představují vážné riziko pro vodní organismy. Přeneseně by mohly ohrozit i organizmy na vyšších úrovních potravního řetězce, včetně lidí. (Du et al., 2016)

Zkoumány byly i další látky, které by mohly mít vliv na hrotnatky (*Daphnia sp.*). Diazepam (0,1 µg/l), karbamazepin (1 µg/l), fluoxetin (10–80 µg/l) i propranolol (0,001 µg/l). Ve zmíněných koncentracích podobných těm v životním prostředí zlepšovaly reprodukční schopnosti. Účinky se vysvětlují působením daných látek na neurotransmitery a jejich signální dráhy, čímž ovlivňují fyziologii a chování korýšů. Předpokládá se, že účinkem SSRI se zvyšuje koncentrace na synapsích, což následně mění jejich chování v tom smyslu, že se samičky rozmnožují v nižším věku a produkují více menších potomků (za normálních okolností se takto chovají pouze v prostředí bohatém na živiny). (Rivetti et al., 2016)

Vedle změn ve způsobu rozmnožování působí diazepam, karbamazepin i fluoxetin negativně na fototaxi – exponované organismy byly přitahovány světlem (jedná se o maladaptabilní chování). Toto chování klesá s koncentrací (1 ng/l–1 µg/l pro fluoxetin, 0,01 – 1 µg/l pro karbamazepin, 0,1 – 1 µg/l pro diazepam). Zatímco pro diazepam a karbamazepin se změny projeví brzy po expozici, u fluoxetinu změna nastane až po zhruba jednom týdnu. Kromě výše zmíněných negativně ovlivňují fototaxi i antibiotika linkomycin (v koncentraci 5 mg/l) a bacitracin (10 mg/l). (Rivetti et al., 2016)

Toxicky působí fluoxetin i na další bezobratlé. Franzellitti et al. (2014) sledovali jeho účinky u slávky středomořské (*Mytilus galloprovincialis*, *Mytilidae*). Vyzkoumali, že tato látka působí u škeblí na signální dráhu spojenou s proteinkinázou A, čímž ovlivňují tvorbu gonád, střední rytmus a pohyb cilií. Dále působí na úrovni genové exprese a snižuje tím schopnost stresové reakce. Také vyvolává změny v lyzozomu, dříve spojené s poruchami růstu a sníženou životaschopností. Použité koncentrace (30–

300 ng/l) byly blízké těm, které se běžně vyskytují v životním prostředí. (Franzellitti et al. (2014)

Benstead et al. (2011) se zaměřili na efekt estrogenů na měkkýše, konkrétně bahenku pruhovanou (*Viviparus viviparus*, *Viviparidae*) a okružáka ploského (*Planorbarius corneus*, *Planorbidae*). Zjistili, že vedle samotné expozice látky je důležité i období (teplota, délka dne, množství potravy), kdy působí na daného živočicha. Zvýšená tvorba vajíček byla zaznamenána pouze na podzim – v období, kdy běžně dochází spíše k útlumu těchto organismů.

Dalšími příklady látek působících toxicky na hrotnatky (*Daphnia sp.*) jsou anthelmintika flubendazol (v koncentraci 0,045 mg/l) a fenbendazol (0,019 mg/l) (Wagil et al., 2015; Puckowski et al., 2017), u ciprofloxacinu v množství 12,8 mg/l byl pozorován vliv na reprodukci (Martins et al., 2012), nepříznivě působí i trimethoprim v koncentraci 8,21 mg/l. (De Liguoro et al., 2012). Toxicita byla zjištěna také u antihistaminik (difenylhydramin při LOEC na rozmnožování 0,0034 mg/l) a to přes působení acetylcholinu. (Berninger et al., 2011) Z veterinárních léčiv je možné považovat za nebezpečnou látku doramektin (EC_{50} u poruchách růstu je 63,7 mg/l) užívanou často jako antiparazitikum. (Kołodziejska et al., 2013)

5.3 Účinky na ryby

Guiloski et al. (2015) sledovali toxicitu diklofenaku jako zástupce NSAID a dexamethasonu jako zástupce steroidních látek. Oba působí oxidativním stresem na játra, dexamethason i na pohlavní žlázy ryb druhu trahir malabarský (*Hoplias malabaricus*, *Erythrinidae*). Snižují tím množství testosteronu u samečků a ohrožují tím jejich reprodukční schopnosti. Účinky se projevují už při dávce 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro diklofenak a 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u dexamethasonu. Mimo ryby mohou glukokortikoidy při dlouhodobém podávání ohrozit oxidativním stresem i ptáky či savce. (Guiloski et al., 2015)

Také diklofenak, ketoprofen a atenolol působí oxidativním stresem na ryby, což může způsobit poškození DNA či inaktivaci enzymů. Z uvedených tří látek je nejvíce nebezpečný diklofenak, kde nebezpečnými zůstávají i rozkladné produkty. (Diniz et al., 2015) Diklofenak ovlivňuje u dospělců příjem potravy i rychlost pohybu (Nassef et al., 2010), u embryí dochází jeho působením k malformacím hlavy a ocasu, deformitám žloutku či skoliózou, souvisí rovněž s jejich mortalitou. (Van den Brandhof, Montforts,

2010) Podobný efekt na dospělé jedince i embrya má i karbamazepin. (Nassef et al., 2010; Van den Brandhof, Montforts, 2010) Metoprolol podobně jako u lidí působí na srdeční frekvenci zárodků. Diklofenak navíc může způsobit i poškození ledvin. (Van den Brandhof, Montforts, 2010)

Ve vyšších dávkách (>1,7 mg/l) může být škodlivý paracetamol i pro ryby a další organismy (jednobuněčné řasy, žahavce, výše zmíněné korýše). Míra toxicity může souviset s výživou (ta totiž může ovlivnit metabolismus glutathionu důležitého pro odbourávání paracetamolu). Vytvořit určitý klíč ke škodlivému působení paracetamolu je vzhledem k rozdílným odpovědím organismů na jeho přítomnost velice obtížné. Mnohdy není ani s jistotou popsána eliminace z organismu, ale předpokládá se, že u ryb, měkkýšů a korýšů je podobná jako u savců. (Nunes et al., 2014)

Působení antihistaminik (difenylhydraminu) na ryby Berninger et al. (2011) připodobňují účinkům SSRI. Valenti et al., (2009) popsali působení sertralínu (zástupce SSRI) na jetečka velkohlavého (*Pimephales promelas*, *Cyprinidae*). Zaznamenali změny chování ve vztahu k potravě, poruchy růstu i reprodukce. Snížení chuti k jídlu vysvětlují down-regulací transportérů pro serotonin – klasický mechanismus účinku známý u savců.

Velmi často zmiňovaným nežádoucím účinkem reziduí látek estrogenní povahy ve vodě je demaskulinizace samečků ryb (dochází ke snižování počtu samčích pohlavních buněk a poškození pohlavních orgánů) a s tím související poruchy reprodukce. Že je to riziko reálné, potvrzují i studie (Vajda et al., 2011; Diniz et al., 2010; Andrew-Priestey et al., 2012) Exogenní estrogeny přijaté rybou zvyšují produkci vitellogeninu (jde o protein, který je součástí dozrávání oocytů), jehož zvýšená koncentrace zvyšuje množství estradiolu, který opět pozitivně stimuluje produkci vitellogeninu. Jeho změněné plazmatické hladiny pak působí na hladiny pohlavních hormonů u samečků. (Diniz et al., 2010; Andrew-Priestey et al., 2012)

Mimo změn na úrovni produkce hormonů působí endogenní disruptory (mezi nimi i estrogeny) i histologické změny. Zasaženy mohou být játra, ledviny, slezina nebo varlata (vlivem vitellogeninu jsou menší velikosti). Vedle toho dochází k inhibici spermatogeneze a danou tkáň ve varlatach nahrazují oocyty. (Diniz et al., 2010)

Působením estrogenů v odpadních vodách nedochází pouze ke změně fyziologických procesů, ale i ke změnám v chování ryb. Gracia-Reyero et al. (2011)

testovali jelečka velkohlavého (*Pimephales promelas*, *Cyprinidae*) a zjistili, že po vystavení zbytkům těchto látek v odpadních vodách byli samečci méně úspěšní v získání hnízda s vajíčky. Zároveň se snížila jejich agrese a celkově tendence k zahnízdění a starostlivosti o oplodněná vajíčka. Zároveň s tím dochází i ke změně genové exprese a ovlivnění imunitního systému. (Gracia-Reyero et al., 2011)

Jinou steroidní strukturou s aktivitou endogenního disruptoru je spironolakton. Bylo zjištěno, že u medaky japonské (*Oryzias latipes*, *Adrianichthyidae*) a jelečka velkohlavého došlo k maskulinizaci samic a na to samé se přišlo i u gambusie komáří (*Gambusia affinis*, *Poeciliidae*) – důkazem maskulinizace bylo prodloužení řitní ploutvičky. Opět zde dochází k ovlivnění produkce vitellogeninu. V porovnání s bezobratlými jsou ryby více citlivé na účinky spironolaktanu. (LaLone et al., 2013)

Z dalších látek působících na hormony může rybí populaci ohrozit i inhibitor 5 α -reduktázy dutasterid. Přestože sledovaný organismus – jeleček velkohlavý (*Pimephales promelas*, *Cyprinidae*) - nemá receptory pro tuto látku totožné s těmi lidskými, mají struktury podobné. Působením dutasteridu došlo ke změnám hladin pohlavních hormonů jak u samic (zvýšení testosteronu a snížení estradiolu, hladina vitellogeninu nebyla ovlivněna), tak u samců (snížení testosteronu a 11-ketotestosteronu). Vedle toho byly nalezeny i změny na samicích pohlavních orgánech a u samců nižší pohyblivost a životaschopnost spermií. Autoři studie nicméně dodávají, že vzhledem k současné spotřebě nejde o příliš velkou hrozbu. (Margiotta-Casaluci et al., 2013)

Na hormonální rovnováhu mohou působit i některá antibiotika. Ji et al. (2010) sledovali působení sulfathiazolu, oxytetracyklinu a chlortetracyklinu u medaky japonské (*Oryzias latipes*, *Adrianichthyidae*) v koncentracích v řádu několika desítek mg/l (což je množství opět násobně vyšší než v odpadních vodách a prostředí). Zjistili zvýšenou aktivitu aromatázy (pravděpodobně díky větší expresi příslušných genů) – enzymu zodpovědného za přeměnu androstendionu na estron a testosteron na estradiol, čímž je opět ovlivněno rozmnožování. Estrogenní aktivitou se vyznačuje i působení ibuprofenu v koncentracích podobných těm v životním prostředí. (Han et al., 2010) Přestože samostatně nehrozí v přírodě od těchto látek nebezpečí, problém může nastat při kombinaci s jinými látkami s estrogenní aktivitou. Takto synergicky působí např.

ketokonazol s 17 α -ethinylestradiolem (snižují metabolickou clearance xenobiotika a steroidů). (Ji et al., 2010)

Kromě přímého působení se některé látky dokáží v tělech ryb kumulovat. Tuto schopnost má např. gemfibrozil, který byl nalezen v plazmě karase stříbrného (*Carassius auratus*, *Cyprinidae*); gemfibrozil následně snižuje množství testosteronu. Podobně byl nalezen i fluoxetin a jeho metabolit norfluoxetin u medaky japonské (*Oryzias latipes*, *Adrianichthyidae*) (v mozkové tkáni v množství několika ng/g). Z jejich nalezených množství a vypočtených biokoncentračních faktorů lze usuzovat, že se v tkáních ryb hromadí více než u savců. Přestože u diklofenaku byl zjištěn nízkých biokoncentrační faktor (vycházelo se z koncentrace v plazmě), velké množství ho bylo nalezeno v játrech, ledvinách, žlábrách i svalech. Z výsledků naproxenu se dá usuzovat, že dalším místem hromadění aktivních látek i metabolitů může být žluč. (Zenker et al., 2014)

5.4 Účinky na jiné živočichy

Diklofenak není nebezpečný jen pro bezobratlé a ryby. Z Indie a Pákistánu jsou známé případy úmrtí supů (*Gyps bengalensis*, *G. indicus*, *G. africanus*, *G. coprotheres*, *G. fulvus*, *Accipitridae*) po požití kontaminované potravy. Post-mortem bylo zjištěno ledvinné poškození a viscerální dna (stav, kdy se uráty hromadí na vnitřních orgánech). (Cuthbert et al., 2011) Podobné účinky může mít i další NSAID – ketoprofen. (Naidoo et al., 2010)

Dalším nežádoucím jevem spojeným s výskytem farmak v životním prostředí je rezistence bakterií k antibiotikům. Nejvíce nebezpečnými jsou antibiotika užívaná ve veterinární medicíně; přispívají navíc i ke zkřížené rezistenci. Nejčastěji se tento problém týká chinolonů, tetracyklinů a β -laktámů. Popsána ve velké míře byla ale i u sulfonamidů. (Kümmerer, 2004; Jesús García-Galán et al., 2009; Baran et al., 2011) Z pohledu rezistentních druhů bakterií patří k nejvýrazněji rezistentním vankomycin-rezistentní enterokoci, meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a multirezistentní pseudomonády. (Kümmerer, 2004)

Co se přímého ohrožení lidí z konzumace kontaminované vody týká, nemělo by hrozit žádné nebezpečí. Tento závěr vychází z porovnání limitů pro obsah léčiv ve vodě a jejich skutečnou koncentraci v prostředí – zjistilo se, že skutečné množství je mnohem menší než stanovené limity. S tím souvisí, že je mnohem větší pravděpodobnost, že

člověk přijme zbytky léčiva spíše s potravou (např. kontaminované rybí maso) než s vodou. Z tohoto důvodu byly pro látky, které se mohou vyskytovat v potravě a pitné vodě, stanoveny přijatelné denní dávky a tolerované denní dávky. (Zenker et al., 2014)

5.5 Omezení rizik

Vzhledem k existujícím rizikům by bylo vhodné se jim pokoušet předcházet. Možností je několik: vhodně tvořenou legislativou, lepšími technologiemi čištění odpadních vod či snížením spotřeby léčiv.

Základem pro vyhodnocení účinků a rizik je sběr dat o již proběhlých testech. Data z testů ekotoxicity studií jsou dostupná jak v otevřené recenzované literatuře, tak v ekotoxikologických databázích (ECETOC pro EU a ECOTOX pro USA), nicméně množství takto popsaných látek je omezené. Obzvláště pro nové látky mohou tato data chybět. Důvodem pro to je hlavně nízký limit předpokládané (PEC) nebo naměřené koncentrace v životním prostředí nutný pro další sledování toxicity. (Kar et Roy, 2010) Kromě sběru je samozřejmě nutné, aby byly databáze s těmito informacemi v případě potřeby přístupné. V současné době nejsou ovšem tato data při EMA volně dostupná, a tak přichází tlak od příslušných národních agentur na zpřístupnění databází. Některé informace jsou již volně přístupné, ale jejich množství a kvalita není dostačující. (Küster et Adler, 2014)

Jak bylo napsáno výše, výsledky ERA se používají v rámci registračního řízení léčiv. Nicméně pro efektivnější ochranu životního prostředí by bylo vhodné zahrnout léčiva i do legislativy. Existuje sice Směrnice 2006/118/ES o ochraně podzemních vod před znečištěním a zhoršováním stavu, ta se ale týká pouze biocidů a pesticidů a nezahrnuje farmaka. Přesto existují určitá léčiva, která spadají pod monitorování v rámci Směrnice 2000/60/ES, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky – jde o halogenované organické sloučeniny (Příloha VIII). Z konkrétních léčiv se nově od roku 2013 podle Směrnice 2013/39/EU, kterou se mění směrnice 2000/60/ES a 2008/105/ES, pokud jde o prioritní látky v oblasti vodní politiky, sleduje množství diklofenaku, 17 α -ethinylestradiolu a 17 β -estradiolu. (Küster et Adler, 2014)

Dalším opatřením ke snížení množství farmak v životním prostředí je určité zlepšování technologií používaných při čištění vody. (Li, 2014; Taylor, Senac, 2014) Přestože je dnes účinnost ČOV velmi vysoká, stále existují sloučeniny, které se nedaří

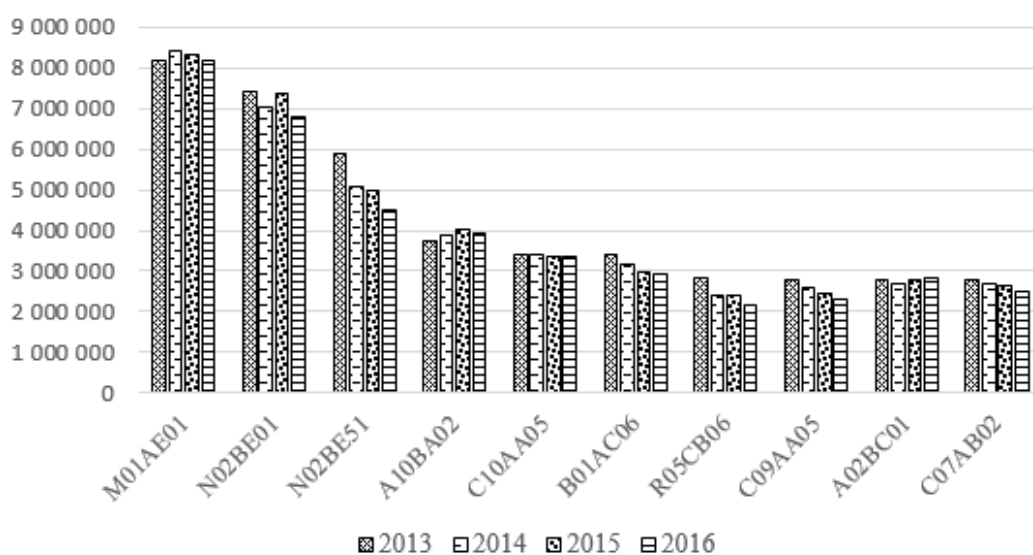
úspěšně eliminovat (viz Tabulka 2). Ovšem jedinou cestou, jak se farmaka dostávají do odpadních vod není s močí a stolicí, případně z továren, ale i nevhodným zbavováním se prošlých léků (viz Obrázek 1), bylo by proto vhodné nadále působit na pacienty a jejich příbuzné, aby nespotřebované anebo prošlé léčivé přípravky odnášeli do lékáren. (Taylor, Senac, 2014)

Snížení množství vylučovaných metabolizovaných nebo nemetabolizovaných účinných látek z těla do odpadních vod by se mělo dosáhnout i snížením jejich spotřeby. Nicméně spotřeba léčiv spíše roste – léčivé přípravky jsou lépe dostupné (Küster, Adler, 2014), a navíc dochází ke stárnutí populace (Ministerstvo práce a sociálních věcí, 2015), s čímž bude pravděpodobně spojeno i přibývání chronických onemocnění v populaci (u starších lidí jde nejčastěji o kardiovaskulární choroby, rakovinu, diabetes mellitus a demenci) a tím i nutnosti medikamentózní léčby. (Rizzuto et al., 2017) Touto cestou tedy nepůjde snížit množství aktivních látek v životním prostředí.

6 Léčiva

6.1 Výběr léčiv

Léčiva vybraná pro tuto práci byla vytipována na základě spotřeby uvedené v Automatizovaném informačním systému léčivých přípravků (MV-AISLP) – jde o humánní léčivé přípravky s počtem vydaných balení v roce 2013 vyšším než 600 000. Do výběru nejsou zahrnuty léčiva s lokálním účinkem, protože se u nich nepředpokládá významný přechod do systémové cirkulace. Stejně neobsahuje ani elektrolyty a vitaminy – vzhledem k povaze těchto látek je málo pravděpodobné, že by tvořily riziko pro životní prostředí. (EMA, 2006)



© Obrázek 4: Vývoj spotřeb některých léčivých přípravků v letech 2013–2016 (M01AE01 – Ibuprofen, N02BE01 – Paracetamol, N02BE51 – Paracetamol, kombinace kromě psycholeptik, A10BA02 – Metformin, C10AA05 – Atorvastatin, B01AC06 – Kyselina acetylsalicylová, R05CB06 – Ambroxol, C09AA05 – Ramipril, A02BC01 – Omeprazol, C07AB – Metoprolol). (MV-AISLP)

Spotřeba léčiv se udává v různých jednotkách (počet vydaných/prodaných balení, definovanou denní dávkou, předepsaných denních dávek či jako cena), je však bezpodmínečně nutné, aby bylo umožněno srovnání – ať už v čase, tak i mezi jednotlivými státy. Z tohoto důvodu je výhodné používat jako ukazatel spotřeby množství definovaných denních dávek v přepočtu na 1000 obyvatel – v Tabluce 2 je porovnání výsledné spotřeby vyjádřením počtu balení a DDD/t.o./d. (Kořístková, Grudmann, 2006) Právě tento údaj spolu s počtem balení jednotlivých přípravků a cenou je uveden v AISLPu. Informace uvedené v databázi AISLPu vycházejí z údajů státních institucí

a jiných organizací, některé údaje pochází i z běžně dostupných internetových stránek. Celá databáze je pravidelně čtvrtletně aktualizována. (Ládová et al., 2016)

	ATC skupina	Léčivo	DDD/t.o./d		ATC skupina	Léčivo	Počet balení
1	B03BB01	Kyselina listová	89.8438	1	M01AE01	Ibuprofen	8 184 301
2	B01AC06	Kyselina acetylsalicylová	58.9384	2	N02BE01	Paracetamol	6 774 207
3	C10AA05	Atorvastatin	58.0710	3	B05BB01	Elektrolyty	6 548 691
4	C09AA05	Ramipril	56.4059	4	N02BE51	Paracetamol, kombinace kromě psycholeptik	4 511 127
5	A11CC05	Cholekalciferol	55.9707	5	A10BA02	Metformin	3 921 123

Tabulka 2: Porovnání nejpoužívanějších léčiv pod DDD/t.o./d a počtu spotřebovaných balení za rok 2016. (MV-AISLP)

6.2 ATC klasifikace

Anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém dělí léčivé látky do kategorií na základě svých terapeutických, farmakologických a chemických vlastností. Využívá pěti na sebe navazujících úrovní. První hlavní kategorie je určována podle části organismu, kde se odehrává účinek – anatomická úroveň. Druhá vyjadřuje hlavní terapeutické využití, třetí souvisí s farmakologií, čtvrtá odráží chemickou strukturu a pátá vyjadřuje vlastní léčivo. (WHOCC, 2011)

Anatomická skupina	A	Trávicí trakt a metabolismus
Terapeutická skupina	A02	Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity
Terapeutická/farmakologická podskupina	A02B	Léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu
Chemická podskupina	A02BC	Inhibitory protonové pumpy
Léčivá látka	A02BC01	Omeprazol

Tabulka 3: Zařazení omeprazolu dle ATC klasifikace. (MV-AISLP)

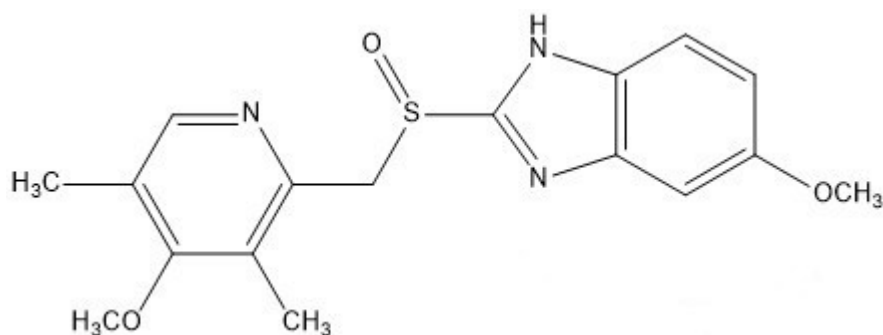
6.3 Mechanizmy účinku a metabolismus vybraných léčiv

6.3.1 Anatomická skupina: A – Trávicí trakt a metabolismus

6.3.1.1 Terapeutická skupina: A02 – Léčiva k terapii onemocnění spojených s poruchou acidity

6.3.1.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: A02B – Léčiva k terapii peptického vředu a refluxní choroby jícnu*

Omeprazol (A02BC01; Obrázek 5) a pantoprazol (A02BC02) jsou inhibitory protonové pumpy (zařazení dle ATC viz výše). Aktivují se v přítomnosti vodíkových iontů v žaludku a následně se váží na SH-skupiny protonové pumpy, čímž na několik hodin zablokují sekreci HCl. Jejich metabolity se vylučují ledvinami. (Mirossay et al., 2006) Oba se vylučují ve formě metabolitů (hlavní u omeprazolu je hydroxyomeprazol, pro pantoprazol to je desmethylpantoprazol konjugovaný se sulfátem) převážně močí, pouze 20 % se vyloučí stolicí. (MV-AISLP)



© Obrázek 5: Vzorec omeprazolu. (Hartl et al., 2012)

6.3.1.2 Terapeutická skupina: A03 – Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu

6.3.1.2.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: A03A – Léčiva k terapii funkčních poruch gastrointestinálního traktu*

Silikony (A03AX13; chemická podskupina Jiných léčiv k terapii funkčních poruch GIT) snižují povrchové napětí, a proto se používají k odstranění nahromaděných plynů ve střevech. V léčivých přípravcích bývají obsaženy simetikon a dimetikon, což jsou silikonové oleje. (Lincová, Farghali, 2007) Z těla odcházejí v nezměněné podobě stolicí. (MV-AISLP)

6.3.1.3 Terapeutická skupina: A06 – Léčiva proti zácpě

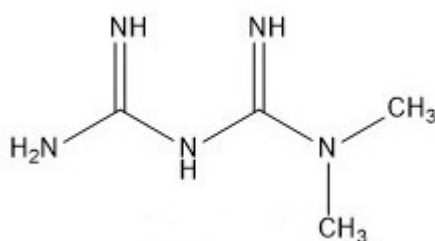
6.3.1.3.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: A06A – Léčiva proti zácpě*

Laxativa podporují vyprazdňování střev různými způsoby. Kontaktní laxativa (chemická podskupina A06AB), jejichž zástupcem je uvedený pikosíran sodný (A06AB08), přímo dráždí sliznici střev. (Mirossay et al., 2006) Přeměnou za pomoci bakterií vzniká metabolit bis-(*p*-hydroxyfenyl)pyridyl-2-methan s vyšší lipofilitou, který se následně vstřebává. (MV-AISLP) Tím se zvýší prokrvení a následně i peristaltika. (Mirossay et al., 2006) Z organismu se vylučuje převážně stolicí. (MV-AISLP)

6.3.1.4 Terapeutická skupina: A10 – Léčiva k terapii diabetu

6.3.1.4.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: A10B – Antidiabetika, kromě inzulinů*

Metformin (A10BA02; Obrázek 6) jako zástupce antidiabetik ze skupiny biguanidů (dle ATC podskupina A10BA) snižuje glykémii tím způsobem, že omezuje syntézu glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy a zároveň stimuluje glykogensyntetázu a tvorbu glykogenu uvnitř buněk; ve svalech podporuje vychytávání a zpracování glukózy. Mimo to působí příznivě i na plazmatickou koncentraci triacylglycerolů (snižuje ji) a HDL-cholesterolu (tu naopak zvyšuje). (Martínková et al., 2007) Eliminuje se glomerulární filtrací a tubulární sekrecí v nezměněné podobě. (MV-AISLP) Užívá se u diabetu mellitu 2. typu. (Martínková et al., 2007)



© Obrázek 6: Vzorec metforminu. (Hartl et al., 2012)

Glimepirid (A10BB12) je další ze skupiny antidiabetik, tentokrát ale z podskupiny derivátů sulfonylmočoviny (chemická podskupina A10BB). Ty zvyšují sekreci již hotového inzulínu z β -buněk pankreatu a to tak, že blokují jejich kaliový kanál, tím dojde k vzestupu intracelulární koncentrace draslíku a následně uvolnění inzulínu. (Martínková et al., 2007) Více než polovina glimepiridu (ovšem ve formě metabolitů) se

vylučuje močí, 35 % stolicí, v obojím byly nalezeny hydroxyderivát a karboxyderivát. (MV-AISLP)

6.3.2 Anatomická skupina: B – Krev a krevtovorné orgány

6.3.2.1 Terapeutická skupina: B01 – Antikoagulancia, antitrombika

6.3.2.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: B01A – Antikoagulancia, antitrombika*

Warfarin (B01AA03; chemická podskupina Antagonistů vitamínu K) je podobně jako skupina heparinů (např. nadroparin) antikoagulantem. Warfarin je možné podat perorálně a působí jako antagonist vitamínu K (ten je potřeba k tvorbě koagulačních faktorů II, VII, IX a X). (Martínková et al., 2007) Vylučuje se močí ve formě svých neaktivních metabolitů (oxiduje se za pomoci cytochromu P450 na hydroxywarfarin, který je dále na hydroxylových skupinách glukuronidován) (MV-AISLP; Pugh et al., 2014).

Kyselina acetylsalicylová (B01AC06; chemická podskupina Antiagregancí kromě heparinu) jakožto antiagregant inhibuje acetylaci COX 1, která je potřebná pro syntézu TXA₂ z kyseliny arachidonové, jež se vyskytuje v membráně krevních destiček, a tím naruší rovnováhu mezi látkami podporujícími agregaci trombocytů (TXA₂) a inhibujícími agregaci (prostaglandin I₂). (Martínková et al., 2007) Z těla se pak vylučuje renální cestou ve formě metabolitů (hlavně kyselina salicylová, kyselina salicylurová, salicylphenolglukuronid, salicylacylglukuronid, kyselina gentisová a kyselina gentisurová). (MV-AISLP)

6.3.3 Anatomická skupina: C – Kardiovaskulární systém

6.3.3.1 Terapeutická skupina: C01 – Kardiaka

6.3.3.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C01A – Srdeční glykosidy*

Digoxin (C01AA05, chemická podskupina Digitalisových glykosidů) působí na srdce jak přímo (pozitivně inotropně), tak nepřímo (negativně chronotropně a dromotropně). Přímo je to přes blokádu Na⁺/K⁺-ATP-ázy, čímž se zvýší koncentrace sodíku v buňce, což dále ovlivňuje výměnu Na⁺ a Ca²⁺ a zvýší tedy intracelulární koncentraci vápníku, který je potřeba pro kontrakci srdečního svalu. Negativní působení

je způsobeno zesílením účinku parasymptiku. (Mirossay et al., 2006) Z těla odchází z větší části v nezměněné podobě ledvinami. (MV-AISLP)

6.3.3.1.2 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C01C – Kardiotonika, kromě srdečních glykosidů*

Noradrenalin (C01CA03, chemická podskupina Adrenergních a dopaminergních látek) je přirozený katecholamin působící na sympatikus, zejména na jeho α -receptory (způsobuje mj. glykogenolýzu v játrech, kontrakci dělohy, mydriázu, uvolnění svalstva gastrointestinálního traktu či bronchodilataci). Zvyšuje rovněž systolický a diastolický tlak. (Martínková et al., 2007) Hlavní exkreční cestou pro neúčinné metabolity jsou ledviny. (MV-AISLP)

6.3.3.2 *Terapeutická skupina: C02 – Antihypertenziva*

6.3.3.2.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C02A – Antiadrenergní látky, centrálně působící*

Moxonidin (C02AC05) a rilmenidin (C02AC06, oba patří do chemické podskupiny Antagonistů imidazolinových receptorů) fungují jako antihypertenziva. Působí na I_1 -receptory a centrálně snižují činnost sympatiku – účinky se podobají působení α_2 -simpatomimetik. Na rozdíl od nich se ovšem při náhlém vysazení léčiva vyskytuje pouze mírná forma rebound fenoménu a slabší nežádoucí účinky jako sedace a slinění. (Lincová, Farghali, 2007) Oba se z více než poloviny vylučují močí, společně s metabolity (prošlé dehydrogenací, hydrolýzou či oxidací). (MV-AISLP)

6.3.3.3 *Terapeutická skupina: C03 – Diuretika*

6.3.3.3.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C03A – Diuretika s nižším účinkem, thiazidy; C03B – Jiná diuretika s nižším účinkem, kromě thiazidů*

Hydrochlorothiazid (C03AA03, chemická podskupina ATC Thiazidy samotné) a indapamid (C03BA11, chemická podskupina Sulfonamidy, samotné) účinkují v distálním tubulu, inhibují zde zpětnou absorpci Na^+ a naopak podporují reabsorpci Ca^{2+} ; mají pomalejší nástup, ale působí déle. (Martínková et al., 2007) Vylučují se močí – hydrochlorothiazid jako parentní látky, indapamid obvykle ve formě metabolitů.

(MV-AISLP) Obě látky se používají jako antihypertenziva, u městnavého srdečního selhání, nefrolitiázy a nefrogenního diabetu insipidu. (Martínková et al., 2007)

6.3.3.3.2 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C03C – Diuretika s vysokým účinkem*

Furosemid (C03CA01, chemická podskupina Sulfonamidy, samotné) patří mezi kličková diuretika a jak už z názvu vyplývá, působí v Henleově kličce. Stejně jako thiazidy blokuji reabsorpci Na^+ , zde ovšem blokadou přenašeče $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Zvýšenou diurézou z těla rovněž odchází i H^+ a K^+ a může dojít až k metabolické alkalóze. (Martínková et al., 2007) Z těla odchází hlavně v nemetabolizované formě ledvinami. (MV-AISLP) Užívají se u edematózních stavů. (Martínková et al., 2007)

6.3.3.3.3 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C03D – Kalium šetřící diuretika*

Na vyrovnání ztrát K^+ se užívají kalium šetřící diuretika, která inhibují přirozenou funkci aldosteronu (zvýšená činnost Na^+K^+ ATP-ázy). Jejich zástupcem je spironolakton (C03DA01, chemická podskupina Antagonistů aldosteronu). (Martínková et al., 2007) Při průchodu tělem se metabolizuje hlavně na kanrenon a převážně ve formě metabolitů se z poloviny vylučuje močí a ze třetiny stolicí. (MV-AISLP)

6.3.3.4 Terapeutická skupina: C05 – Vazoprotektiva, venofarmaka

6.3.3.4.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C05C – Látky stabilizující kapiláry*

Diosmin (C05CA53) i rutosid (C05CA51, oba chemická podskupina Bioflavonoidů) se používají jako venotonika – zlepšují tonus žil a mikrocirkulaci. Nicméně jejich mechanismus působení není zatím plně znám. (Martinez-Zapata et al., 2016) Mimo to diosmin vykazuje i antioxidační a protizánětlivou aktivitu (Imam et al., 2015) a i rutosid potlačuje oxidační stres (Lemmens et al., 2014) Diosmin se vylučuje převážně stolicí, rutosid i močí. (MV-AISLP)

6.3.3.5 Terapeutická skupina: C07 – Beta-blokátory

6.3.3.5.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C07A – Beta-blokátory*

Beta-blokátory (antagonisté β_1 -receptorů; v seznamu zahrnutý bisoprolol – C07AB07, betaxolol – C07AB05, metoprolol – C07AB02) negativně ovlivňují srdeční

výdej, syntézu reninu v ledvinách a na centrální úrovni redukuje tonus sympatiku. Stejně jako karvedilol (C07AG02), který navíc působí blokádu α_1 -receptorů (dle ATC chemická podskupina C07AG – Alfa- a beta-blokátory) redukuje periferní cévní rezistenci, se používají jako antihypertenziva. (Martínková et al., 2007) Selektivní beta-blokátory se exkretují močí v různé míře metabolizovány (nejvíce metoprolol – až 95 %, nejméně naopak bisoprolol – pouze z 50 %), karvedilol z těla odchází žlučí ve formě metabolitů (např. 4-hydroxyfenol). (MV-AISLP)

6.3.3.6 Terapeutická skupina: C08 – Blokátory kalciových kanálů

6.3.3.6.1 Terapeutická/farmakologická podskupina: C08C – Selektivní blokátory kalciových kanálů s převáž. vaskul. účinkem

Antagonisté Ca^{2+} kanálů dihydropyridinového typu (chemická podskupina C08CA – Dihydropyridinové deriváty), kam patří amlodipin (C08CA01), felodipin (C08CA02) a nitrendipin (C08CA08), inhibují vstup Ca^{2+} do buňky a tím pádem způsobují vazodilataci cév, čímž redukuje dotížení. Užívají se rovněž jako antihypertenziva nebo u anginy pectoris. (Martínková et al., 2007) Všechny se vylučují hlavně močí, nejčastěji ve formě neaktivních metabolitů. (MV-AISLP)

6.3.3.7 Terapeutická skupina: C09 – Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém

6.3.3.7.1 Terapeutická/farmakologická podskupina: C09A – ACE inhibitory, samotné

Inhibitory ACE (perindopril – C09AA04, ramipril – C09AA05) blokují přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II, z něhož by následně vznikal například aldosteron. (Martínková et al., 2007) V těle se nejprve musí oba přeměnit v účinné metabolity – perindoprilát a ramiprilát. (MV-AISLP) Jejich vliv je komplexní a zahrnuje snížení sympatomimetické aktivity, pokles periferní cévní rezistence, snižují remodelaci srdce či potlačují proteinurii a zlepšují ledvinné funkce, čehož se využívá u diabetu. Dále se používá u hypertenze či v sekundární prevenci po infarktu myokardu. (Martínková et al., 2007) Jsou exkretovány metabolizované ledvinami. (MV-AISLP)

6.3.3.7.2 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C09C – Antagonisté angiotensinu II, samotní*

Antagonisté receptorů pro angiotenzin II (AT1), neboli sartany (losartan – C09CA01, telmisartan – C09CA07) působí podobně jako výše zmíněný perindopril a ramipril s tím rozdílem, že se při jejich užívání nekumuluje bradykinin a díky tomu jsou eliminovány nežádoucí účinky spojené s tímto jevem, jako jsou suchý kašel a angioedém. (Martínková et al., 2007) Zatímco telmisartan se vylučuje nemetabolizovaný výhradně stolicí, losartan a jeho metabolity odchází z těla stolicí i močí. (MV-AISLP)

6.3.3.8 Terapeutická skupina: C10 – Látky upravující hladinu lipidů

6.3.3.8.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: C10A – Látky upravující hladinu lipidů, samotné*

Inhibitory HMG-CoA-reduktázy (dle ATC chemická podskupina C10AA) – zde zastoupeny simvastatinem (C10AA01), atorvastatinem (C10AA05) a rosuvastatinem (C10AA07) – blokují jeden z prvních kroků syntézy cholesterolu v játrech – přeměnu 3-HMG-CoA na mevalonát. Snížením endogenní syntézy se zvyšuje tvorba LDL-receptorů, které vychytávají LDL-částice z krevní plazmy. Mimo snížení LDL-cholesterolu, snižují rovněž i koncentraci triacylglycerolů a mírně zvyšují HDL-cholesterol. Vylučují se převážně žlučí. (Mirossay et al., 2006)

6.3.4 Anatomická skupina: G – Urogenitální trakt a pohlavní hormony

6.3.4.1 Terapeutická skupina: G03 – Pohlavní hormony a modulátory genitálního systému

6.3.4.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: G03A – Hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci*

Gestoden a ethinylestradiol (G03AA10, chemická podskupina Progestiny a estrogy, fixní kombinace) se vyskytují v kombinované hormonální antikoncepci. Gestoden působí jako přirozený hormon progesteron – stimuluje přechod děložní sliznice do sekreční fáze, redukuje stažlivost svalstva dělohy a podporuje tvorbu specifického hlenu žlázami děložního hrdla, které se tímto stává neprostupné pro spermie. Při současném podání s estrogy, jejichž zástupcem je zde ethinylestradiol, redukuje gestageny množství estrogenových receptorů v děložní sliznici a zároveň brání jejich

další tvorbě. Mimo růstu endometria brání estrogeny při soustavném podávání ovulaci, což přispívá antikoncepčnímu účinku. (Lincová, Farghali., 2007) Po metabolizaci v játrech (gestoden prochází redukcí a hydroxylací, u ethinylestradiolu vznikají hydroxy- a methylderiváty, později kojugované s kyselinou gluuronovou a sírovou). Vylučují se z těla močí i stolicí. (MV-AISLP)

6.3.4.2 Terapeutická skupina: G04 – Urologika

6.3.4.2.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: G04C – Léčiva k terapii benigní hyperplazie prostaty*

Tamsulosin (G04CA02) je uroselektivní antagonist α_1 -receptorů (ATC chemická podskupina G04CA), což znamená, že na hladkou svalovinu cév působí minimálně, a jeho hlavním účinkem je kontrakce hladkých svalů prostaty. (Martínková et al., 2007) Pouze 9 % nezměněné látky se eliminuje močí, zbytek tvoří metabolity. (MV-AISLP)

6.3.5 Anatomická skupina: H – Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulínů

6.3.5.1 Terapeutická skupina: H02 – Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci

6.3.5.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: H02A – Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci, samotné*

Methylprednisolon (H02AB04), prednison (H02AB07) a hydrokortison (H02AB09; všechny chemická podskupina Glukokortikoidů)) se jako steroidní látky váží na steroidní receptory a v tomto komplexu se poté nasedá na specifické sekvence DNA a regulují tak transkripci určitých genů. Následně vytvořené proteiny či enzymy pak ovlivňují buněčnou odpověď. (Mirossayet al., 2006) Biotransformace probíhá v játrech, kde u některých (prednisonu) dochází nejprve k přeměně na aktivní formu (prednisolon). Z těla odchází převážně ve formě metabolitů (např. pro methylprednison jsou hlavní 20α -hydroxymethylprednisolon a 20β -hydroxymethylprednisolon), pouze minimálně v původní podobě aktivní látky (5 % pro methylprednison, 2 – 5 % jako prednison a 11 – 24 % jako prednisolon a pouze 0,5 % jako hydrokortison). (MV-AISLP) Působí rovněž antiflogisticky (snižují produkci zánětlivých, a naopak podporují tvorbu protizánětlivých mediátorů), cytotoxicky a potlačují imunitní odpověď organismu. (Mirossayet al., 2006)

6.3.5.2 Terapeutická skupina: H03 – Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy

6.3.5.2.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: H03A – Tyreoidální léčiva*

Účinek levothyroxinu (H03AA01 – sodná sůl; chemická podskupina Hormonů štítné žlázy) vychází z přirozeného účinku tyreoidálních hormonů. Váží se na své vlastní glukokortikoidní receptory a následně přes zvýšení rychlosti transkripce mRNA stimuluje tvorbu určitých enzymů. Kromě ovlivnění růstu a vývoje organismu působí i na snížení koncentrace cholesterolu v krvi interferencí s oxidativní fosforylací v mitochondriích. (Mirossay, 2006) V organismu se metabolizuje (deiodizací) nejprve na aktivní a poté na neaktivní metabolity, které jsou z 20 – 40 % vylčovány stolicí a 30 – 55 % močí. (MV-AISLP)

6.3.6 Anatomická skupina: J – Antiinfektiva pro systémovou aplikaci

6.3.6.1 Terapeutická skupina: J01 – Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci

Protiinfekční látky se dají rozřadit dle chemické struktury na tetracykliny, beta-laktamy, sulfonamidy, makrolidy a další – toto dělení využívá ATC klasifikace. Jinými způsoby dělení by pak bylo na baktericidní a bakteriostatické, či podle mechanismu účinku.

6.3.6.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: J01A – Tetracykliny*

Doxycyklin (J01AA02) je zástupcem skupiny tetracyklinů. Ty se váží na 30S podjednotku bakteriálního ribozomu a tím znemožňují tvorbu bílkovin, působí bakteriostaticky. (Martínková et al., 2007) Přechází do mateřského mléka, dobře se distribuuje i do dalších tkání. Jen z malé části se metabolizuje (<10 %), na eliminaci z těla se zhruba stejným dílem podílí jak stolice, tak moč. (MV-AISLP)

6.3.6.1.2 *Terapeutická/farmakologická podskupina: J01C – Beta-laktámová antibiotika, peniciliny; J01D – Jiná beta-laktámová antibiotika*

Do těchto dvou podskupin patří fenoxymethylpenicilin (J01CE02 – chemická podskupina Penicilinů citlivých k působení beta-laktamázy), oxacilin (J01CF04 – chemická podskupina Penicilinů rezistentních k působení beta-laktamázy), amoxicilin (samotný J01CA04, v kombinaci s enzymovým inhibítozem J01CR02) a cefuroxim (J01DC02 – chemická podskupina Cefalosporinů II. Generace). Peniciliny

a cefalosporiny, souhrnně beta-laktamy, interagují s penicilin binding proteins, porušují tím funkci peptidoglykanu v buněčné membráně a vedou k lýze buňky. (Martínková et al, 2007) Míra metabolizace se liší podle jednotlivých látek: cefuroxim a fenoxymethylpenicilin se nepřeměňují vůbec, oxacilin částečně přechází i na aktivní metabolity, amoxicilin se mění na neaktivní kyselinu penicilánovou (10–25 % podané dávky je takto vyloučeno močí), intenzivně je metabolizována kyselina klavulanová. Exkrece probíhá nejčastěji renální cestou. (MV-AISLP)

6.3.6.1.3 *Terapeutická/farmakologická podskupina: J01E – Sulfonamidy a trimethoprim*

Sulfonamidy zasahují do metabolismu bakterie kompeticí s kyselinou paraaminobenzoovou o zabudování do kyseliny listové nezbytné pro růst mikrobů. S výhodou se zde používá kombinace s trimethoprimem, který inhibuje dihydrofolátreduktázu a působí tak společně duálním mechanismem proti tvorbě kyseliny listové. (Martínková et al., 2007) Přiřadit sem můžeme například sulfamethoxazol (samotný – J01EC01, kombinace s trimethoprimem – J01EE01). Sulfamethoxazol se acetyluje na *N*₄-acetyl-sulfamethoxazol (61 % léčiva), dále se metabolizuje konjugací s kyselinou glukuronovou (21 % léčiva); trimethoprim se přeměňuje oxidací a hydroxylací. Hlavním způsobem vylučování z těla je prostřednictvím moči. (MV-AISLP)

6.3.6.1.4 *Terapeutická/farmakologická podskupina: J01F – Makrolidy, linkosamidy a streptograminy*

Makrolidy (klarithromycin – J01FA09, azithromycin – J01FA10) rovněž interferují s bílkovinami na úrovni ribozomů, tentokrát ale na 50S podjednotce. (Martínková et al., 2007) Oba opouští organismus močí, někdy i v nezměněné podobě (pro klarithromycin to je zhruba 20 %, u azithromycinu 12 % dávky); metabolity (např. 14-hydroxyklarithromycin) se vyskytují i ve stolici. (MV-AISLP)

6.3.7 Anatomická skupina: M – Muskuloskeletární systém

6.3.7.1 Terapeutická skupina: M01 – Protizánětlivá a protirevmatická léčiva

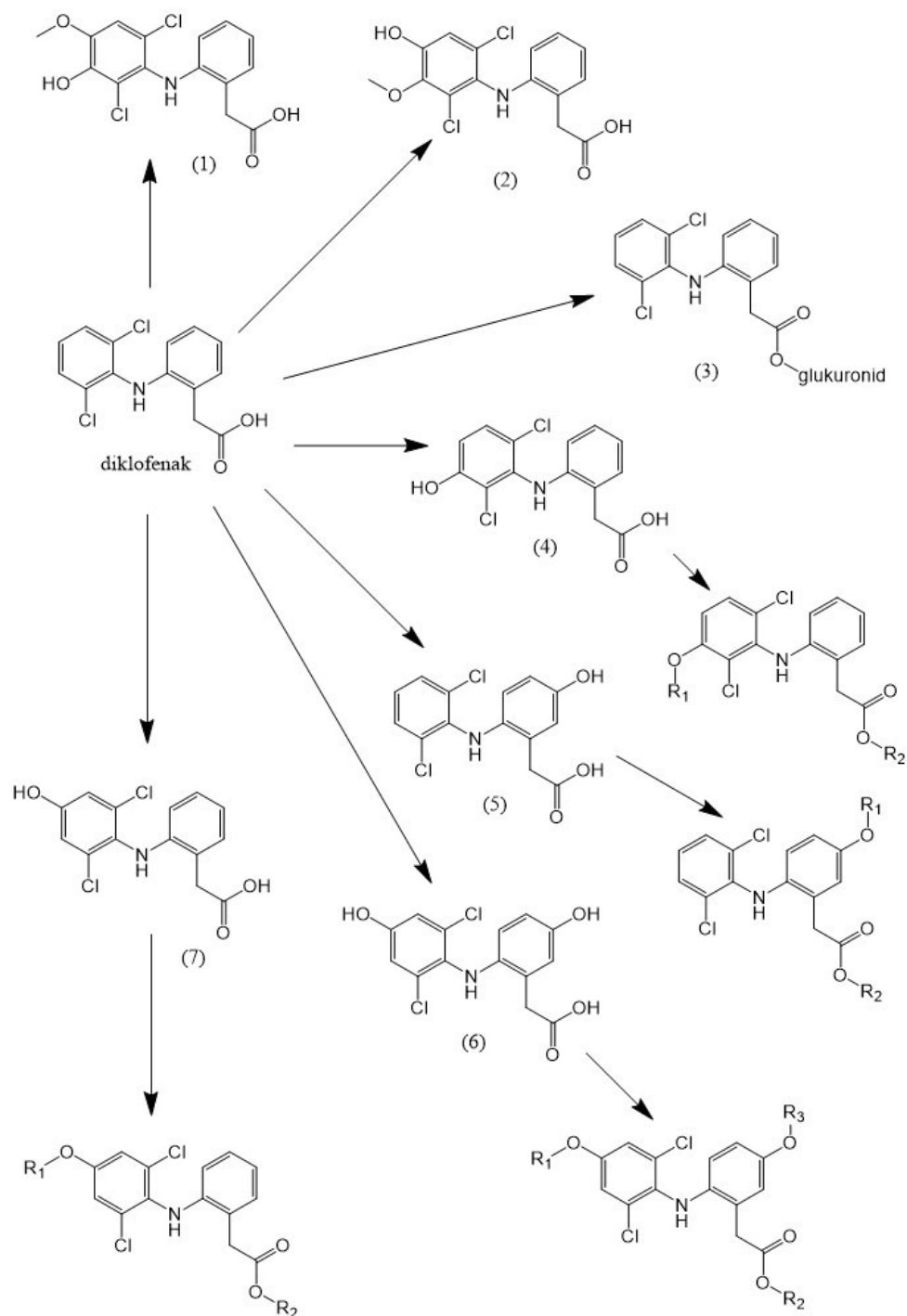
6.3.7.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: M01A – Nesteroidní protizánětlivá léčiva a protirevmatická léčiva*

Tato podskupina obsahuje řadu léčiv různých chemických struktur (ve výběru zastoupené diklofenakem – M01AB05 – chemická podskupina Derivátů kyseliny octové a příbuzná léčiva; meloxicamem – M01AC06 – podskupina Oxikamů; ibuprofenem – M01AE01 – podskupina Derivátů kyseliny propionové; nimesulidem M01AX17 – podskupina Jiných nesteroidních protizánětlivých a protirevmatických léčiv). Mají totožný mechanismu účinku – inhibují aktivitu cyklooxygenázy. Diklofenak, meloxicam a nimesulid se označují jako COX-2 preferenční, protože pouze v menší míře působí na COX-1, a tedy je zde menší riziko gastrotoxicity, ibuprofen působí na obě izoformy tohoto enzymu. (Martínková et al., 2007) Vylučují se močí ve formě metabolitů (diklofenak i jako glukuronidy aktivních metabolitů 4'-hydroxydiklofenaku a 5'-hydroxydiklofenaku, aktivní metabolity má i nimesulid – *p*-hydroxynimesulid), některé i nemalým podílem stolicí (29 % podaného nimesulidu a zhruba 50 % meloxicamu. (MV-AISLP; Vieno, Sillanpää, 2014; Syed et al., 2016) Na Obrázku 7 jsou znázorněny metabolické cesty diklofenaku.

6.3.7.2 Terapeutická skupina: M04 – Léčiva k terapii dny

6.3.7.2.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: M04A – Léčiva k terapii dny*

Alopurinol (M04AA01, chemická podskupina Léčiv potlačujících tvorbu kyseliny močové) se používá v prevenci akutního dnového záchvatu. Snižuje koncentraci kyseliny močové v těle tím, že inhibuje její syntézu kompetitivním blokem xanthinoxidázy. (Martínková et al., 2007) Hlavně v játrech se přeměňuje na stále, i když slaběji, aktivní oxipurinol. Z 10 % se alopurinol vylučuje v nezměněné podobě močí, dalších 70 % tvoří oxipurinol. Posledních 20 % nemetabolizovaného léčiva odchází z těla stolicí. (MV-AISLP)



© Obrázek 7: Odbourávání diklofenaku v lidském organismu.

(1) 3'-hydroxy-4'-methoxydiklofenak, (2) 4'-hydroxy-3'-methoxydiklofenak,
 (3) diklofenak-1-β-o-acyl glukuronid, (4) 3'-hydroxydiklofenak, (5) 5-hydroxydiklofenak,
 (6) 4',5-hydroxydiklofenak, (7) 4'-hydroxydiklofenak; R₁, R₂, R₃ jsou neúplně identifikované
 ligandy. (Vieno et Sillanpää, 2014) - upraveno

6.3.8 Anatomická skupina: N – Nervový systém

6.3.8.1 Terapeutická skupina: N02 – Analgetika

6.3.8.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: N02A – Opioidní analgetika (anodyna)*

Tramadol (N02AX02, v kombinacích N02AX52 – chemická podskupina Jiných opioidních analgetik) je zástupce opioidních analgetik. Působí kombinovaně: je slabý agonista opioidních receptorů a zároveň inhibuje re-uptake noradrenalinu. Je možné ho kombinovat například s paracetamolem (zástupce anilidů ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv), což je výhodné v tom, že se nevyskytují nežádoucí účinky v podobě změn parenchymatozních orgánů přisuzovaných dlouhodobé léčbě nesteroidními antiflogistiky. (Martínková et al., 2007) Močí se vylučuje asi 11 v játrech vzniklých metabolitů, z nichž jediný má biologickou aktivitu a to je o-desmethyltramadol. (MV-AISLP)

6.3.8.1.2 *Terapeutická/farmakologická podskupina: N02B – Jiná analgetika a antipyretika*

Stejně jako podskupina Nesteroidních protizánětlivých léčiv (M01A) i tato se skládá z různých chemických struktur (kyseliny acetylsalicylové – N02BA01 – podskupina Kyseliny salicylové a derivátů; metamizolu – N02BB02 – podskupina Pyrazolonů, a paracetamolu – N02BE01, v kombinacích s např. kofeinem, guaifenesinem, fenylefrinem, kyselinou askorbovou, dextromethorfanem – N02BE51 – podskupina Anilidů), které mají stejný mechanismus účinku jako již zmíněné NSAID. Zvláštní postavení má paracetamol, který postrádá protizánětlivý efekt. (Martínková et al., 2007) V játrech se přeměňují jak na aktivní (na kyselinu salicylovou v případě kyseliny acetylsalicylové nebo 4-*N*-methylaminoantipyrin v případě metamizolu) nebo neaktivní metabolity (např. kyselina gentisová, kyselina salicylurová, 4-*N*-acetylaminoantipyrin, *N*-formylantipyrin), které potom spolu s močí odchází z těla. (MV-AISLP)

6.3.8.2 Terapeutická skupina: N03 – Antiepileptika; N05 – Psycholeptika

6.3.8.2.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: N03A – Antiepileptika; N05B – Anxiolytika*

Benzodiazepiny (klonazepam – N03AE01; diazepam – N05BA01; bromazepam – N05BA08; alprazolam – N05BA12) se váží na svoje benzodiazepinové receptory (ω_1 a ω_2) na chloridovém kanálu, čímž ovlivňují vazebné místo pro γ -aminomáselnou kyselinu (GABA) tím způsobem, že se tam snadněji naváže a může tam působit anxiolyticky, sedativně, hypnoticky, ale i myorelaxančně a antikonvulzivně. (Martínková et al., 2007) Metabolizace probíhá v játrech, v některých případech vznikají ještě aktivní metabolity detekovatelné v krevní plazmě a prodlužující účinnost (alprazolam). Ostatní metabolity (7-aminoklonazepam, desmethyldiazepam, 3-hydroxybromazepam, α -hydroxy-alprazolam, 2-(2-amino-6-brom-3-hydroxybenzoyl)pyridin) jsou vylučovány v konjugované nebo volné podobě převážně močí, menší část stolicí. (MV-AISLP) Klonazepam se používá jako antiepileptikum, ostatní v léčbě insomnie a úzkostných poruch. (Martínková et al., 2007)

6.3.8.2.2 *Terapeutická/farmakologická podskupina: N05C – Hypnotika a sedativa*

Zolpidem (N05CF02, chemická podskupina Léčiv podobných benzodiazepinům) účinkuje pouze na ω_1 receptory a působí pouze jako krátkodobé hypnotikum. (Martínková et al., 2007) Metabolity se vylučují z poloviny močí a ze třetiny stolicí. (MV-AISLP)

6.3.8.3 Terapeutická skupina: N06 – Psychoanaleptika

6.3.8.3.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: N06A – Antidepresiva*

Antidepresiva upravují hladiny neurotransmiterů na synapsích v CNS. Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, patří sem citalopram – N06AB04, sertralin – N06AB06, escitalopram – N06AB10) znovu umožňují přenos vzruchu tělem neuronu a pak dojde ke zvýšení koncentrace serotoninu na postsynaptické membráně. Celý tento proces je dlouhodobý. (Martínková et al., 2007) Přeměňují se v játrech na metabolity (demethylcitalopram, didemethylcitalopram, citalopram-*N*-oxid, desmethylsetralin) a ty jsou pak někdy ještě i s nemetabolizovanou látkou (např. 12 – 23 % citalopramu) vylučovány močí. (MV-AISLP)

6.3.8.4 Terapeutická skupina: N07 – Jiná léčiva nervového systému

6.3.8.4.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: N07C - Antiverginóza*

Betahistin (N07CA01) je strukturně příbuzný histaminu. Působí jako parciální agonista na postsynaptické H₁ receptory a jako antagonist na H₃ receptorech. (Waller et al., 2014) Podléhá biotransformaci v játrech – nejvýznamnějšími metabolity jsou kyselina 2-pyridyloctová a demethyl-betahistin, které se posléze vylučují převážně močí. (MV-AISLP) Jeho hlavní indikací je Manierova choroba. (Waller et al., 2014)

6.3.9 Anatomická skupina: R – Respirační systém

6.3.9.1 Terapeutická skupina: R03 – Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest

6.3.9.1.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: R03D – Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest*

Theofylin (R03DA04 – chemická podskupina Xanthinů) se řadí k inhibitorům fosfodiesterázy, čímž zvyšuje koncentraci cAMP v buňce. Účinkují jak periferně (vazodilatačně a bronchodilatačně), tak centrálně stimulačně (působením na kardiovaskulární systém zvyšuje krevní tlak, průtok krve ledvinami i tvorbu HCl). (Martínková et al., 2007) Metabolizuje se v játrech na kyselinu 1,3-dimethylmočovou, 1-methylmočovou a jediný aktivní metabolit 3-methylxanthin. Z těla odchází močí v 7–13 % v nezměněné podobě. (MV-AISLP) Díky bronchodilataci se užívá u určitých forem astma bronchiale. (Martínková et al., 2007)

6.3.9.2 Terapeutická skupina: R05 – Léčiva proti nachlazení a kašli

6.3.9.2.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: R05C – Expektorancia, kromě kombinací s antitusiky*

Acetylcystein (R05CB01), bromhexin (R05CB02) a jeho metabolit ambroxol (R05CB06), a erdostein (R05CB15) patří mezi expektorancia-mukolytika (dle ATC chemická podskupina Mukolytik). Různými způsoby zbavují dýchací cesty nahromaděného hlenu, např. snižují přilnavost na povrch dýchacích cest, či ředí hlen rozrušováním vazeb mezi peptidickými řetězci. (Martínková et al., 2007) Vylučují se

hlavně močí, erdostein i stolicí, ve formě derivátů (acetylcystein se mění mj. na cystein, bromhexin na ambroxol). (MV-AISLP)

6.3.9.2 *Terapeutická/farmakologická podskupina: R05D – Antitusika, kromě kombinací s expektorancii*

Antitusika tlumí kašlací reflex, a to buď působením na centrum pro kašel opioidními sloučeninami jako jsou kodein (R05DA04) nebo dextromethorfan (R05DA09; u toho není tak výrazné riziko závislosti a zácpy jako u kodeinu), anebo potlačením citlivosti stěny průdušek (butamirát – R05DB13 – chemická podskupina Jiných antitusik). Druhá skupina je z hlediska tvorby závislosti opět bezpečnější. (Martínková et al., 2007) Exkrece probíhá močí v podobě původní látky i metabolitů (kodein-6-glukuronid, dextrorfan, (+)-3-methoxymorfinan, (+)-3-hydroxymorfinan, 2-fenylbutyrová kyselina a diethylaminoethoxyethanol). (MV-AISLP)

6.3.9.3 Terapeutická skupina: R06 – Antihistaminika pro systémovou aplikaci

6.3.9.3.1 *Terapeutická/farmakologická podskupina: R06A – Antihistaminika pro systémovou aplikaci*

Antihistaminika potlačují alergickou reakci, zprostředkovanou H₁-receptory histaminu, sestávající se z bronchokonstrikce, dilatace cév a jejich zvýšenou prostupností. Dají se rozdělit dle míry sedativního působení; ve vybraných léčivech jsou látky působící pouze malý nebo žádný útlum – cetirizin (R06AE07), levocetirizin (R06AE09, oba chemická podskupina Piperazinových derivátů) a desloratadin (R06AX27, podskupina Jiných antihistaminik pro systémovou aplikaci). (Martínková et al., 2007) Vylučují se močí, levocetirizin z téměř 13 % i stolicí. Dvě třetiny cetirizinu odchází z těla v nezměněné podobě. (ASILP)

7 Závěr

Cílem této práce bylo vytvořit přehled výskytu vybraných léčiv v životním prostředí, metod měření množství farmak v prostředí a jejich možné účinky na necílové organismy.

Přítomnost farmak v životním prostředí je závislá na několika faktorech – větší množství jich bude v blízkosti zdrojů znečištění, v období s nižším množstvím srážek a vyšším množstvím slunečního záření. (Papageorgiou et al., 2016) Velmi významným činitelem je i samotná spotřeba léčiv a jejich fyzikálně-chemické vlastnosti (Koc, Kow, disociační konstanta, rozpustnost ve vodě), jejich užívání, ale i nesprávná likvidace nespotřebovaných farmak z domácností (Li, 2014), kdy jich 7 % domácností vyhodí do WC a 24 % je prostě vyhodí do popelnice. (STEM/MARK, 2014) Zatímco z odpadních vod se dají některá farmaka odstranit během čištění v ČOV, z komunálního odpadu se hromadí na skládkách, kde hrozí jejich vymývání do podzemních vod. (Li, 2014) I když existují účinné způsoby eliminace chemikálií z odpadních vod a další nové se vyvíjejí, stále nejsou úplně 100% a určitá léčiva nejsou těmito způsoby odbourávána téměř vůbec (např. sulfamethoxazol a karbamazepin). (Loos et al., 2013) Nicméně i látky, které jsou při čištění téměř plně zlikvidovány, mohou ohrožovat necílové organismy i ve zbylých velmi malých koncentracích. Tyto koncentrace je v dnešní době možné detekovat díky velmi citlivým analytickým metodám.

Nejohroženějšími necílovými organismy při úniku léčiv do životního prostředí jsou vodní živočichové a rostliny. Jsou na ně i zacíleny testy ekotoxicity nutné k registraci nových léčiv; u starších léčiv, dlouhodobě používaných často ERA chybí a je potřeba jej doplnit. (Küster, Adler, 2014) Pravděpodobně nejnebezpečnější jsou ethinylestradiol, diklofenak, paracetamol a fluoxetin. (Donnachie et al., 2016) Řasy jsou ohroženy jednak ovlivněním reprodukce a růstu, tak negativním působením na fotosyntézu a zvýšením ale i snížením tvorby rostlinných barviv (chlorofylu, karotenu). (Neuwoehner et al., 2009; Guo et al., 2016b) Zbytky léčiv se ovšem mohou hromadit i ve vyšších rostlinách, zelenině rostoucí na kontaminované půdě, což může v důsledku přinést ohrožení pro konzumenty. (Jesús García-Galán et al., 2009) U bezobratlých živočichů dochází také ke změnám v rozmnožování, dále pak k ovlivnění fototaxe i neurotransmise (inhibice cholinesterázy při působení paracetamolu a diklofenaku nebo ovlivnění monoaminů při podání SSRI). (De Oliveira et al., 2016; Rivetti et al., 2016) Často zmiňovaným efektem

je ovlivnění reprodukčních schopností ryb rezidui estrogenních látek. (Diniz et al., 2010) Vedle těchto látek působí na endokrinní systém i další látky: spironolakton, dutasterid, ale i některá antibiotika. (Ji et al., 2010; LaLone et al., 2013; Margiotta-Casaluci et al., 2013) Účinky na ryby mohou být rovněž analogické působení na lidský organismus (beta-blokátory a působení na srdeční činnost nebo paracetamol a cesta jeho odbourání přes glutathion). (Van den Brandhof, Montforts, 2010; Nunes et al., 2014) Je důležité také zmínit bakteriální rezistenci jako důsledek nadbytku antibiotik v odpadních vodách. (Kümmerer, 2004)

Zvládnutí rizik spojených s výskytem léčiv v životním prostředí je určitě běh na dlouhou trať. Je při tom potřeba součinnost na několika úrovních (legislativa, průmyslová výroba, zemědělství, zdravotničtí pracovníci, samotní pacienti). V rámci toho je potřeba vytipovat látky, kterým je potřeba věnovat větší pozornost z hlediska správného zacházení (poučit pacienty, aby léky nevyhazovali do odpadu, ale nosili k likvidaci do lékáren) i hlídání jejich koncentrací v prostředí. Bylo by vhodné vyvíjet takové metody čištění, které budou na jednu stranu vysoce účinné a také ekonomické, aby je bylo možné běžně využívat. V neposlední řadě je třeba racionalizovat preskripci a předcházet nadbytečnému užívání léků.

8 Seznam literatury

Álvarez-Muñoz D., Rodríguez-Mozaz S., Maulvault A. L. et al.: Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environ. Res.*, **143 (Pt B)**, 2015, 56–64. ISSN: 0013-9351

Aminot Y., Litrico X., Chambolle M. et al.: Development and application of a multi-residue method for the determination of 53 pharmaceuticals in water, sediment, and suspended solids using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, **407 (28)**, 2015, 8585–8604. ISSN: 1618-2642

Andrew-Priestey M. N., O'Connor W. A., Dunstan R. H. et al.: Estrogen mediated effects in the Sydney rock oyster, *Saccostrea glomerata*, following field exposures to sewage effluent containing estrogenic compounds and activity. *Aquat. Toxicol.*, **120–121**, 2012, 99–108. ISSN: 0166-445X

Ankley G. T., Brooks B. W., ugget D. B., Sumpter J. P.: Repeating history: pharmaceuticals in the environment. *Environ. Sci. Technol.*, **41 (24)**, 2007, 8211–8217. ISSN: 0013-936X

Archana G., Dhodapkar R., Kumar A.: Offline solid-phase extraction for preconcentration of pharmaceuticals and personal care products in environmental water and their simultaneous determination using the reversed phase high-performance liquid chromatography method. *Environ Monit Assess*, **188 (9)**, 2016, 512. ISSN: 0167-6369

AstraZeneca: Environmental Risk Assessment Data. Metformin hydrochloride. [online] [31st October 2016]. [cit.2017-05-03] Dostupné z: [https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-ompany/Sustainability/](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-ompany/Sustainability/Metformin%20hydrochloride%20AZ%20com%2031%20October%202016.pdf)

[Metformin%20hydrochloride%20AZ%20com%2031%20October%202016.pdf](https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-ompany/Sustainability/Metformin%20hydrochloride%20AZ%20com%2031%20October%202016.pdf)

Badia-Fabregat M., Lucas D., Pereira M. A., Alves M., Pennanen T. et al.: Continuous fungal treatment of non-sterile veterinary hospital effluent: pharmaceuticals removal and microbial community assessment. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **100 (5)**, 2016, 2401–2415, ISSN: 1432-0614

Baker D. R., Kasprzyk-Hordern B.: Multi-residue determination of the sorption of illicit drugs and pharmaceuticals to wastewater suspended particulate matter using pressurised

liquid extraction, solid phase extraction and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr. A*, **1218 (44)**, 2011, 7901–7913. ISSN: 0021-9673

Baran W., Adamek E., Ziemiańska J., Sobczak A.: Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health. *J. Hazard. Mater.*, **196**, 2011, 1–15. ISSN: 0304-3894

Batt A. L., Kostich M. S., Lazorchak J. M.: Analysis of ecologically relevant pharmaceuticals in wastewater and surface water using selective solid-phase extraction and UPLC-MS/MS. *Anal. Chem.*, **80 (13)**, 2008, 5021–5030. ISSN: 1520-6882

Behera S. K., Kim H. W., Oh J.-E., Park H.-S.: Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Sci. Total Environ.*, **409 (20)**, 2011, 4351–4360. ISSN: 0048-9697

Benstead R. S., Baynes A., Casey D., Routledge E. J., Jobling S.: 17 β -Oestradiol may prolong reproduction in seasonally breeding freshwater gastropod molluscs. *Aquat. Toxicol.*, **101 (2)**, 2011, 326–334. ISSN: 0166-445X

Berninger J. P., Du B., Connors K.A. et al.: Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.*, **30 (9)**, 2011, 2065–2072. ISSN: 0730-7268

Bindzar J. et al.: Základy úpravy a čištění vod [online]. 1. vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2009, 251 s. [cit. 2016-10-26]. ISBN 978-80-7080-729-3. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/publikace?uid=uid_isbn-978-80-7080-729-3

Bratina B., Šorgo A., Kramberger J. et al.: From municipal/industrial wastewater sludge and FOG to fertilizer: A proposal for economic sustainable sludge management. *J. Environ. Manage.*, **183 (Pt 3)**, 2016, 1009–1025. ISSN: 0301-4797

Claessens M., Vynhaecke L., Klaas W., Janssen C. R.: Emerging contaminants in Belgian marine water: Single toxicant and mixture risks of pharmaceuticals. *Mar. Pollut. Bull.*, **(71 (1–2))**, 2013, 41–50. ISSN: 0025-326X

Clarke B. O., Smith S. R.: Review of 'emerging' organic contaminants in biosolids and assessment of international research priorities for the agricultural use of biosolids. *Environ Int*, **37** (1), 2011, 226–247. ISSN: 0160-4120

Cruz-Morató C., Lucas D., Llorca M. et al.: Hospital wastewater treatment by fungal bioreactor: removal efficiency for pharmaceuticals and endocrine disruptor compounds. *Sci. Total. Environ.*, **493**, 2014, 365–376. ISSN: 0048-9697

Cuthbert R., Taggart M. A., Prakash V. et al.: Effectiveness of action in India to reduce exposure of Gyps vultures to the toxic veterinary drug diclofenac. *PLoS One*, **6** (5): e19069, 2011. ISSN: 1932-6203

ČNS 75 6406: Odvádění a čištění odpadních vod ze zdravotnických zařízení. Praha: Český normalizační institut, 1996. 20 s. Třídící znak: 756406

De Gisi S., Sabia G., Casella P., Farina R.: An integrated approach for monitoring efficiency and investment of activated sludge-based wastewater treatment plants at large spatial scale. *Sci. Total. Environ.* **523**, 2015, 201–218. ISSN: 0048-9697

De Liguoro M., Di Leva V., Dalla Bona M. et al.: Sublethal effects of trimethoprim on four freshwater organisms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **82**, 2012, 114–121. ISSN: 0147-6513

De Oliveira L. L., Antunes S.C., Gonçalves F., Rocha O., Nunes B.: Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug Chem Toxicol*, **39** (1), 2016, 13–21. ISSN: 0148-0545

De Oliveira L. L., Antunes S.C., Gonçalves F., Rocha O., Nunes B.: Evaluation of ecotoxicological effects of drugs on *Daphnia magna* using different enzymatic biomarkers. *Ecotoxicol. Environ Saf.*, **119**, 2015, 123–131. ISSN: 0147-6513

Del Carmen Salvatierra-Stamp V., Ceballos-Magaña S. G., Gonzalez J., Ibarra-Galván V., Muñoz-Valencia R.: Analytical method development for the determination of emerging contaminants in water using supercritical-fluid chromatography coupled with diode-array detection. *Anal Bioanal Chem*, **407** (14), 2015, 4219–4226. ISSN: 1618-2642

- Diniz M. S., Mauricio R., Petrovic M. et al.: Assessing the estrogenic potency in a Portuguese wastewater treatment plant using an integrated approach. *J Environ Sci (China)*, **22 (10)**, 2010, 1613–1622. ISSN: 1001-0742
- Diniz M. S., Salgado R., Pereira V. J. et al.: Ecotoxicity of ketoprofen, diclofenac, atenolol and their photolysis byproducts in zebrafish (*Danio rerio*). *Sci. Total. Environ.*, **505**, 2015, 282–289. ISSN: 0048-9697
- Doll T. E., Frimmel F. H.: Fate of pharmaceuticals – photodegradation by stimulated solar UV-light. *Chemosphere*, **52 (10)**, 2003, 1757–1969. ISSN: 0045-6535
- Donnachie R. L., Johnson A. C., Sumpter J. P.: A rational approach to selecting and ranking some pharmaceuticals of concern for the aquatic environment and their relative importance compared with other chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.*, **35 (4)**, 2016, 1021–1027. ISSN: 0730-7268
- Drillia P., Dokianakis S. N., Fountoulakis M. S. et al.: On the occasional biodegradation of pharmaceuticals in the activated sludge process: The example of the antibiotic sulfamethoxazole. *J. Hazard. Mater.*, **122 (3)**, 2005, 259–265. ISSN: 0304-3894
- Du J., Mei C. F., Ying G. G., Xu M. Y.: Toxicity Thresholds for Diclofenac, Acetaminophen and Ibuprofen in the Water Flea *Daphnia magna*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **97 (1)**, 2016, 84–90. ISSN: 0007-4861
- Durán-Alvarez J. C., Becerril-Bravo E., Castro V. S., Jiménez B., Gibson R.: The analysis of a group of acidic pharmaceuticals, carbamazepine, and potential endocrine disrupting compounds in wastewater irrigated soils by gas chromatography-mass spectrometry. *Talanta*, **78 (3)**, 2009, 1159–1166. ISSN: 0039-9140
- Eggen T., Moeder M., Arukwe A.: Municipal landfill leachates: A significant source for new and emerging pollutants. *Sci. Total. Environ.*, **408 (21)**, 5147–5157. ISSN: 0048-9697
- European Commission. EudraLex – Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP): Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. [online] Brussels, 13 August 2014. [cit. 2016-10-28]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2014-08_gmp_part1.pdf

European Medicines Agency. Environmental risk-assessment of medicines. [online] London, 2015 [cit. 2017-02-24]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2013/03/WC500140712.pdf

European Medicines Agency: Cimittee for Medicinal Products for Veterinary Use. Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. [online] London, 24 June 2016. [cit. 2017-02-25]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004386.pdf

European Medicines Agency: Comittee for medicinal products for human use. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. [online] London, 01 June 2006. [cit. 2017-02-24]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf

Europen Environmental Agency. Environmental Risk Assessment – Approaches, Experiences and Information Sources: Introduction to Risk Assessment Concepts [online]. [1998], Last modified 20 Apr 2016 [cit. 2017-02-23]. Dostupné z: <http://www.eea.europa.eu/publications/GH-07-97-595-EN-C2/chapter1h.html>

Evans S. E., Davies P., Lubben A., Kasprzyk-Hordern B.: Determination of chiral pharmaceuticals and illicit drugs in wastewater and sludge using microwave assisted extraction, solid-phase extraction and chiral liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta.*, **882**, 2015, 112–126. ISSN: 0003-2670

Fan D., Liu J., Wang L. et al.: Development of Quantitative Structure-Activity Relationship Models for Predicting Chronic Toxicity of Substituted Benzenes to *Daphnia Magna*. *Bull Environ Contam Toxicol.*, **96 (5)**, 2016, 664–670. ISSN: 0007-4861

Franzellitti S., Buratti S., Capolupo M. et al.: An exploratory investigation of various modes of action and potential adverse outcomes of fluoxetine in marine mussels. *Aquat. Toxicol.*, **151**, 2014, 14–26. ISSN: 0166-445X

Furuhagen S., Fuchs A, Lundström Belleza E., Breitholtz M., Gorokhova E.: Are pharmaceuticals with evolutionary conserved molecular drug targets more potent to cause toxic effects in non-target organisms? *PLoS One*, **9 (8)**: e105028, 2014. ISSN: 1932-6203

Gibson R., Durán-Álvarez J. C., Estrada K. L., Chávez A. Jiménez Cisneros B.: Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soil irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*, **81 (11)**, 2010, 1437–1445. ISSN: 0045-6535

Gracia-Reyero N., Lavelle C. M., Escalon B. L. et al.: Behavioral and genomic impacts of a wastewater effluent on the fathead minnow. *Aquatic Toxicol.*, **101 (1)**, 2011, 38–48. ISSN: 0166-445X

Gratia-Lor E., Sancho J. V., Serrano R., Hernández F.: Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere*, **87 (5)**, 2012, 453–462. ISSN: 0045-6535

Guiloski I. C., Ribas J. L., Pereira L. da S., Neves A. P., Silva de Assis H. C.: Effects of trophic exposure to dexamethasone and diclofenac in freshwater fish. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **114**, 2015, 204–211. ISSN: 0147-6513

Guo J., Selby K., Boxall A. B.: Comparing the sensitivity of chlorophytes, cyanobacteria, and diatoms to major-use antibiotics. *Environ. Toxicol. Chem.*, **35 (10)**, 2016a, 2587–2596. ISSN: 0730-7268

Guo J., Selby K., Boxall A. B.: Effects of Antibiotics on the Growth and Physiology of Chlorophytes, Cyanobacteria, and a Diatom. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **71 (4)**, 2016b, 589–602. ISSN: 0090-4341

Gurr C. J., Reinhard M.: Harnessing natural attenuation of pharmaceuticals and hormones in rivers. *Environ. Sci. Technol.*, **40 (9)**, 2006, 2872–2876. ISSN: 0013-936X

Han S., Choi K., Kim J. et al.: Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*. *Aquat. Toxicol.*, **98 (3)**, 2010, 256–264. ISSN: 0166-445X

Hartl J., Doležal M., Krinková J., Miletín M., Opletalová V.: Farmaceutická chemie III. 2. nezměněné vydání. Praha: Nakladatelství Karolinum, 2012. ISBN: 978-80-246-2131-9

He K., Soares A. D., Adejumo H. et al.: Detection of wide variety of human and veterinary fluoroquinolone antibiotics in municipal wastewater and wastewater-impacted surface. *J Pharm Biomed Anal*, **106**, 2015, 136–143. ISSN: 0731-7085

Hilscherová K.: Experimentální modely ekotoxicity pro bezobratlé živočichy. [online] RECETOX – Přírodovědecká fakulta MU Brno. [2012] [cit. 2017-03-16] Dostupné z: <https://is.muni.cz/el/1431/jaro2012/Bi5620/um/Biotesty-Bezobratli2012.pdf>

Hoa P. T. P., Managaki S., Nakada N. et al.: Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in environments of northern Vietnam. *Sci. Total. Environ.*, **409** (15), 2011, 2894–2901. ISSN: 0048-9697

Huerta-Fontela M., Galceran M.T., Ventura F.: Occurrence and removal of pharmaceutical and hormones through drinking water treatment. *Water res.*, **45** (3), 2011, 1431–1442. ISSN: 0043-1354

Chen F., Ying G. G., Kong L. X. et al.: Distribution and accumulation of endocrine-disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China. *Environ. Pollut.*, **159** (6), 2011, 1490–1498. ISSN: 0269-7491

Imam F., Al-Harbi N. O., Al-Harbi M. M. et al.: Diosmin downregulates the expression of T cell receptors, pro-inflammatory cytokines and NF- κ B activation against LPS-induced acute lung injury in mice. *Pharmacol. Res.*, **102**, 2015, 1–11. ISSN: 1043-6618

Janků J., Čermák J.: Vzorování odpadů: učební texty – první vydání. [online] První vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2006 [cit. 2017-05-03]. Dostupné z: http://uchop.vscht.cz/files/uzel/0011054/Vzorkovani_070104_4.pdf?redirected

Jelic A., Gros M., Ginebreda R. et al.: Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Res.*, **45** (3), 2011, 1165–1176. ISSN: 0043-1354

Jesús García-Galán M., Silvia Díaz-Cruz M., Barceló D.: Combining chemical analysis and ecotoxicity to determine environmental exposure and to assess risk from sulfonamides. *Trends Analyt. Chem.*, **28** (6), 2009, 804–819. ISSN: 0165-9936

Ji K., Choi K., Lee S. et al.: Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cell line and freshwater fish *Oryzias latipes*. *J. Hazard. Mater.*, **182** (1–3), 2010, 494–502. ISSN: 0304-3894

Johnson D. J., Sanderson H., Brain R. A., Wilson C. J., Solomon K. R.: Toxicity and hazard of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine, fluvoxamine, and sertraline to algae. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **67** (1), 2007, 128–139. ISSN: 0147-6513

Kar S., Roy K.: First report on interspecies quantitative correlation of ecotoxicity of pharmaceuticals. *Chemosphere*, **81** (6), 2010, 738–747. ISSN: 0045-6535

Kasprzyk-Hordern B., Dinsdale R. M., Guwy A. J.: The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Res.*, **43** (2), 2009, 363–380. ISSN: 0043-1354

Klančar A., Trontelj J., Kristl A., Justin M. Z., Roškar R.: Levels of pharmaceuticals in Slovene municipal and hospital wastewaters: a preliminary study. *Arh Hig Rada Toksikol*, **67** (2), 2016, 106–115. ISSN: 0004-1254

Kočí V., Mocová K. Ekotoxikologie pro chemiky. [online] 1. vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2009, s. 17, 18 [cit. 2017-03-02]. ISBN: 978-80-7080-699-9. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/katalog/publikace?uid=uid_isbn-978-80-7080-699-9

Kołodziejska M., Maszkowska J., Białk-Bielińska A. et al.: Aquatic toxicity of four veterinary drugs commonly applied in fish farming and animal husbandry. *Chemosphere*, **92** (9), 2013, 1253–1259. ISSN: 0045-6535

Kořístková B., Grundmann M.: Metodika studia spotřeb léků. *Klin. Farmakol. Farm.*, **20**, 2006, 219–222. ISSN: 1212-7973

Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: Léčiva - "nový" environmentální polutant. *Chem. listy* [online]. **103**, 2009, 540–547 [cit. 2016-10-28]. Dostupné z: http://chemicke-listy.cz/docs/full/2009_07_540-547.pdf. ISSN: 1213-7103

Kučerová R., Fečko P., Lyčková B.: Úprava a čištění vody: Multimediální učební texty zaměřené na problematiku úpravy a čištění vody [online]. Ostrava: VŠB TU OSTRAVA, 2010 [cit. 2016-10-26]. Dostupné z: http://homen.vsb.cz/hgf/546/Materialy/Radka_2010/index.html

Kümmerer K.: Resistance in the environment. *J. Antimicrob. Chemother.*, **54 (2)**, 2004, 311–320. ISSN: 0305-7453

Küster A., Adler N.: Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risks and its regulation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, **369 (1656)**, 2014, pii: 20130587. ISSN: 0962-8436

Ládová K., Thomson P., Zimčíková E.: seminář č. 4 – Mikro-verze AISLP z předmětu Obecné informace o léčivech. Studijní materiály FAF UK [cit. 2016-11-08]

LaLone C. A., Berninger J. P., Villeneuve D. L., Ankley G. T.: Leveraging existing data for prioritization of the ecological risks of human and veterinary pharmaceuticals to aquatic organisms. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **369 (1656)**, 2014, pii: 20140022. ISSN: 0962-8436

LaLone C. A., Villeneuve D. L., Cavallin J. E.: Cross-species sensitivity to a novel androgen receptor agonist of potential environmental concern, spironolactone. *Environ. Toxicol. Chem.*, **32 (11)**, 2013, 2528–2541. ISSN: 0730-7268

Langford K. H., Thomas K. V.: Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environ Int*, **35 (5)**, 2009, 766–770. ISSN: 0160-4120

Lapworth D.J., Baran N., Stuart M. E., Ward R. S.: Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environ. Pollut.*, **163**, 2012, 287–303. ISSN: 0269-7491

Larsen T. A., Lienert J., Joss A., Siegrist H.: How to avoid pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Biotechnol.*, **113 (1–3)**, 2004, 295–304. ISSN: 0168-1656

Larsson J., de Pedro C., Paxeus N.: Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.*, **148 (3)**, 2007, 751–755. ISSN: 0304-3894

- Lees K., Fitzsimons M., Snape J., Tappin A., Comber S.: Pharmaceuticals in soils of lower income countries: Physico-chemical fate and risks from wastewater irrigation. *Environ Int*, **94**, 2016, 712–723. ISSN: 0160-4120
- Lemmens K. J., van der Wier B., Vaes N. et al.: The flavonoid 7-mono-O-(β -hydroxyethyl-rutoid) is able to protect endothelial cells by a direct antioxidant effect. *Toxicol In Vitro*, **28 (4)**, 2014, 538–543. ISSN: 0887-2333
- Li H. S., Zhou S. Q., Sun Y. B., Feng P., Li J. D.: Advanced treatment of landfill leachate by new combination process in a full-scale plant. *J. Hazard. Mater.*, **172 (1)**, 2009, 408–415. ISSN: 0304-3894
- Li W. C.: Occurrence, source, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environ. Pollut.*, **187**, 2014, 193–201. ISSN: 0263-7491
- Li Z., Sobek A., Radke M.: Flume experiments to investigate the environmental fate of pharmaceuticals and their transformation products in streams. *Environ. Sci. Technol*, **49 (10)**, 2015, 6009–6019. ISSN: 0013-936X
- Libra J., Řezníček V.: Stavby pro odpadové hospodářství: Charakteristika a rozdělení stavby. [online] Elektronické studijní materiály Mendelovy univerzity v Brně. [2006] cit. [2016-12-30], dostupné z: <https://is.mendelu.cz/eknihovna/opory/index.pl?opora=51>
- Lin A. Y.-C., Lin C.-A., Tung H.-H., Chary N. S.: Potential for biodegradation and sorption of acetaminophen, caffeine, propranolol and acebutolol in laboratory aqueous environments. *J. Hazard. Mater.*, **183 (1–3)**, 2010, 242–250. ISSN: 0304-3894
- Lincová D., Farghali H. (ed.): Základní a aplikovaná farmakologie. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-373-0.
- Linhart I.: Toxikologie. Interakce škodlivých látek s živými organismy, jejich mechanismy, projevy a důsledky. Vydání první. Praha: VŠCHT Praha, 2012. 376 s. ISBN: 978-80-7080-806-1
- Machačňý J.: Vybrané chemické výroby. Čistírna odpadních vod. [online] Podještědské gymnázium v Liberci, [2006] cit. [2016-12-27]. dostupné z: <http://old.pglbc.cz/files/chv/COV/hlavni.html>

- Margiotta-Casaluci L., Hannah R. E., Sumpter J. P.: Mode of action of human pharmaceuticals in fish: the effects of the 5-alpha-reductase inhibitor, dutasteride, on reproduction as a case study. *Aquat Toxicol.*, **128–129**, 2013, 113–23. ISSN: 0166-445X
- Martín J., Camacho-Muñoz D., Santos J. L., Aparicio I., Alonso E.: Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharge and sludge disposal. *J. Hazard. Mater.*, **239–240**, 2012, 40–47. ISSN: 0304-3894
- Martinez-Zapata M. J., Vernooij R. W., Uriona Tuma S. M. et al.: Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*, **4**, 2016, Art. No.: CD003229. ISSN: 1469-493X
- Martínková J., Chládek J., Mičuda, Chládková J.: Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. 1. vydání. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4
- Martins N., Pereira R., Abrantes N. et al.: Ecotoxicological effects of ciprofloxacin on freshwater species: data integration and derivation of toxicity thresholds for risk assessment. *Ecotoxicology*, **21 (4)**, 2012, 1167–1176. ISSN: 0963-9292
- Matamoros V., Gutiérrez R., Ferrer I., García J., Byona J. M.: Capability of microalgae-based wastewater treatment systems to remove emerging organic contaminants: a pilot-scale study. *J. Hazard. Mater.*, **288**, 2015, 34–42. ISSN: 0304-3894
- McEachran A. D., Shea D., Bodnar W., Nichols E. G.: Pharmaceutical occurrence in groundwater and surface water in forests land-applied with municipal wastewater. *Environ. Toxicol. Chem.*, **35 (4)**, 2016, 898–905. ISSN: 0730-7268
- Mikro-verze AISPL – 2015.3, 2016.1, 2017.1
- Minguez L., Do Poi C. Farcy E. et al.: Comparison of the sensitivity of seven marine and freshwater bioassays as regards antidepressant toxicity assessment. *Ecotoxicology*, **23 (9)**, 2014, 1744–1754. ISSN: 0963-9292
- Ministerstvo práce a sociálních věcí ČR: Senioři a politika stárnutí: Příprava na stárnutí v České republice. [online]. Poslední aktualizace 4. 11. 2015 [cit. 2017-03-22]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/2856>

Ministerstvo životního prostředí ČR: Kaly z čistíren odpadních vod. [online] © 2008–2015 [cit: 2017-01-01]. Dostupné z: http://www.mzp.cz/cz/kaly_cistiren_odpadnich_vod

Mirossay L., Mojžiš J. et al.: Základná farmakológia a farmakoterapia. 1. vydání. Košice: Equilibria, 2006. ISBN 80-969-2247-5.

Naidoo V., Wolter K., Cromarty D. et al.: Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to Gyps vultures: a new threat from ketoprofen. *Biol. Lett.*, **6 (3)**, 2010, 339–341. ISSN: 1744-9561

Nařízení komise (EU) č. 37/2010 ze dne 22. prosince 2009, o farmakologicky účinných látkách a jejich klasifikaci podle maximálních limitů reziduí v potravinách živočišného původu. In: Úřední věstník Evropské unie. [online] Brusel, 22. prosince 2009. [cit. 2017-03-15]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/reg_2010_37/reg_2010_37_cs.pdf

Nassef M., Matsumoto S., Seki M. et al.: Acute effects of triclosan, diclofenac and carbamazepine on feeding performance of Japanese medaka fish (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*, **80 (9)**, 2010, 1095–1100. ISSN: 0045-6535

Neuwoehner J., Fenner K., Escher B. I.: Physiological modes of action of fluoxetine and its human metabolites in algae. *Environ. Sci. Technol.*, **43 (17)**, 2009, 6830–6837. ISSN: 0013-936X

Nie Y., Qiang Z., Zhang H., Ben W.: Fate and seasonal variation of endocrine-disrupting chemicals in a sewage treatment plant with A/A/O process. *Sep. Purif. Technol.*, **84**, 2012, 9–15. ISSN: 1383-5866

Nödler K., Tsakiri M., Aloupi M. et al.: Evaluation of polar organic micropollutants as indicators for wastewater-related coastal water quality impairment. *Environ. Pollut.*, **211**, 2016, 282–290. ISSN: 0269-7491

Nunes B., Antunes S. C., Santos J., Martins L., Castro B. B.: Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: a headache to environmental regulators? *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **107**, 2014, 178–185. ISSN: 0147-6513

Papageorgiou M., Kosma C., Lambropoulou D.: Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care

products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. *Sci. Total Environ.*, **543 (Part A)**, 2016, 547–569. ISSN: 0048-9697

Pedrouzo M., Borrull F., Marcé R. M., Pocurull E.: Analytical methods for personal-care products in environmental waters. *Trends. Analyt. Chem.*, **30 (5)**, 2011, 749–760. ISSN: 0165-9936

Pena A., Paulo M., Silva L. J. G. et al.: Tetracycline antibiotics in hospital and municipal wastewater: a pilot study in Portugal. *Anal Bioanal Chem*, **396 (8)**, 2010, 2929–2936. ISSN: 1618-2650

Peters R. J., Bolck Y. J., Rutgers P., Stolker A. A., Nielen M. W.: Multi-residue screening of veterinary drugs in egg, fish and meat using high-resolution liquid chromatography accurate mass time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr A*, **1216 (46)**, 2009, 8206–8216. ISSN: 0021-9673

Pronk W., Palmquist H., Biebow M., Boller M.: Nanofiltration for separation of pharmaceuticals from nutrients in source-separated urine. *Water Res.*, **40 (7)**, 2006, 1405-1412. ISSN: 0043-1354

Puckowski A., Stolte S., Wagil M. et al.: Mixture toxicity of flubendazole and fenbendazole to *Daphnia magna*. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, tisku. ISSN: 1438-4639

Pugh C.P., Pouncey D. L., Hartman J. H. et al.: Multiple UDP-glucuronosyltransferases in human liver microsomes glucuronidate both R- and S-7-hydroxywarfarin into two metabolites. *Arch. Biochem. Biophys.*, **564**, 2014, 244–253. ISSN: 0003-9861

Rico A., Geng Y., Focks A., Van der Brink P. J.: Modeling environmental and human health risks of veterinary medicinal products applied in pond aquaculture. *Environ. Toxicol. Chem.*, **32 (5)**, 2013, 1196–1207. ISSN: 1552-8618

Rivetti C., Campos B., Barata C.: Low environmental levels of neuro-active pharmaceuticals alter phototactic behaviour and reproduction in *Daphnia magna*. *Aquat. Toxicol.*, **170**, 2016, 289–296. ISSN: 0166-445X

Rizzuto D., Melis R. J., Angleman S., Qui C., Marengoni A.: Effect of Chronic Diseases and Multimorbidity on Survival and Functioning in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2017, v tisku. ISSN: 0002-8614

Rodriguez-Mozaz S., Lopez de Alda M. J., Barceló D.: Advantages and limitations of on-line solid phase extraction coupled to liquid chromatography–mass spectrometry technologies versus biosensors for monitoring of emerging contaminants in water. *J Chromatogr A*, **1152 (1–2)**, 2007, 97–115. ISSN: 0032-9673

Rodríguez-Navas C., Bjöklund E., Bak S. A. et al.: Pollution pathways of pharmaceutical residues in the aquatic environment on the island of Mallorca, Spain. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **65 (1)**, 2013, 56–66. ISSN: 0090-4341

Roig B. (ed.): Pharmaceuticals in the environment: Current knowlege and need assessment to reduce presence nad impact. London: IWA Publishing, 2010, s. 138. ISBN: 978-1843393146

Santos L. H., Araújo A. N., Fachini A. et al.: Ecotoxicological aspects related to the presence of the pharmaceuticals in the aquatic environment. *J. Hazard. Mater.*, **175 (1–3)**, 2010, 45–95. ISSN: 0304-3894

Směrnice Evropského parlamentu a rady 2000/60/ES ze dne 23. října 2000, kterou se stanoví rámec pro činnost Společenství v oblasti vodní politiky. In: Úřední věstník Evropské unie. [online] Lucemburk, 23. října 2000 [cit. 2017-03-22] Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000L0060&from=EN>

Směrnice Evropského parlamentu a rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. In: Úřední věstník Evropské unie. [online] Brusel, 6. listopadu 2001 [cit. 2017-02-25] Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0082&from=CS>

Směrnice Evropského parlamentu a rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. In: Úřední věstník Evropské unie. [online] Brusel, 6. listopadu 2001 [cit. 2017-02-25] Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=CS>

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. [online] Štrasburk, 31. března 2004 [cit. 2017-02-25] Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_cs.pdf

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/28/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků. [online] Štrasburk, 31. března 2004 [cit. 2017-02-25] Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-5/dir_2004_28/dir_2004_28_cs.pdf

Směrnice Evropského parlamentu a rady 2006/118/ES ze dne 12. prosince 2006 o ochraně podzemních vod před znečištěním a zhoršováním stavu. In: Úřední věstník Evropské unie. [online] Štrasburk, 12. prosince 2006 [cit. 2017-03-22] Dostupné z: [http://www.mzp.cz/ris/ais-risdb-ec-table.nsf/77A518EFBCBE8225C125725E004706E6/\\$file/32006L0118.pdf](http://www.mzp.cz/ris/ais-risdb-ec-table.nsf/77A518EFBCBE8225C125725E004706E6/$file/32006L0118.pdf)

Směrnice Evropského parlamentu a rady 2013/39/EU ze dne 12. srpna 2013, kterou se mění směrnice 2000/60/ES a 2008/105/ES, pokud jde o prioritní látky v oblasti vodní politiky. In: Úřední věstník Evropské unie. [online] Brusel, 12. srpna 2013 [cit. 2017-03-15]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0039&from=CS>

Směrnice komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky. [online] 2003 [cit. 2016-10-28]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_cs.pdf

Směrnice komise 91/412/EHS ze dne 23. července 1991, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi veterinárních léčivých přípravků. In: Úřední věstník Evropské unie. [online] Brusel, 23. července 1991 [cit. 2016-10-28]. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:31991L0412&from=en>

- STEM/MARK: Reálné využití léčiv a jeho finanční dopad na zdravotní systém v ČR. Závěrečná zpráva pro Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online] říjen 2014 [cit. 20165-11-19] dostupné z: http://www.olecich.cz/uploads/Leky_do_kose_nepatri/Realne_vyuziti_leciv_a_jeho_financni_dopad_na_zdravotni_syst.pdf
- Stericher J., Ruhl A. S., Gnirß R., Jekel M.: Where to dose powdered activated carbon in a wastewater treatment plant for organic micro-pollutant removal. *Chemosphere*, **156**, 2016, 88–94. ISSN: 0045-6535
- Subedi B., BalakrishnaK., Joshua D. J., Kannan K.: Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products including psychoactives, antihypertensives, and antibiotics in two sewage treatment plants in southern India. *Chemosphere*, **167**, 2017, 429–437. ISSN: 0045-6535
- SÚKL: O léčích: Likvidace léků. [online]. nedatováno [cit. 2016-10-28]. Dostupné z: <http://www.olecich.cz/likvidace-leku>
- Syed M., Skinberg C., Hansen S. H.: Mitochondrial toxicity of diclofenac and its metabolites via inhibition of oxidative phosphorylation (ATP synthesis) in rat liver mitochondria: Possible role in drug induced liver injury (DILI). *Toxicol In Vitro*, **31**, 2016, 93–102. ISSN: 0887-2333
- Taylor D., Senac T.: Human pharmaceutical products in the environment – The “problem” in perspective. *Chemosphere*, **115**, 2014, 95–99. ISSN: 0045-6535
- Ternes T. A., Bonerz M., Herrmann N., Teiser B.: Andersen H. R. Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: an option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. *Chemosphere*, **66 (5)**, 2007, 894–904. ISSN: 0045-6535
- Ternes T. A., Meisenheimer M., McDowell D. et al.: Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment, *Environ. Sci. Technol*, **36 (17)**, **2002**, 3855-3863. ISSN: 1520-5851
- Terzić S., Senta I., Ahel M. et al.: Occurrence and fate of emerging wastewater contaminants in Western Balkan Region. *Sci. Total Environ.*, **399 (1–3)**, 2008, 66–77. ISSN: 0048-9697

Tong L., Li P., Wang Y., Zhu K.: Analysis of veterinary antibiotic residues in swine wastewater and environmental water samples using SPE-LC/MS/MS. *Chemosphere*, **74** (8), 2009, 1090–1097. ISSN: 0045-6535

U.S. Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research (CDER), and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: Environmental assessment of human drug and biologics applications. [online] Rev. 1, Rockville (Maryland), July 1998. [cit. 2017-02-26]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070561.pdf>

U.S. Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration – Centre for Veterinary Medicine. Guidance for Industry: Environmental Impact Assessments for Veterinary Medicinal Products—Phase I. [online] Rockville (Maryland), March 2001. [cit. 2017-03-01]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/992975gd.pdf>

Vajda A. M., Barber L. B., Gray J. L. et al.: Demasculinization of male fish by wastewater treatment plant effluent. *Aquat. Toxicol.*, **103** (3–4), 2011, 213–221. ISSN: 0166-445X

Valenti T. W. Jr, Perez-Hurtado P., Chambliss C. K., Brooks B. W.: Aquatic toxicity of sertraline to *Pimephales promelas* at environmentally relevant surface water pH. *Environ. Toxicol Chem.*, **28** (12), 2009, 2685–2694. ISSN: 0730-7268

Van den Brandhof E. J., Montforts M.: Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **73** (8), 2010, 1862–1866. ISSN: 0147-6513

Vazquez-Roig P., Andreu V., Blasco C, Picó Y.: Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva marshlands (Valencia, eastern Spain). *Sci. Total. Environ.*, **440**, 2012, 24–32. ISSN: 0048-9697

Vestel J., Caldwell D. J., Constantine L. et al.: Use of acute and chronic ecotoxicity data in environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environ. Toxicol. Chem.*, **35** (5), 2015, 1201–1212. ISSN: 0730-7268

Vieno N., Sillanpää M.: Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant — A review. *Environ Int*, **69**, 2014, 28–39. ISSN: 0160-4120

Vyhláška č. 437/2016 Sb., o podmínkách použití upravených kalů na zemědělské půdě a změně vyhlášky č. 383/2001 Sb., o podrobnostech nakládání s odpady a změně vyhlášky č. 341/2008 Sb., o podrobnostech nakládání s biologicky rozložitelnými odpady a o změně vyhlášky č. 294/2005 Sb., o podmínkách ukládání odpadů na skládky a jejich využívání na povrchu terénu a změně vyhlášky č. 383/2001 Sb., o podrobnostech nakládání s odpady (vyhláška o podrobnostech nakládání s biologicky rozložitelnými odpady). In: Sbírka zákonů, 2016, částka 178. ISSN: 1211-1244

Wagil M., Białk-Bielińska A., Puckowski A. et al.: Toxicity of anthelmintic drugs (fenbendazole and flubendazole) to aquatic organisms. *Environ Sci Pollut Res Int*, **22 (4)**, 2015, 2566–2573. ISSN: 0944-1344

Waller D. G., Sampson A. P., Renwick A. G., Hillier K.: Nausea and vomiting. In: Medical pharmacology and therapeutics. Fourth edition. Edinburgh: Saunders/Elsevier, 2014, s. 391–398. ISBN 978-0-7020-5180-7.

Wert E. C., Neemann J. J., Rexing D. J., Zegers R. E.: Biofiltration for removal of BOM and residual ammonia following control of bromate formation. *Water Res.*, **42 (1–2)**, 2008, 372–378. ISSN: 0043-1354

Wert E. C., Rosario-Ortiz F. L., Drury D. D., Snyder S. A.: Formation of oxidation byproducts from ozonation of wastewater, *Water Res.*, **41 (7)**, 2007, 4181–4490. ISSN: 0043-1354

Westerhoff P., Yoon Y., Snyder S., Wert E.: Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes, *Environ. Sci. Technol.*, **39 (17)**, 2005, 6649- 6663. ISSN: 1520-5851

WHOCC (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology): Structure and principles. [online]. 2011 [cit. 2016-05-04]. Dostupné z: http://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/

Xu J., Wu L., Chang A. C.: Degradation and adsorption of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in agricultural soils. *Chemosphere*, **77 (10)**, 2009, 1299–1305. ISSN: 0045-6535

Yu Y., Wu L., Chang A. C.: Seasonal variation of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. *Sci. Total Environ.*, **442**, 2013, 310–316. ISSN: 0048-9697

Zákon 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). In: Sbíрка zákonů, 2007, částka 115. ISSN: 1211-1244

Zenker A., Cicero M. R., Prestinaci F., Bottoni P., Carere M.: Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *J. Environ. Manage.*, **133**, 2014, 378–387. ISSN: 0301-4797

Zhang Y., Geissen SU., Gal C.: Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, **73 (8)**, 2008, 1151–1161. ISSN: 0045-6535

Zimová M., Podolská Z., Matějů L., Melicherčík J.: Zdravotní rizika při nakládání s odpady ze zdravotnických zařízení. Státní zdravotní ústav, Praha. [online] 2011 [cit. 2016-11-21] dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/ovzdusi/konz_dny_a_seminare/2011/8_zimova_odpady.pdf

Zorita S., Mårtensson L., Mathiasson L. Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. *Sci. Total Environ.*, **407 (8)**, 2009, 2760–2770. ISSN: 0048-9697

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

Kandidát: Tereza Olivová

Školitel: RNDr. Jitka Vytlačilová, Ph.D

Název diplomové práce: Výskyt farmak v životním prostředí II.

Léčiva jsou biologicky aktivní látky užívané k léčbě a prevenci nemocí u lidí a zvířat. Některé z těchto látek si zachovávají aktivitu i po vyloučení z organismu a mohou se pak dostat do životního prostředí. Rezidua léčiv se nevyskytují jen v řekách, ale i v mořích, podzemních vodách a půdě, na kterou se aplikuje kontaminovaná voda či mrva. Koncentrace farmak ve vodě a půdě se liší podle místa (vyšší je např. v blízkosti ČOV) i ročního období (záleží na množství srážek i slunečním záření). Díky citlivým analytickým metodám není v dnešní době problém stanovit tato xenobiotika i v malém množství, v jakém se vyskytují v přírodě (obvykle v řádech jednotek či desítek ng/l či ng/g). Nicméně i v těchto nízkých koncentracích mohou mít negativní dopad na život necílových organismů (např. poruchy reprodukce). Byly proto vytvořeny výpočty hodnotící rizikovost dané látky, jejichž výsledky jsou nyní povinně zahrnuty do registračních řízení nových léčiv.

Klíčová slova: farmaka, životní prostředí, necílové organismy

Abstract

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Botany and Ecology

Candidate: Tereza Olivová

Supervisor: RNDr. Jitka Vytlačilová, Ph.D

Title of diploma thesis: The occurrence of pharmaceuticals in the environment II.

Pharmaceuticals are biologically active substances used for treatment or prevention of human and animal diseases. Some of these substances remain active even after being excreted from an organism and they can enter the environment. The residues of pharmaceuticals are present not only in rivers, but also in sea, groundwater and in soil, into which the contaminated water and manure are applied. The concentration of pharmaceuticals in water and in soil differ from place to place (it is higher e. g. in close proximity of sewage treatment plants) and from season to season (it depends on levels of precipitations and sunshine). Nowadays, thanks to sensitive analytical methods it is not a problem to detect these xenobiotics even in very small amounts, in which they usually occur in nature (usually in order of units or tens of ng/l or ng/g). However, even these low concentrations might have a negative impact on the life of non-target organisms (e. g. reproduction disorders) and therefore, the calculations, which measure the lever of risk of particular substance, were created and their results are nowadays obligatorily included in the procedure of registration of new pharmaceuticals.

Key words: pharmaceuticals, environment, non target organism

Přílohy

Příloha č. I: Ukázka Hodnocení environmentálního rizika pro metformin hydrochlorid vytvořeného firmou AstraZeneca

Příloha č. II: Spotřeba vytipovaných léčiv v letech 2013–2015