

Výskyt léčiv v životním prostředí

Jaroslav Urban

Bakalářská práce
2017



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství ochrany životního prostředí
akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jaroslav Urban**
Osobní číslo: **T14155**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Inženýrství ochrany životního prostředí**
Forma studia: **kombinovaná**

Téma práce: **Výskyt léčiv v životním prostředí**

Zásady pro vypracování:

1. Vypracovat literární rešerši, která se bezprostředně týká zadaného tématu – popsat možné cesty průniku léčiv do složek životního prostředí; zaměřit se na nejčastěji se vyskytující druhy léčiv, jejich možné negativní účinky na zdraví člověka a životní prostředí; popsat analytické možnosti; možnosti odstranění. Porovnat situaci v České republice, Evropské unii a ve světě.
2. Teorii a zjištěné poznatky sepsat do formy bakalářské práce.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

Vědecké databáze (Web of Science, Scopus, PubMed, ...), vědecká a odborná literatura.

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Petra Jančová, Ph.D.

Ústav inženýrství ochrany životního prostředí

Datum zadání bakalářské práce:

3. února 2017

Termín odevzdání bakalářské práce:

18. května 2017

Ve Zlině dne 3. února 2017



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
děkan



prof. Mgr. Marek Koutný, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: URBAN PROSLAV

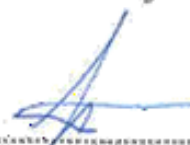
Obor: 102P

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že:

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 12.5.2017



¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejpozději pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlédnutí veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výtisky, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezahojí škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě díla vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

²⁹ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní díla:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybného projevu jako vůle u soudu. Ústanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Nemá-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užit či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložil, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídí k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Léčivem je chápána léčivá látka nebo směs léčivých látek určená k podání lidem nebo zvířatům k prevenci, léčení, mírnění chorob a jejich projevů. Díky jejich rozsáhlému užívání, a často i nadužívání se začal projevovat jejich výskyt v životním prostředí. Pozornost je věnována nejčastěji se vyskytujícím skupinám léčiv, a to steroidním hormonům, antibiotikům, léčivům určeným k léčbě kardiovaskulárních onemocnění, neuroaktivním látkám, analgetikům či antiflogistikům.

V rámci této teoretické bakalářské práce byly formou rešerše sepsány dosavadní poznatky o osudu reziduí léčiv v životním prostředí. Bylo popsáno jejich rozšíření do různých složek prostředí (povrchové vody, podzemní vody, pitné vody, půdy), včetně popisu jejich negativního vlivu na necílové organismy (diskutovány jsou zejména perzistence, biokumulace a endokrinní disrupce). Dále jsou v práci shrnuty základní analytické techniky, od úpravy vzorků (popsány jsou možnosti extrakce, přečištění i zakoncentrování vzorku) až po analytické koncovky (LC/MS, GC/MS) využívané pro stanovení jejich reziduí v daných vzorcích. A nakonec jsou zde popsány i možnosti pro jejich degradace (fotodegradace, biodegradace, chemická oxidace) a odstranění (sorpce, membránové procesy, fytořemediace) ze životního prostředí.

Klíčová slova: léčiva, životní prostředí, rezidua, antibiotika, estrogeny, degradace

ABSTRACT

Pharmaceutical drugs are understood as a medicinal substance or a mixture of medicinal substances intended for administration to humans or animals for the prevention, treatment and alleviation of diseases and their symptoms. Thanks to their extensive use and often overuse, their occurrence in the environment has begun. Attention is paid to the most frequently occurring groups of drugs, namely steroid hormones, antibiotics, drugs for the treatment of cardiovascular diseases, neuroactive agents, analgesics and antiphlogistics.

In this theoretical bachelor thesis, the present knowledge of the fate of pharmaceutical residue in the environment is written in the form of background research. Its distribution to various environmental components (surface water, groundwater, drinking water, soil) is described, including a description of its impact on non-target organisms (discussed are mainly persistence, bioaccumulation and endocrine disruption). Further, basic analytical techniques are described, from sample preparation (described are the options of extraction,

purification and sample concentration) to terminal analysis (LC/MS, GC/MS) used for the determination of residue in given samples. Finally, the possibilities for its degradation (photodegradation, biodegradation, chemical oxidation) and removal (sorption, membrane processes, phytoremediation) from the environment are described.

Keywords: pharmaceutical drug, environment, residues, antibiotics, estrogens, degradation

Na tomto místě chci poděkovat především vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Petře Jančové, Ph.D. za vstřícnost, ochotu a odbornou pomoc při psaní této bakalářské práce.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 LÉČIVA OBECNĚ	13
1.1 LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK (LP)	13
1.2 KLASIFIKACE LÉČIV	13
1.2.1 Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (ATC)	13
1.2.2 Dělení léčiv dle účinku.....	14
1.3 SPOTŘEBA LÉČIV	16
2 LÉČIVA A ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ	19
2.1 DISTRIBUCE LÉČIV DO ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ.....	19
2.1.1 Léčiva ve vodním prostředí.....	20
2.1.2 Léčiva v sedimentech	20
2.2 HODNOCENÍ NEBEZPEČNOSTI LÉČIV PRO ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ.....	21
2.2.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčivých přípravků	21
2.2.2 Bioakumulační faktor (BAF), biokoncentrační faktor (BCF), biomagnifikace (bioobohacování, BMF)	22
2.2.3 Posouzení na základě předpokládané koncentrace v prostředí (Predicted Environmental Concentration (PEC)).....	22
2.2.4 Rámcová směrnice o vodě (2000/60/ES).....	23
2.3 STEROIDNÍ HORMONY	23
2.3.1 Zástupci	23
2.3.2 Vliv na ŽP	25
2.4 ANTIBIOTIKA (ATB)	28
2.4.1 Rezistence ATB	28
2.4.2 Zástupci ATB	29
2.4.3 Vliv na ŽP	32
2.5 LÉČIVA URČENÁ K LÉČBĚ KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ.....	33
2.5.1 Zástupci	33
2.5.2 Vliv na ŽP	34
2.6 NEUROAKTIVNÍ LÁTKY (ANTIEPILEPTIKA, ANTIDEPRESIVA).....	35
2.6.1 Zástupci	35
2.6.2 Vliv na ŽP	37
2.7 ANALGETICKÉ A PROTIZÁNĚTLIVÉ LÉKY	38
2.7.1 Zástupci	38
2.7.2 Vliv na ŽP	42
3 ANALÝZA LÉČIV V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ	44
3.1 STEROIDNÍ HORMONY	44
3.2 ANTIBIOTIKA.....	45
3.3 LÉČIVA URČENÁ K LÉČBĚ KARDIOVASKULÁRNÍM ONEMOCNĚNÍM.....	45
3.4 NEUROAKTIVNÍ LÁTKY	46
3.5 ANALGETICKÉ A PROTIZÁNĚTLIVÉ LÁTKY.....	46
4 PROCESY DEGRADACE A MOŽNOSTI ODSTRANĚNÍ LÉČIV Z ŽP	47

4.1	FOTODEGRADACE.....	47
4.2	SORPCE	49
4.3	BIODEGRADACE	50
4.4	CHEMICKÁ OXIDACE	50
4.5	MEMBRÁNOVÉ PROCESY	50
4.6	FYTOREMEDIACE.....	51
4.7	BUDOUCNOST ODSTRAŇOVÁNÍ LÉČIV Z ŽP	51
ZÁVĚR		53
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....		55
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....		71
SEZNAM OBRÁZKŮ		73
SEZNAM TABULEK.....		74

ÚVOD

Léčiva slouží k předcházení, léčení nebo zmírnění projevů chorob. Tyto látky jsou člověkem využívány od nepaměti a jejich používání procházelo různými stupni vývoje. Účinné látky se vyrábějí průmyslově a v současné době dochází k jejich rozsáhlému užívání, a často i nadužívání, proto se projevuje i jejich výskyt v životním prostředí. Jsou považovány za pseudo-perzistentní látky, což znamená, že jejich přísun do životního prostředí (ŽP) je vyšší, než jejich degradabilita a dochází tak k akumulaci v různých maticích. Cílem této teoretické bakalářské práce bylo sepsání poznatků o výskytu léčiv v různých environmentálních maticích, zhodnocení nebezpečnosti těchto látek v životním prostředí při jejich působení na necílové organismy a uvést možnosti stanovení farmak v různých maticích. Dále jsou v práci nastíněny možnosti jak výskytu farmaceutických reziduí předcházet a jak je případně z prostředí eliminovat.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 LÉČIVA OBECNĚ

1.1 Léčivý přípravek (LP)

Dle zákona č. 378/2007 Sb. zákona o léčivech se léčivým přípravkem se rozumí: „*a*) látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo *b*) látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.“ [1] Jak již ze samé definice vyplývá, léčivý přípravek obsahuje vždy léčivou látku, která má prokazatelný vliv na živý organismus z tohoto důvodu je nezbytné znát další osud daného léčiva a jeho ekotoxicitu po uvolnění do životního prostředí.

Léčivý přípravek obsahuje jednak léčivé látky (účinné látky) s prokazatelným biologickým efektem a jednak látky pomocné (plniva, konzervanty, barviva, aromata atd.), které mohou a nemusí být biologicky aktivní. K roku 2016 bylo jen v České republice dle údajů Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) registrováno téměř 58 000 léčivých přípravků, kombinujících přes 2 000 léčivých a pomocných látek, které lze použít pro jejich přípravu.

[1, 2, 3, 4]

1.2 Klasifikace léčiv

1.2.1 Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (ATC)

Klasifikaci léčiv lze provádět dle nejrůznějších hledisek, nejčastější je dělení dle anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace (ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification). V tomto systému jsou léčiva rozdělena do skupin a podskupin dle jejich vlastností do pěti úrovní:

1. úroveň – hlavní anatomická skupina označena příslušným písmenem,
2. úroveň – terapeutická podskupina značena dvojicí číslic,
3. úroveň – farmakologická podskupina označena jedním písmenem,
4. úroveň – chemická podskupina označena jedním písmenem,
5. úroveň – chemická substance označena dvěma čísli.

Za pomoci této klasifikace má tedy každá látka svůj nezaměnitelný identický kód, s jehož pomocí můžeme snadno určit charakter léčiva i další chemicky příbuzné sloučeniny. V případě, že je prokázán terapeutický efekt na více místech organismu může mít tato lát-

ka i více než jeden ATC kód. Příklad pro ibuprofen s ATC kódem: M01AE01, C01EB16, G02CC01, M02AA13 a R02AX02 viz Tabulka 1. [5, 6]

Tabulka 1: Příklad pro ATC kódy M01AE01 a C01EB16

Úroveň	M01AE01		C01EB16	
	Kód	Význam	Kód	Význam
1	M	Muskuloskeletální systém	C	Kardiovaskulární systém
2	M01	Protizánětlivé a antirevmatické přípravky	C01	Kardiaka
3	M01A	Protizánětlivé a antirevmatické přípravky, nesteroidní	C01E	Ostatní kardiaka
4	M01AE	Deriváty kyseliny propionové	C01EB	Ostatní kardiaka
5	M01AE01	Ibuprofen	C01EB16	Ibuprofen

1.2.2 Dělení léčiv dle účinku

Další ze způsobů klasifikace je jejich dělení podle účinku. Zde jsou uvedeny jejich hlavní kategorie a stručný popis:

a) Antibakteriální chemoterapeutika, antibiotika

V minulosti byla antibiotika především produkována přirozeně jinými mikroorganismy. V dnešní době existuje mnoho skupin produkováných čistě synteticky a takto připravená antibiotika bývají označovány jako antibakteriální chemoterapeutika.

Podle účinku můžeme antibiotika dělit na bakteriostatická a baktericidní. Bakteriostatické látky tlumí množení a růst bakterií, baktericidní je přímo zabíjí. Nejčastější je však rozdělení do pěti skupin dle mechanismu účinku:

1. inhibice syntézy bakteriální buněčné stěny (např. peniciliny, cefalosporiny),
2. porušení buněčné cytoplazmatické membrány (polyeny),
3. inhibice syntézy bílkovin (např. tetracykliny, makrolidy),
4. inhibice syntézy nukleových kyselin (aminoglykosidy),
5. inhibice metabolismu bakteriální buňky (sulfonamidy).

Spektrum účinku antibiotik může být úzké nebo široké. Široké je typické pro modernější látky nasazované v případech nutnosti rychlé reakce na neidentifikované původce onemocnění. Měření účinnosti antibiotik se provádí zjištěním a porovnáním hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC), což je nejnižší koncentrace, která již zcela potlačí růst bakterií v použitém médiu. [7, 8]

b) Analgetika, anodyna

Analgetika jsou léčivé látky schopné ovlivňovat (zmírňovat) pocit bolesti; anodyna jsou narkotická analgetika, zvláště pro silné bolesti. Velmi vysokou účinnost na většinu typů bolestí včetně psychické vykazují opioidní analgetika, kde je nejznámějším zástupcem morfin. Jejich nevýhodou je tvorba závislosti, a to fyzické i psychické. Další skupinou jsou neopiooidní analgetika a nesteroidní protizánětlivé látky. Ty ovšem oproti opioidním nejsou schopny tlumit viscerální bolest a psychickou složku bolesti. Výhodou je, že nevyvolávají závislost na jejich užívání. [7, 8]

c) Látky ovlivňující periferní nervový systém

Jde o látky, ovlivňující neurotransmisi. Mezi nejvýznamnější zástupce této skupiny patří β -blokátory, což jsou látky tlumící některé funkce sympatického nervového systému. Zejména mají účinek na srdce a krevní oběh, zpomalují srdeční činnost a snižují krevní tlak, proto se užívají jako antihypertenziva.

d) Látky ovlivňující centrální nervový systém

U látek se schopností ovlivňovat centrální nervový systém jsou hlavními zástupci:

- anestetika – která dále dělíme na **celková**, u nichž nastává celková ztráta vědomí a znecitlivění celého organismu, nebo **lokální** způsobující pouze místní znecitlivění při vědomí pacienta,
- léky neurodegenerativních poruch – zde řadíme léky na Alzheimerovu, Parkinsonovu a Huntingtonovu nemoc,
- antiepileptika – léky používané na léčbu epileptických záchvatů,
- anxiolytika a hypnotika – léky proti chorobným stavům úzkosti (anxiolytika) a látky působící terapeuticky na chronickou nespavost (hypnotika),
- antipsychotika – používaná při léčbě psychotických poruch (např. schizofrenie),
- léky afektivních poruch – zahrnující především antidepressiva a thymoprolaktika (antimanikum),
- alkoholy,
- návykové látky. [7, 8]

e) Léčiva ovlivňující sekreci žláz (hormony)

Jedná se o látky ovlivňující endokrinní systém. Mezi nejužívanější hormonální léčiva patří:

- léčiva na diabetes mellitus a to především insulin a biguanidy,
- látky ovlivňující funkci reprodukčních orgánů – estrogény, gestageny, anabolické steroidy a antiandrogeny. [7, 8]

d) Látky ovlivňující kardiovaskulární a renální systém

Nejvýznamnější z této kategorie jsou:

- diuretika – léky zvyšující tvorbu a vylučování moči,
- antiarytmika a kardiovaskulární léčiva – užívaná při srdečním selhání či ischemické chorobě srdeční,
- statiny – látky snižující hladinu cholesterolu v krvi. [7, 8]

e) Látky používané při poruchách srážlivosti a onemocnění krve

Z nejvýznamnějších zástupců z této kategorie lze uvést:

- heparin a jeho deriváty,
- fibrinolytika,
- antianemika,
- antiagregační látky (např. kyselina acetylsalicylová, ibuprofen),
- hemostatika. [7, 8]

1.3 Spotřeba léčiv

Celková spotřeba léčiv nemusí být a není hlavním ukazatelem nebezpečnosti pro životní prostředí (ŽP), vzhledem k různé biologické aktivitě jednotlivých léčiv. Celosvětová statistika spotřeby ani není vedena. Systémy uvádějící spotřebu v jednotlivých zemích se liší a v zemích třetího světa mnohdy neexistují vůbec. Pro ilustraci je zde popsána situace v ČR, kde jsou údaje o spotřebě pečlivě vedeny v rámci Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Statistika uvádí, že v roce 2016 bylo do sítě zdravotnických zařízení dodáváno 8 999 variant léčivých přípravků (LP), celkový počet balení byl 260,83 mil., avšak celkový počet balení může být zavádějící s ohledem na to, že mohou být různě velká s různou koncentrací účinné látky, daleko lepší je porovnání s pomocí tzv. definovaných denních dávek (DDD). DDD je množství daného léčiva užívaného v hlavní indikaci spotřebovaného za den pro jednu osobu. Výhoda používání DDD je především v možnosti srovnávání spotřeby nejen přípravků téže účinné látky, ale i různých látek a dokonce terapeutických skupin, a to i v mezinárodních studiích. Celkový počet DDD v ČR za rok 2016 byl roven 6 543 mil., meziročně jde o 0,73% nárůst. Porovnání meziroční spotřeby léčiv v ČR za posledních 10 let pak sumarizuje

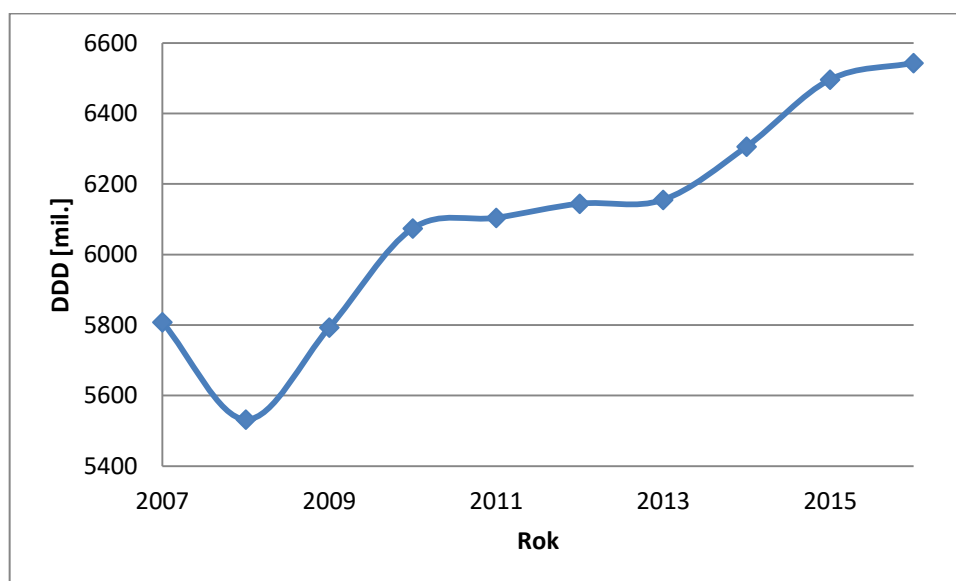
Tabulka 2. V trendu (viz Obrázek 1) můžeme pozorovat neustálé zvyšování DDD, přestože počty balení klesají. Mezi léky s nejvyšší spotřebou pak patří kyselina acetylsalicylová, atrovastatin a ibuprofen, viz Tabulka 3. [9, 10]

Tabulka 2: Meziroční spotřeba léčiv v ČR [9]

Rok	Celkový počet balení [mil.]	DDD [mil.]	Nárůst/pokles DDD [%]
2007	343	5 808	15,5
2008	318	5 532	-4,8
2009	312	5 793	4,7
2010	305	6 074	4,9
2011	297	6 104	0,5
2012	280	6 144	0,7
2013	269	6 155	0,2
2014	264	6 306	2,5
2015	267	6 496	3,0
2016	261	6 543	0,7

Tabulka 3: Spotřeba jednotlivých léčiv za rok 2016 [9]

Název	ATC7 kód	Celkový počet balení	DDD
Ibuprofen	M01AE01	8 184 301	125 802 426
Paracetamol	N02BE01	6 774 207	23 824 189
Elektrolyty	B05BB01	6 548 691	---
Paracetamol	N02BE51	4 511 127	12 525 226
Metformin	A10BA02	3 921 123	107 373 563
Xylometazolin	R01AA07	3 501 641	41 217 659
Atorvastatin	C10AA05	3 344 477	223 436 062
Fytofarmaka a živočišné produkty	V11	3 143 495	---
Kyselina acetylsalicylová	B01AC06	2 943 911	226 773 382
Omeprazol	A02BC01	2 833 904	168 551 434



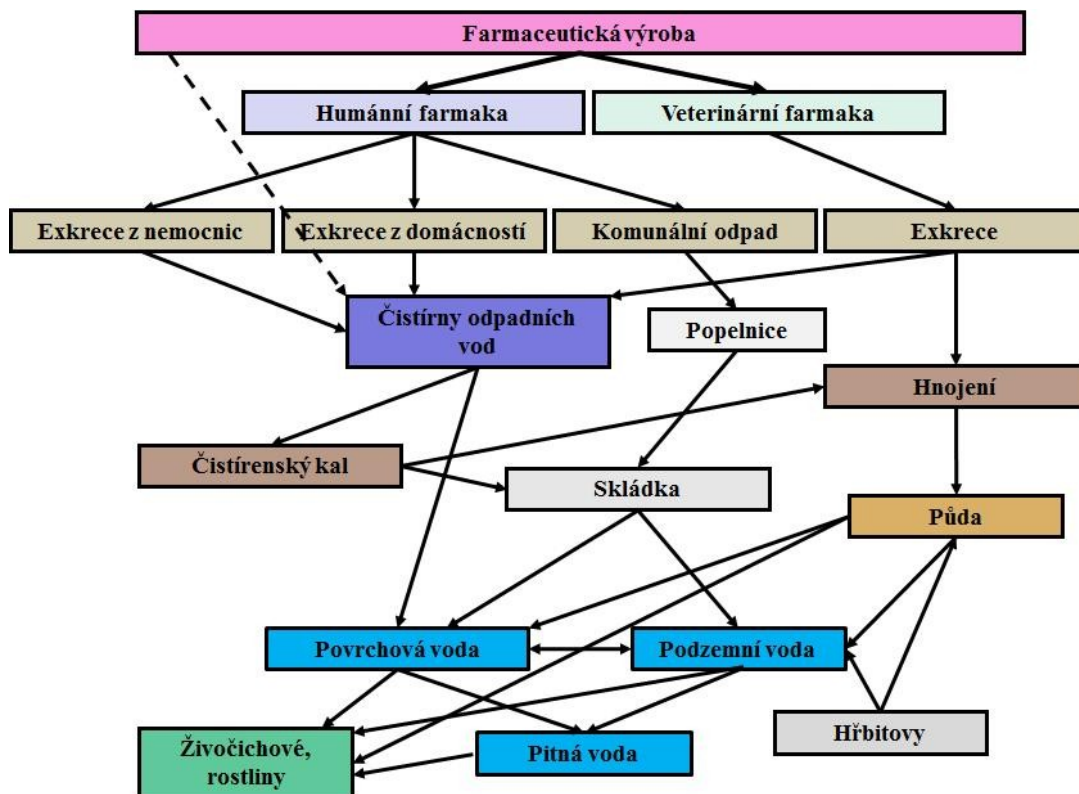
Obrázek 1: Meziroční spotřeba léčiv v ČR (převzato z [9])

2 LÉČIVA A ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ

2.1 Distribuce léčiv do životního prostředí

Primárně je léčivo podáno člověku nebo zvířeti, kteří jej následně vylučují močí nebo stolicí a to v původní nebo pozměněné formě. Následně je v ideálním případě odváděno prostřednictvím kanalizace na čistírny odpadních vod (ČOV). Při nedokonalém vyčištění odpadní vody (OV) je následně vypouštěno do recipientu. Při nasorbování na aktivovaný kal (AK) v ČOV a následné stabilizaci je xenobiotikum (léčivo) spolu s AK dále skládkováno nebo se AK využívá k hnojení a tímto způsobem se léčivo a jeho deriváty/metabolity dostávají do půdy, případně skládkových, povrchových i spodních vod. V případě hospodářských zvířat, při jejich volné pastvě nebo chovu ryb, se mohou léčiva do půdy a vod dostávat přímo. Sekundárně se léčiva do ŽP dostávají při úniku z průmyslu při jejich výrobě a zpracování (země třetího světa), nebo při nevhodné likvidaci nevyužívaných léčiv (vyhazování do komunálního odpadu). Dalším zdrojem kontaminace pro své bezprostřední okolí jsou i hřbitovy. Pohyb farmak v ŽP schematicky popisuje

Obrázek 2. [11, 12, 13]



Obrázek 2: Pohyb farmak v ŽP (převzato a upraveno z [11, 12, 13])

2.1.1 Léčiva ve vodním prostředí

Hlavním zdrojem rezidujících léčiv v povrchových vodách (potoky, řeky, moře, oceány), jsou ČOV, případně přímé vypouštění splaškových vod přímo do recipientů. Dalším zdrojem kontaminace pak jsou skládkové vody, odkud mohou rezidua léčiv prosakovat až do spodních vod. Posledním hlavním zdrojem kontaminace vod jsou pole hnojená mrvou z velkochovů dobytka, či čistírenským kalem. Následně se mohou z povrchových a podzemních vod dostávat až do vod pitných. [14, 15, 16, 17, 18]

2.1.2 Léčiva v sedimentech

Jak již bylo řečeno, léčiva se mohou do půdy dostávat v zásadě třemi způsoby:

- přímou kontaminací prostřednictvím hospodářských zvířat,
- hnojením polí hnojem a čistírenským kalem,
- adsorpcí z kontaminovaných vod, zavlažováním vodou z ČOV.

Z půdy se následně dostávají do rostlin, které je mají schopnost ve svém těle akumulovat (karbamazepin, diklofenak, fluoxetin, propranolol). Rezidua přítomná v půdě mají také vliv na složení mikrobioty i živočichy v ní žijící [19, 20].

Při sorbování reziduí do půdy je také třeba brát v úvahu, že celosvětově se různé typy půd liší pH, složením jílu atd. Velký problém mohou představovat krajiny, které obecně trpí nedostatkem vod a voda z ČOV se zde využívá k zavlažování [21].

2.2 Hodnocení nebezpečnosti léčiv pro životní prostředí

Vzhledem k tomu, že se jedná o bioaktivní látky, je nezbytné se jejich nebezpečností zabývat. Toxicita jednotlivých léčiv pro cílové organismy je popsána velmi dobře. Toxicologická studie je nezbytná pro každou registraci LP a zkoumá toxikokinetiku, toxikodynamiku, akutní i chronické účinky léčiva na organismus. Co ovšem popsáno dost dobře není, nebo jen velmi omezeně, je ekotoxicita daného LP. Ekotoxikologická studie zahrnuje popis osudu (vstup, pohyb mezi jednotlivými složkami) v ŽP, posouzení toxicity pro flóru, faunu, mikroorganismy, zhodnocení biokumulace (přestup mezi trofickými úrovněmi) atd. [22, 23, 24]

2.2.1 Fyzikálně-chemické vlastnosti léčivých přípravků

Léčiva obecně zahrnují široké spektrum chemických sloučenin od látek nízkomolekulárních až po proteiny, se zcela rozdílnými vlastnostmi. Stejně tak je tomu v případě, že projdou metabolismem nebo dále degradují (foto-degradace, bio-degradace) v prostředí.

Mezi nejdůležitější fyzikálně-chemické vlastnosti ovlivňující potencionální nebezpečí pro ekosystém je jejich hydrofilní, či lipofilní charakter a s tím související jejich odbouratelnost. Z této základní charakteristiky pak lze do určité míry předpovědět stupeň nebezpečí daného xenobiotika pro ekosystém. Obecně je možné říct, že lipofilní látky představují vyšší míru nebezpečí oproti látkám hydrofilním. [11, 25]

Základním parametrem, charakterizujícím lipofilitu látky je rozdělovací koeficient *n*-oktanol-voda ($\log K_{ow}$) vyjadřující distribuci léčiv mezi organickou fází a vodnou fází. Tento koeficient je u léčiv vždy stanovován. Pro $\log K_{ow}$ platí, že čím vyšší hodnota, tím spíše se jedná o biokumulativní (lipofilní) látku, takto jsou uváděny sloučeniny s hodnotou $\log K_{ow} > 3$. Problém tohoto koeficientu je, že se v reálných podmínkách (v ŽP) může hodnota tohoto koeficientu lišit od laboratorně stanovené hodnoty, především v závislosti na pH prostředí a složitosti matrice. Laboratorně bývá stanoven pro neionizované formy léčiva, v ŽP se však mohou léčiva vyskytovat i ve svých ionizovaných formách. [11, 25]

Další vlastností, kterou většina léčiva vykazuje, je polymorfismus. Tento pojem, v rozšířeném významu ve farmacii znamená, že molekula může v závislosti na krystalizačních podmínkách vykristalovat v různých polymorfech (různých krystalových formách). Jed-

notlivé formy pak mohou mít velice rozdílné vlastnosti a ve výsledku i svou toxicitu vůči ŽP. [25, 26]

Dalším parametrem, který může napovědět o chování léčiva v ŽP, je i hodnota disociační konstanty K_a (častěji uváděná ve formě záporného dekadického logaritmu – pK_a). Z této hodnoty je pak možno předpovědět, v jaké formě se bude v daném prostředí léčivo vyskytovat (vliv pH a pK_a na ionizaci léčiva) [11, 25].

Schopnost posoudit to jak se dané xenobiotikum bude sorbovat v různých matricích a difundovat mezi nimi, je pro posouzení ekotoxicity nezbytné. Vhodným parametrem v tomto ohledu je distribuční koeficient K_p , který udává poměr koncentrace látky ve dvou fázích a to v biomase a vodě [11, 25].

2.2.2 Bioakumulační faktor (BAF), biokoncentrační faktor (BCF), biomagnifikace (bioobohacování, BMF)

BAF, BCF a BMF jsou při posuzování biokumulace často používány a jsou definovány následovně:

- Bioakumulační faktor (BAF) je dán poměrem kontaminující látky v živém organismu (příjem potravou a difuzí z okolního prostředí) k jeho koncentraci v životním prostředí v ustáleném stavu. Jednotkou BAF je pak $\text{kg}\cdot\text{l}^{-1}$.
- Biokoncentrační faktor (BCF) je ekvivalent BAF a je dán poměrem kontaminující látky ve vodním organismu (difuze z okolního prostředí) k jeho koncentraci v okolním prostředí (vodě) v ustáleném stavu. Jednotkou BCF je pak $\text{kg}\cdot\text{l}^{-1}$.
- Biomagnifikace (bioobohacování, BMF) je proces, při němž se koncentrace kontaminující látky zvyšují spolu s úrovněmi trofického řetězce. Biomagnifikační faktor (BMF) je pak dán poměrem koncentrace xenobiotika v živém organismu ke koncentraci v potravě. Jednotkou BMF pak je $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. [27, 28]

2.2.3 Posouzení na základě předpokládané koncentrace v prostředí (Predicted Environmental Concentration (PEC))

Evropská agentura pro léčivé přípravky ve svém ve svém průvodci z roku 2006 vydala doporučení stanovit hodnotu parametru PEC pro všechny nově registrovaná léčiva. Předpovídaná environmentální koncentrace (PEC) je charakterizována jako pravděpodobná koncentrace toxikantu, která byla na základě matematických modelů pohybu látky odhadnuta pro hodnocené složky prostředí. [29] PEC hodnotí předpokládaný dopad na životní prostředí humánních léčiv prostřednictvím stupňovitěho přístupu. Do fáze II. však postupu-

je látka pouze v případech, je-li $PEC \geq 10 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$, nebo je hodnota $\log K_{ow} > 4,5$. Vzhledem k tomu, že tento systém nezahrnuje vysoce aktivní látky s účinností již pod $10 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ byl navržen systém MOA (mode of action), který v několika základních krocích posuzuje nebezpečnost dané substance pro ŽP. V prvním kroku zkoumá toxikologické vlastnosti dané substance a mechanismus jejího působení. V druhém kroku sleduje, zda není sloučenina substrátem/ inhibítorem/ aktivátorem některého enzymu a zároveň do jaké míry je podobný receptor cílové skupiny živočichů s dalšími živočichy (ryby, bezobratlí). Třetím krokem je posouzení jednotlivých drah, které daná látka ovlivňuje (dělení a proliferaci buňky, hormonální, reprodukční, imunologické a neurologické účinky, fotosyntézu a další). Jestliže jsou tato kritéria splněna, tedy je potvrzena akutní/chronická toxicita dané látky; je popsán mechanismus účinku a ovlivnění některé z metabolických drah či jiných fyziologických projevů organismu, má daná látka vysoké riziko být nebezpečná i pro ŽP. [30, 31]

2.2.4 Rámcová směrnice o vodě (2000/60/ES)

Rámcová směrnice o vodě je hlavním politickým nástrojem EU pro nastavení strategií v boji proti znečištění vody, včetně opatření na postupné snižování emisí chemických látek. Definuje prioritní látky, které jsou uvedeny na tzv. „watch listu“. Na něm je v nové aktualizované verzi z roku 2013 uvedeno již 45 polutantů, mezi nimi se vyskytují také tři léčiva a to: 17α -ethinylestradiol (EE2), 17β -estradiol (E2) a diklofenak. Směrnice ukládá jednotlivým zemím EU již do roku 2018 předložit strategii monitoringu a eliminace uvedených látek z ŽP a do roku 2027 dosáhnout stanovených limitů pro jejich vypouštění. [32]

2.3 Steroidní hormony

Hormony jsou specifickou skupinou látek, které působí na organismus již ve velmi nízkých koncentracích $\leq 10 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ a nesplňují tak limit pro posuzování dle stupně II. dle PEC, viz kapitola 2.2.3, přesto jsou pro ŽP prokazatelně nebezpečné, patří do skupiny látek tzv. endokrinních disruptorů, tedy látek ovlivňujících syntézu, sekreci, transport, vazbu a rozklad přirozených hormonů, které se v těle podílejí na udržení homeostázy, reprodukci, vývinu nebo chování organismu. Obecně platí, že estrogeny nejsou těžké, jejich rozpustnost ve vodě je nízká několik $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$, a jejich hodnoty $\log K_{ow}$ se mění v rozmezí od 2,45 po 4,01. Ve vodním prostředí jsou neionizované, hodnota $pK_a \sim 10$. [28, 30, 31]

2.3.1 Zástupci

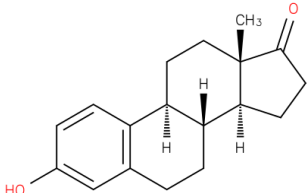
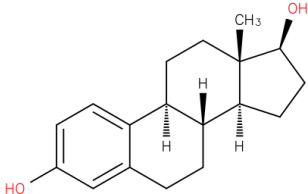
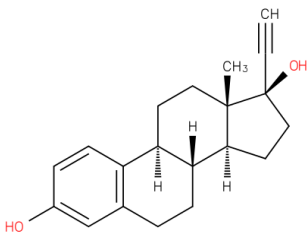
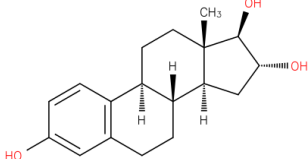
Steroidní hormony mají charakteristické uspořádání čtyř cykloalkanových kruhů (steranu); jsou to sloučeniny odvozené od cholesterolu. Steroidní hormony se vzájemně liší substi-

tuenty navázanými v některých polohách skeletu. Mezi steroidní hormony patří: glukokortikoidy, mineralokortikoidy, androgeny, estrogeny, a progesterony. Nejvýznamnější skupinou jsou **estrogeny**. Ty můžeme dále dělit na:

- přírodní – estron (E1), 17α -estradiol (α E2), 17β -estradiol (β E2) a estriol (E3),
- syntetické – jejichž nejvýznamnějším zástupcem je 17α -ethinylestradiol (EE2), který je využíván především v antikoncepčních preparátech.

Jejich vzorce a základní vlastnosti uvádí Tabulka 4. [13, 30]

Tabulka 4: Zástupci steroidních hormonů a jejich vlastnosti [33, 34]

Název	Vzorec	Vlastnosti
Estron (E1)		Mr = 270,4 g·mol ⁻¹
		pKa = 10,5
		logKow = 3,13
Estradiol; Beta-Estradiol; 17β-Estradiol (E2)		Mr = 272,4 g·mol ⁻¹
		pKa = 10,6
		logKow = 4,01
17α-Ethinylestradiol (EE2)		Mr = 296,41 g·mol ⁻¹
		pKa = 10,4
		logKow = 3,67
Estriol (E3)		Mr = 288,4 g·mol ⁻¹
		pKa = 10,4
		logKow = 2,45

2.3.2 Vliv na ŽP

Lidská populace 7 miliard lidí vyprodukuje ročně okolo 30 000 kg přírodních hormonů (E1, E2, E3) a dalších 700 kg syntetického EE2 jen prostřednictvím antikoncepčních pilu-

lek. Ještě vyšší produkce je způsobena chovem hospodářských zvířat zde se množství odhaduje na 83 000 kg za rok jen pro EU a USA [35].

Steroidní hormony byly detekovány ve všech matricích ŽP (vody, sedimenty). Zdroje kontaminace jsou ČOV, které doposud nejsou schopny tyto látky dokonale eliminovat. Druhým zdrojem jsou velkochovy dobytka. Hospodářská zvířata produkují hormony přirozeně, ale může se stát, že v některých státech mohou být stále ještě steroidy přidávány do krmných směsí z důvodu regulace (zvýšení rychlosti) růstu svalové hmoty těchto zvířat [35].

Při analýze vod pocházejících z farem byly detekovány koncentrace steroidů od 7,4–1267 ng·l⁻¹ což je mnohem více než u odpadních vod kde se koncentrace pohybují v řádu desítek ng·l⁻¹ [36]. Prostřednictvím velkochovů se pak dostávají až do vod podzemních, kde byly detekovány až hloubkách 32 m [37]. Hnojení hnojem z velkochovů dobytka a čistírenským kalem jsou považovány za hlavní zdroje kontaminace ŽP. V digestátu který vzniká v bioplynových stanicích a který se následně využívá k účelům hnojení byly detekovány koncentrace až 1478 ng·g⁻¹ [35]. Následně se mohou dostávat i do zásob pitné vody, kde byly detekovány v koncentracích až 28 ng·l⁻¹ [38]. V Číně byly estrogenní látky detekovány v 53 z 62 úpravěných vod. Nejvyšší naměřená koncentrace zde byla 17 ng·l⁻¹ (E2). Nadměrný příjem estrogenních látek může znamenat problém i pro lidi, kde je spojován se zvýšeným rizikem rakoviny prsu u žen, poklesem počtu spermií a feminizací mužů [35].

Vysoká účinnost steroidních hormonů na člověka, je již relativně dobře popsána; ekotoxikologické studie popisující vliv na ostatní organismy, jsou na tom o poznání hůře.

Pro EE2 byl již v roce 1999 popsán prokazatelný vliv na vodní organismy, u kterých dochází k předčasné produkci proteinu vitellogeninu (VTG) a jeho zvýšená hladina v současnosti slouží jako ukazatel kontaminace EE2. Následně bylo prokázáno, že na produkci VTG má vliv i koncentrace pod 1 ng·l⁻¹, což má za následek zhoršenou kvalitu vajíček i spermií a toto následně vede k feminizaci samčích jedinců. [28]

Dále byl prokázán vliv EE2 na složení zooplanktonu tj. organismů, u nichž není vyvinut nervový systém. Z výsledků studie je patrné, že na zooplankton má vliv především délka expozice, tj. i nízká koncentrace v dlouhodobém měřítku. Dalším následkem může být ovlivnění dalších trofických úrovní, pro které je plankton potravou. [39]

Bylo prokázáno, že estrogeny mají pro ježovky teratogenní účinky a to především estradiol. [40]

Dále byl prokázán vliv EE2 spolu s dalším endokrinním disruptorem (EDS) bisfenolem A na enzymatický systém larev pakomára *Chironomus riparius*. [41]

Pro EE2 bylo při koncentracích $5 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ u mušlí *Lampsilis fasciola* prokázáno snížení energetických zásob glykogenu, glukózy a několika mastných kyselin, tedy látek, jež mohly být využity pro růst nebo reprodukci. Byly také změněny některé části tkáně jejich žáber. [42]

U EE2 při koncentracích $100 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ byly především u samečků dánia pruhovaného (*Danio rerio*) pozorovány změny v odpovědích buňky na poškození DNA (DNA reparační proces) v tzv. procesu NER (oprava vystřížením nukleotidů, nucleotide excision repair, NER). Tyto změny jsou spojovány s rizikem karcinogeneze. [43]

Dalším známým případem negativních účinků EE2 je ovlivnění reprodukčních schopností ryby medaky japonské (*Oryzias latipes*). Pro medaku japonskou byla provedena také komplexnější studie testující směs estrogenu a jeho antagonistů, letrozolu (hormonálního léčivého přípravku využívaného na léčbu nádorového onemocnění prsu) a tamoxifenu (antiestrogenu). Z výsledků vyplynulo, že v přítomnosti antagonisty sice mohlo dojít ke snížení koncentrace biomarkeru VTG, negativní vliv na reprodukční schopnosti se však nezlepšil, ba naopak v některých případech došlo k dalšímu zhoršení. Tento fakt poukazuje na komplexnost celé ekotoxikologické problematiky a nezbytnost provádění komplexnějších studií. [44]

Při expozici EE2 u střevle potoční (*Pimephales promelas*) byly prokázány negativní účinky na samce již od koncentrací $1 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ a od $3 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro samice, celkově se snižovala reprodukční schopnost a u samic počet vajíček [45].

Studie testující účinky EE2 u fundulů mumiových (*Fundulus heteroclitus*) zase částečně objasnila ovlivnění steroidní signalizace což má za následek snížení plodnosti těchto ryb [46].

U nadměrné konzumace fytoestrogenů byly také pozorovány negativní účinky u některých savců. Například u ovcí došlo k narušení reprodukčních schopností, u krav k morfologickým změnám struku a barvy vulvy. Dalším negativním účinkem je změna očního tlaku u kočkovitých šelem v důsledku konzumace progesteronu a estrogenu. [35]

Tento výčet ilustruje jen část již popsanych a zdokumentovaných vlivů steroidních hormonů na velké množství živočichů a to na všech trofických úrovních.

Letální koncentrace LC_{50} a účinná koncentrace EC_{50} se u E1, E2, EE2 a E3 u různých bezobratlých mění v rozmezí $0,1\text{--}10 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ respektive $0,01\text{--}4,15 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Což je mnohem více než pozorujeme ve znečištěných vodách. Byla však zaznamenána existence ekotoxikologického rizika pro vodní organismy (založená na analýze skutečných matic) způsobená EE2 a E2. Vzhledem k tomu, že EE2 způsobuje nepříznivý účinek na některé bezobratlé na

úrovni $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$, což je značně znepokojivé vzhledem k tomu, že se koncentrace na některých místech pohybují v jednotkách $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$ a u zdrojů kontaminace jsou koncentrace ještě mnohem vyšší. Lze tak říci, že estrogény představují reálné riziko pro vodní organismy. [28] Studium samotných steroidních hormonů však není dostačující, s ohledem na fakt, že se z těla uvolňují jako konjugáty (metabolity II. fáze biotransformace), které mohou být v ŽP přítomny v podobných koncentracích jako původní látky a o biologické aktivitě těchto konjugátů nejsou známy žádné informace. Další neznámou je pak vzájemné působení s ostatními xenobiotiky. [28, 30]

2.4 Antibiotika (ATB)

ATB jsou další významnou skupinou látek, které vyvolávají nežádoucí efekt v ŽP již při velmi nízkých koncentracích. Antimikrobiální látky představují jednu z nejrizikovějších skupin léčiv ohrožujících ŽP. Představují až jednu třetinu předepisovaných farmak. Jsou často ordinovány zbytečně, bez znalosti původce onemocnění, epidemiologické situace atd. To vše vede k tvorbě rezistentních mikrobů. Velký nárůst spotřeby antibiotik také zaznamenáváme u hospodářských zvířat. V tomto odvětví se předpokládá nárůst spotřeby do roku 2030 oproti roku 2010 až o 67 %. [47]

Jejich největším nebezpečím při stále přítomné nízké koncentraci je vytvoření rezistence patogenních mikroorganismů vůči antibiotikům. Přestože se o problému ví již delší dobu, větší pozornost se mu věnuje až v posledních letech.

Produkce ATB se odhaduje ve stovkách tisíc tun ročně. Přesná celosvětová statistika však chybí. Jedná se však o nejpředepisovanější skupinu humánních léčiv, ve veterinární medicíně, jde o více než 70 % všech spotřebovaných léčiv. [8]

Jejich celosvětový monitoring o spotřebě opět chybí. Pro Evropskou unii (EU) a Evropský hospodářský prostor (EHP) však byla vytvořena databáze s názvem European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net), která údaje o antimikrobiální spotřebě v těchto zemích od roku 2001 shromažďuje a analyzuje [48].

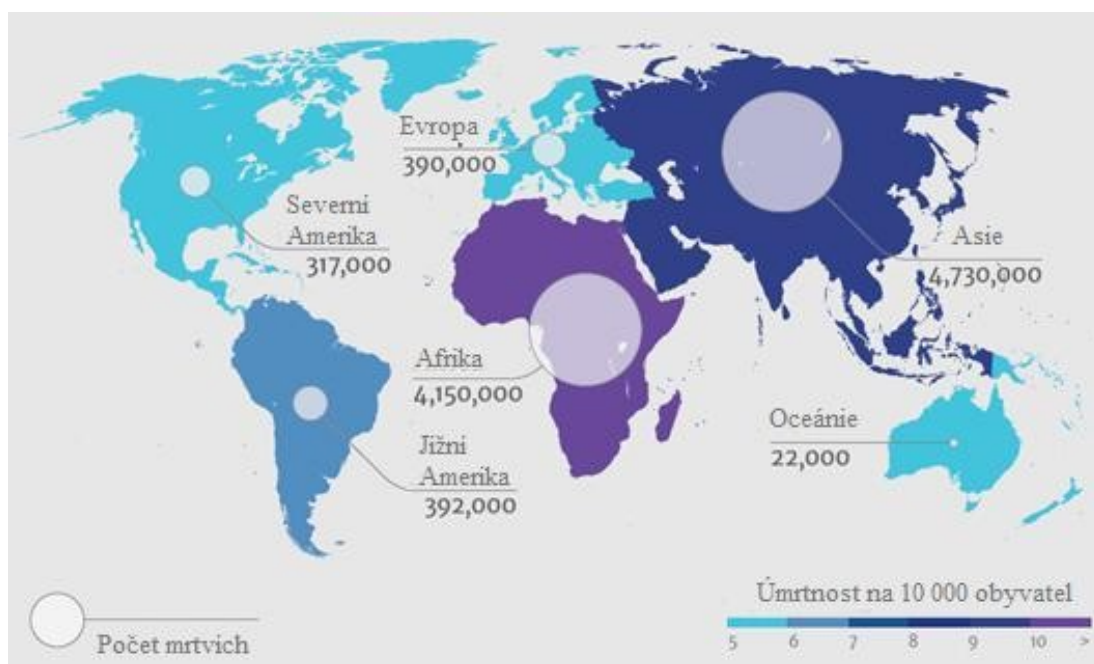
2.4.1 Rezistence ATB

Rezistence vůči antibiotikům je adaptivní genetický rys mikroorganismů, který jim umožní přežít i v přítomnosti antibiotika v terapeutické koncentraci (MIC), která by za normálních okolností vedla k inhibici nebo zničení tohoto mikroorganismu. Na tento jev má vliv, zejména nadměrné a nevhodné používání antibiotik u lidí a zvířat a jejich následný výskyt v ŽP.

V průběhu let došlo k vytvoření rezistentních patogenních bakterií, z nichž některé již nereagují na léčbu antibiotiky, včetně antibiotik širokospektrálních, a vznikají tak nevléčitelné infekce (např. okolo 80 % kmenů *Staphylococcus aureus*, je v dnešní době rezistentní vůči penicilinu, kterým byly dříve úspěšně léčeny).

Jedná se o rostoucí problém zejména v rozvojových zemích, kde jsou zdravotnické, sociální a ekonomické podmínky obecně horší. Nicméně, současná mezikontinentální migrace vytváří nové příležitosti pro rychlé šíření antibiotické rezistence v celosvětovém měřítku. Odhaduje se, že celosvětově má rezistence vůči ATB za následek úmrtí až 700 000 lidí, z čehož zhruba 25 000 úmrtí připadá na EU a 23 000 na USA. V případě neřešené infekce odolné vůči antibiotikům by mohlo v roce 2050 každý rok umírat okolo 10 milionů lidí na celém světě, z čehož připadá 390 000 úmrtí na Evropu, viz Obrázek 3.

[48, 49, 50, 51, 52, 53]



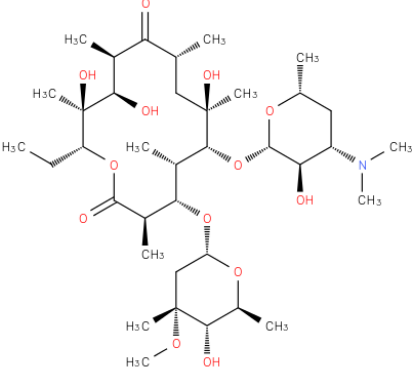
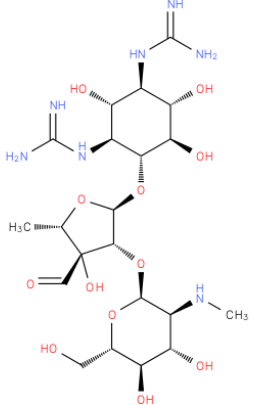
Obrázek 3: Výhled do roku 2050 – počty úmrtí na infekční onemocnění v souvislosti s rezistencí bakterií na antibiotika (převzato z [51])

2.4.2 Zástupci ATB

Mezi nejčastějšími ATB, jejichž rezidua se nacházejí v ŽP, jsou: tetracykliny (TCs), peniciliny (PEs), sulfonamidy (SAs), makrolidy (MAs), aminoglykosidy (AMs) a fluorochinolony (FQs). Základní struktury uvedených skupin a typické fyzikálně-chemické vlastnosti sumarizuje Tabulka 5. [28]

Tabulka 5: Přehled a základní vlastnosti vybraných ATB [28, 33, 34]

Název	Vzorec	Vlastnosti
Chinolony		Mr ~ 173,2 g·mol ⁻¹ (bez substituentů)
		pKa = 6,9–8,6
		logKow = -1,0–1,6
Sulfonamidy		Mr ~ 78,1 g·mol ⁻¹ (bez substituentů)
		pKa = 4,5–10,6
		logKow = -0,1–1,7
Tetracykliny		Mr ~ 444,4 g·mol ⁻¹ (bez substituentů)
		pKa = 10,4
		logKow = -1,3–0,005
Peniciliny		Mr ~ 243,3 g·mol ⁻¹ (bez substituentů)
		pKa = 2,7
		logKow = 0,9–2,9

Název	Vzorec	Vlastnosti
Erythromyciny		Mr ~ 733,9 g·mol ⁻¹ (bez substituentů)
		pKa = 7,7–8,9
		logKow = 1,6–3,1
Streptomyciny		Mr ~ 581,6 g·mol ⁻¹ (bez substituentů)
		pKa = 6,9–8,5
		logKow = -8,1– (-0,8)

- Fluorochinolony (FQs) jsou antimikrobiální látky účinné pro léčbu širokého spektra bakteriálních infekcí. Používají se jak v humánní tak i veterinární medicíně. FQs mají velmi nízké hodnoty Henryho konstanty, což má za následek nepatrné vypařování. Hodnoty logKow se pro jednotlivé FQs liší až o 5,5, jejich medián je 2,5. Nicméně, bylo zjištěno, že mají vysokou afinitu ke kalům, sedimentům i půdě. Kromě toho jsou mírně rozpustné ve vodě a řadíme je mezi amfoterní sloučeniny. FQs jsou v životním prostředí relativně stabilní vůči hydrolyze. Primárně jsou degradovány pomocí fotolýzy. Nicméně jde o poměrně pomalý proces, s ohledem na jejich sorpci ve vodních sedimentech. [28, 54]
- Tetracyklíny (TC) jsou širokospektrální ATB, účinné proti řadě mikroorganismů, jako jsou např. mykoplazmata nebo bakterie rodu *Chlamydia*. Stejně účinné jsou také na řadu gram-pozitivních i gram-negativních bakterií. TC i jejich degradační produkty jsou biologicky aktivní sloučeniny, obzvláště toxické jsou pro mikroorganismy přítomné v aktivovaném kalu. V molekulách tetracyklinů je přítomno několik funkčních skupin a náboj molekuly závisí na pH roztoku. TC jsou relativně sta-

bilní v kyselém prostředí. V kyselém i zásaditém prostředí jsou schopny vytvářet soli. Obecně o nich lze říci, že jsou mírně rozpustné ve vodě, avšak rozpustnost odpovídajících hydrochloridů je mnohem větší. Nejsou těkavé, ale jsou fotodegradabilní. [28, 55]

- Sulfonamidy (SAs) jsou syntetická bakteriostatická, širokospektrální ATB používaná proti většině gram-pozitivních a mnoha gram-negativních mikroorganismům. Jsou také amfoterní a obecně fungují jako slabé kyseliny při fyziologickém rozmezí pH. Proto jsou obvykle uváděny jako sodné soli, které mají vyšší rozpustnost, se zvyšujícím se pH. SAs jsou polární ve vodě poměrně rozpustné sloučeniny, odolné vůči biodegradaci, rozkladu i hydrolýze, proto mohou být považovány za perzistentní sloučeniny. [28, 56]
- Aminoglykosidy (AMs) jsou přirozeně se vyskytující látky, které produkují aktinomycety rodu *Streptomyces* nebo *Micromonospora*. Tyto látky vykazují baktericidní aktivitu proti gram-negativním aerobním i některým anaerobním bakteriím. AMs jsou dobře rozpustné ve vodě, relativně nerozpustné v tucích, vykazují zvýšenou antimikrobiální aktivitu v alkalickém prostředí. Jsou silně polární, pozitivně nabitě a metabolicky stabilní sloučeniny (jsou vylučovány močí v nezměněné podobě), jsou náchylné k fotodegradaci. [28, 57]
- Peniciliny (PEs), jde o beta-laktamová ATB, podobně jako AMs, představují antibiotika přírodního původu (např., látky produkované plísněmi rodu *Penicillium*). Obecně platí, že mají baktericidní aktivitu, vynikající distribuci po celém těle, nízkou toxicitu a dobrou účinnost proti infekcím, které způsobují bakterie citlivé na tato ATB. Tato skupina představuje jednu z nejvíce používaných ATB. Nicméně, vzhledem k jejich nízké stabilitě, bývají jen zřídka v životním prostředí stanoveny. Jsou rozpustné ve vodě a nejsou těkavé. [28, 58]
- Makrolidy (MAs) jsou širokospektrální ATB, která patří k nejčastěji používaným ATB proti většině patogenním gram-pozitivním a některým gram-negativním bakteriím. MAs jsou obecně slabé báze, v kyselinách jsou nestabilní. [28, 59]

2.4.3 Vliv na ŽP

Jejich koncentrace v ŽP se pohybuje řádově od $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}(\text{l})$ až po $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}(\text{l})$. Většina studií týkajících se výskytu ATB v ŽP je zaměřena na jejich přítomnost ve vodách, avšak velká část veterinární produkce určená pro hospodářská zvířata je vylučována přímo do půdy (pastviny, venkovní chovy) a informace o této kontaminaci jsou omezené nebo chybí.

Z prozatím provedených studií se nedá udělat jeden závěr. Vždy záleží na konkrétním ATB, organismu i provedení testu. [28]

2.5 Léčiva určená k léčbě kardiovaskulárních onemocnění

U této skupiny léčiv se v příštích letech očekává výrazný nárůst jejich spotřeby s ohledem na stárnutí populace a na fakt, že onemocnění kardiovaskulárního systému především hypertenze patří k takzvaným civilizačním nemocem 21. století. [28]

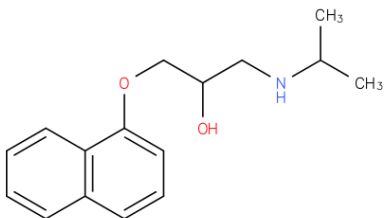
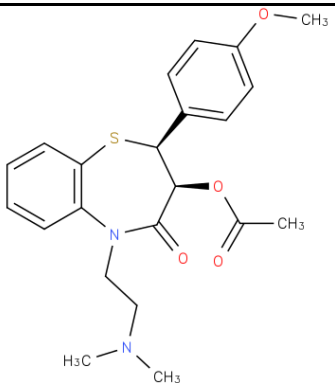
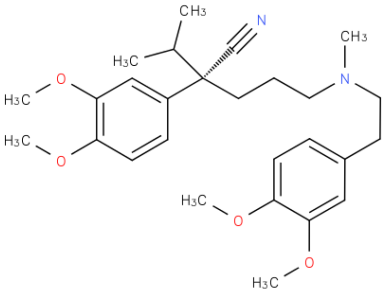
2.5.1 Zástupci

Mezi nejužívanější skupiny léčiv z této kategorie patří:

- blokátory vápníkového kanálu,
- beta-blokátory,
- inhibitory ACE (enzymu angiotenzin-konvertázy),
- inhibitory angiotenzinu II.

Významné představitele těchto skupin (z hlediska ŽP) a jejich základní vlastnosti shrnuje Tabulka 6. [28]

Tabulka 6: Zástupci antihypertenziv a jejich vlastnosti [28, 33, 34]

Název	Vzorec	Vlastnosti
Propranolol		Mr = 259,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 9,53
		logKow = 3,48
Diltiazem		Mr = 414,5 g·mol ⁻¹
		pKa = 8,94
		logKow = 2,70
Verapamil		Mr = 454,6 g·mol ⁻¹
		pKa = 8,92
		logKow = 3,79

2.5.2 Vliv na ŽP

Zástupci uvedení v tabulce (Tabulka 6) s ohledem na logKow mohou mít biokumulační charakter, avšak díky jejich hodnotě pKa se budou v ŽP nacházet ve formě kationtů, které budou různě interagovat na základě různého složení fosfolipidové membrány u jednotlivých organismů. [28]

Nejvíce sledovanou skupinou této kategorie jsou beta-blokátory a to především propranolol, metoprolol a atenolol. Jednotlivé studie poskytují relativně odlišné výsledky jejich působení na organismy. Co lze však obecně říci je, že z vodních organismů jsou na ně nejcitlivější řasy a s trofickými úrovněmi citlivost klesá. Lze také konstatovat, že na základě

dosud provedených studií beta-blokátory sice vodní organismy prokazatelně ovlivňují, ale představují spíše menší hrozbu. Ve studii, ve které byl sledován vliv beta-blokátorů (propranololu, metoprololu a nadololu) na půdní bakterie *Arthrobacter globiformis*, nebyl pozorován žádný vliv na tyto mikroorganismy, v testovaných koncentracích do $100 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$. Co však chybí je provedení komplexních studií a posouzení jejich toxicity v přítomnosti dalších xenobiotik a jejich chronické působení na jednotlivé organismy. [28, 60]

2.6 Neuroaktivní látky (antiepileptika, antidepressiva)

Jedná se o skupinu léčiv velmi často předepisovaných. Mezi různými typy antidepressiv jsou nejpopulárnější selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), které mají schopnost ovlivňovat koncentraci serotoninu v nervových synapsích. Podle zprávy OECD z roku 2011, je spotřeba těchto farmak ve všech zemích v posledním desetiletí o 60 % vyšší. Jen v roce 2007 byla spotřeba antidepressiva (amitriptylinu) v nemocnicích 34 836 tun. [28, 61, 62, 63]

Nejvýznamnější antiepileptikum karbamazepin se používá v humánní medicíně především k léčbě epilepsie. Toto onemocnění je považováno za druhé nejčastější onemocnění centrálního nervového systému po cévní mozkové příhodě. Kromě toho se tato látka používá k léčbě neuralgie trigeminu a jako psychotropní léčivo. V roce 2001 byl karbamazepin jedním z nejvíce používaných léčiv v Německu (88 t za rok). Ve Spojených státech se prodej karbamazepinu také pohyboval v desítkách tun ročně (43 tun v roce 2000; 34 tun v roce 2003). [63]

2.6.1 Zástupci

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

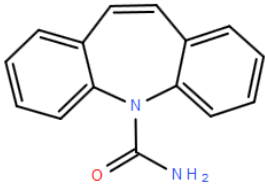
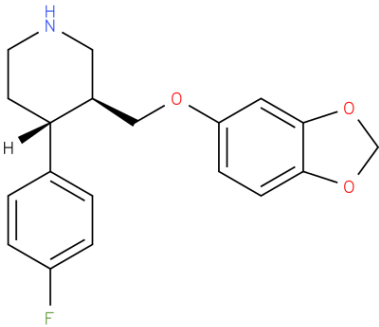
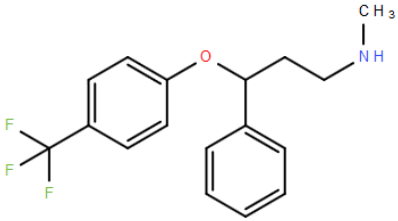
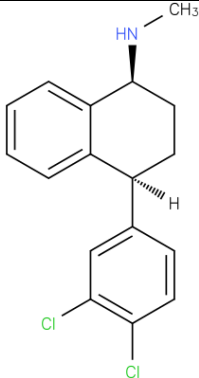
- fluoxetin (Prozac),
- paroxetin,
- sertralin,
- norfluoxetin.

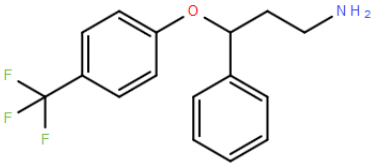
Antiepileptika:

- karbamazepin.

Nejvýznamnější zástupce z hlediska ŽP a jejich základní vlastnosti sumarizuje Tabulka 7. [28]

Tabulka 7: Zástupci neuroaktivních látek a jejich vlastnosti [28, 33, 34]

Název	Vzorec	Vlastnosti
Karbamazepin		Mr = 236,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 13,90
		logKow = 2,45
Paroxetin		Mr = 329,1 g·mol ⁻¹
		pKa = 10,30
		logKow = 1,37
Fluoxetin		Mr = 309,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 10,07
		logKow = 4,05
Sertralin		Mr = 305,1 g·mol ⁻¹
		pKa = 9,50
		logKow = 2,88

Název	Vzorec	Vlastnosti
Norfluoxetin		Mr = 295,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 9,06
		logKow = 5,25

2.6.2 Vliv na ŽP

Všechny léky ze skupiny SSRI jsou bazické sloučeniny, jejich pKa jsou v rozsahu 9,1–10,5. Nejčastěji detekované jsou paroxetin, karbamazepin, fluoxetin a sertralin. Jsou detekovány v řekách, na ČOV, v potocích, sedimentech, mořích a v podzemních vodách v koncentracích pg·l⁻¹ až ng·l⁻¹. Ve vodách s vysokým pH, se vyskytují v neutrální formě, zatímco ve vodách s nízkým pH ve formě iontové. [61, 62]

U živočichů se ukládají především v mozku, játrech a plazmě. U výpustí z ČOV (Kanada) byly detekovány koncentrace okolo 1 μg·g⁻¹. Antidepressiva mají významný vliv na různé trofické úrovně necílových organismů, jako jsou řasy, rostliny, bezobratlí a obratlovci. Bioakumulace u ryb byla prokázána taktéž. [61, 64]

Fluoxetin byl zjištěn v tkáni mušlí (*Elliptio complanata*) v koncentraci 79,1 ng·g⁻¹. Citalopram v plazmě pstruha duhového a živorožky duhové nalezen nebyl, avšak karbamazepin zde byl detekován v koncentraci 2,3 ng·g⁻¹ [64].

Karbamazepin byl v těle hlemýžďe *Planorbis* sp. stanoven v koncentraci 1,2 ng·kg⁻¹ a v perifýtonu pak v koncentraci 0,62 ng·kg⁻¹ [65].

Karbamazepin je relativně lipofilní sloučenina (logKow 2,45) odolná proti degradaci ve sladké vodě. Obvykle je stanovována v odpadních a povrchových vodách v koncentracích od 60 ng·l⁻¹ do 6,3 μg·l⁻¹; účinnost odstranění se pohybuje okolo 7–8 %. Také zde bylo prokázáno „předávání“ mezi jednotlivými trofickými úrovněmi: zelené řasy-korýši-žahavci. [28, 65, 66]

Neuroaktivní látky jsou jedny z nejvíce ekotoxických léčiv. Studie ukázaly, že i nízké hladiny těchto látek mohou vyvolat biologické účinky na vodní organismy, jako je inhibice reprodukce a fyziologického vývoje, ovlivnění reakce na stres, mají také vliv na pohyb ryb i bezobratlých. [65, 67]

Podle literatury, fluoxetin vykazuje největší akutní toxicitu mezi humánními léčivy (EC50 NS-zelené řasy: 0,031 mg.l⁻¹; *Daphnia* sp.: 0,94 mg.l⁻¹; *Pimephales promelas*: 705 mg.l⁻¹) [28].

Co u těchto látek obvykle opět chybí, jsou rozsáhlejší ekotoxické testy zkoumající jejich účinky v přítomnosti dalších xenobiotik, případně účinky jejich degradačních produktů atd.

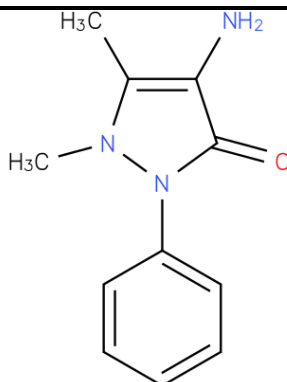
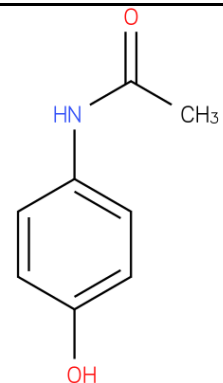
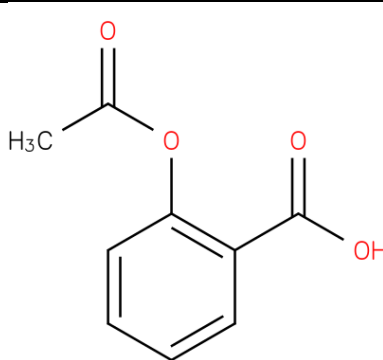
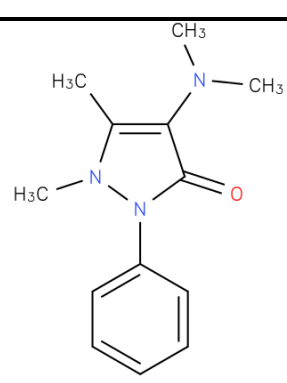
2.7 Analgetické a protizánětlivé léky

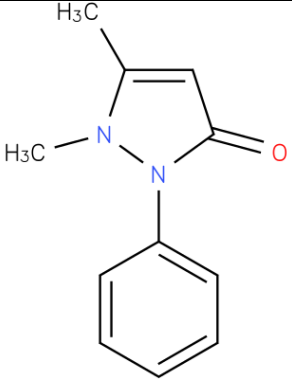
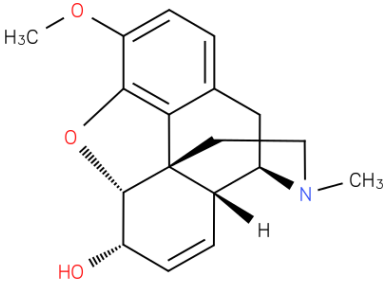
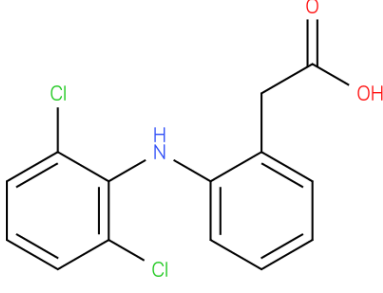
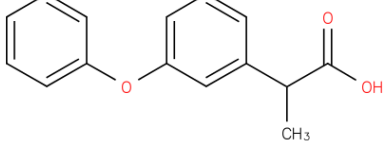
Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) jsou používány jako léky proti bolesti ve veterinární medicíně i humánní medicíně. Jsou jednou z nejužívanějších skupin léčiv na světě. Jsou prodávány ve velkém množství bez lékařského předpisu. [28, 63]

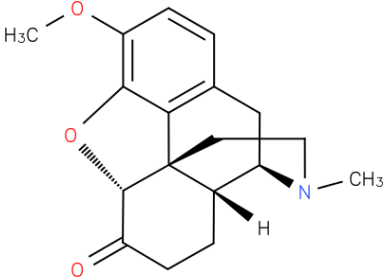
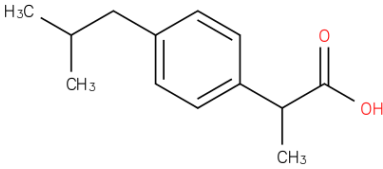
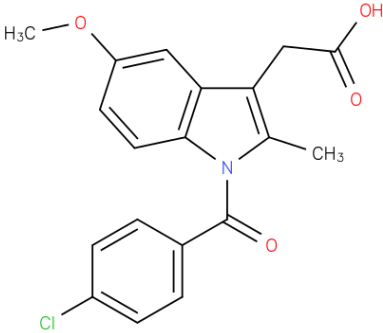
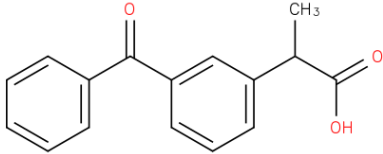
2.7.1 Zástupci

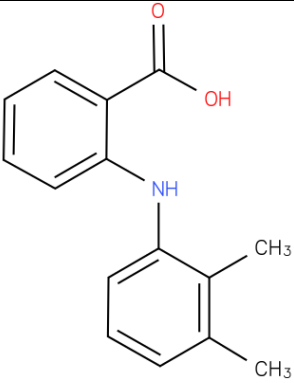
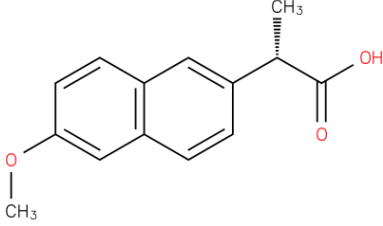
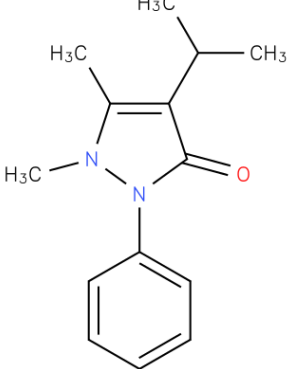
Nejrozšířenější NSAID a jejich základní vlastnosti uvádí tabulka, viz Tabulka 8.

Tabulka 8: Zástupci NSAID a jejich základní vlastnosti [28, 33, 34]

Název	Vzorec	Vlastnosti
4-aminoantipyrin (ampyron)		Mr = 203,2 g·mol ⁻¹
		pKa = 4,94
		logKow = 0,46
Paracetamol (acetaminofen)		Mr = 151,2 g·mol ⁻¹
		pKa = 9,38
		logKow = 0,46
Kyselina acetylsalicylová		Mr = 180,2 g·mol ⁻¹
		pKa = 3,49
		logKow = 1,20
Aminofenazon		Mr = 231,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 5,00
		logKow = 1,00

Název	Vzorec	Vlastnosti
Fenazon		Mr = 188,2 g·mol ⁻¹
		pKa = 1,40
		logKow = 0,38
Kodein		Mr = 299,4 g·mol ⁻¹
		pKa = 8,21
		logKow = 1,19
Diklofenak		Mr = 318,1 g·mol ⁻¹
		pKa = 4,15
		logKow = 4,40
Fenoprofen		Mr = 242,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 4,50
		logKow = 3,10

Název	Vzorec	Vlastnosti
Hydrokodon		Mr = 299,4 g·mol ⁻¹
		pKa = 8,23
		logKow = 1,20
Ibuprofen		Mr = 206,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 4,91
		logKow = 3,70
Indometacin		Mr = 257,8 g·mol ⁻¹
		pKa = 3,80
		logKow = 3,11
Ketoprofen		Mr = 206,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 4,45
		logKow = 3,12

Název	Vzorec	Vlastnosti
Kyselina mefenamová		Mr = 241,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 3,89
		logKow = 5,33
Naproxen		Mr = 230,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 4,15
		logKow = 3,18
Propyfenazon		Mr = 230,3 g·mol ⁻¹
		pKa = 5,50
		logKow = 1,70

2.7.2 Vliv na ŽP

Koncentrace NSAID v životní prostředí je obvykle velmi nízká (ng·l⁻¹ až μg·l⁻¹). Diklofenak, ibuprofen, naproxen a kyselina acetylsalicylová bývají detekovány na přítocích ČOV v koncentraci > 1 μg·l⁻¹; avšak koncentrace v povrchových vodách, jsou mnohem nižší. [28]

LogKow pro NSAID se pohybuje v rozmezí od 0,38 pro antipyryn až po 5,33 pro mefenamovou kyselinu. A obecně tak mají mít bioakumulační potenciál. V případě většiny NSAID, to není tak jednoznačné, v závislosti na pH prostředí se tato hodnota výrazně mění. Například logKow diklofenaku v neutrální formě, je 4,1, zatímco pro sodnou sůl diklofenaku je tato hodnota (logKow) 1,6. V případě ibuprofenu jsou tyto hodnoty 3,5 a 1,0,

v daném pořadí. Řada NSAID podléhá fotodegradaci i mikrobiální degradaci. Studie o jejich bioakumulaci a studiu jejich degradačních produktů většinou chybí. [28, 68]

Ve studii Schwaiger et al. (2004) sledovali koncentraci diklofenaku v plazmě a žluči pstruha duhového. Ukázalo se, že látky jako diklofenak, naproxen a ibuprofen byly v testovaném organismu i metabolizovány, protože byly vedle parentní látky detekovány i jejich metabolity (konjugáty). Byla stanovena hodnota BCF pro diklofenak (4,9). [69]

V jiné studii bylo testováno, zda jsou NSAID biokoncentrovány v těle pstruha duhového. Stanovené hodnoty BCF se pohybovaly od 320 až po 2 300. Z výsledků této studie vyplynulo, že látky ze skupiny NSAID (naproxen, ibuprofen, diklofenak) mohou podléhat biokoncentraci nebo biokumulaci v rybách. [67]

Obecně platí, že NSAID nevykazují vysoký toxický vliv na testované organismy. V testech s *Daphnia magna* (hrotnatka velká) na základě měření inhibice mobility v průběhu 48h expozice byla nejnižší hodnota EC50 pro diklofenak 22,4 mg·l⁻¹, střední hodnoty pro aspirin a ibuprofen 88,1–108,0 mg·l⁻¹, pro naproxen byla nejvyšší a to 166,3–174,0 mg·l⁻¹. [70, 71, 72]

V testech s řasou *Desmodesmus subspicatus* založeném na měření inhibice růstu v průběhu 3. denní expozice byla nejnižší hodnota EC50 pro diklofenak 72,0 mg·l⁻¹, pro ibuprofen, naproxen a kyselinu acetylsalicylovou byly hodnoty > 100 mg·l⁻¹ [71, 72].

V testech s *Lemna minor* (okřehek menší) založených na měření inhibice růstu během 7 denní expozice byla ze třídy nesteroidních protizánětlivých léčiv stanovena hodnota EC50 pro diklofenak (7,5 mg·l⁻¹) [28, 73].

V testech s bakteriemi *Vibrio fischeri*, které jsou založeny na srovnání bioluminiscence mořských planktonních bakterií před a po expozici toxické látky, byla zjištěna hodnota EC50 (diklofenak) 11,45 mg·l⁻¹ [28].

Testy chronické toxicity jsou většinou zaměřovány na diklofenak. Ale dále se například uvádí, že kyselina acetylsalicylová může mít vliv na reprodukci *D. magna* a *Daphnia longispina* při koncentraci 1,8 mg·l⁻¹ [28]. Studie chronické toxicity provedené s diklofenakem u dania pruhovaného a pstruha duhového poukazují na histopatologické účinky, renální poškození, změny žáber, poškození ledvin a viscerální dnu [28, 69]. Ve studii Oaks et al. [74] bylo působení diklofenaku spojováno se snížením populací supa afrického, u kterého vyvolával selhání ledvin a viscerální dnu.

Existuje jen málo studií zabývajících se účinky toxicity směsi NSAID. V testu s řasou *Desmodesmus subspicatus* a hrotnatkou velkou (*Daphnia magna*) byla testována směs diklofenaku a ibuprofenu a ukázalo se, že tyto látky ve směsi mají synergický účinek. [72]

3 ANALÝZA LÉČIV V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ

Stanovení léčiva v ŽP vzhledem k jeho nízké koncentraci a komplexnosti matrice je poměrně obtížný úkol a zdaleka ne pro všechna léčiva byly vyvinuty spolehlivé analytické metody (AM).

Nejběžnější analytickou metodou pro stanovení léčiv v různých matricích je kapalinová chromatografie (LC) s hmotnostně-spektrometrickou koncovkou (LC/MS, případně LC/MS/MS), ale používá se i plynové chromatografie (GC) s hmotnostně-spektrometrickou detekcí (GC/MS případně GC/MS/MS) nebo je možno využít i infračervené spektrometrie (IR) [11, 75, 76]. V komplexních matricích však dochází k častému rušení signálu a proto je nezbytná úprava vzorku před analýzou. Zde je nejběžnější extrakce tuhou fází (solid phase extraction, SPE) případně extrakce kapalina-kapalina (liquide-liquide extraction, LLE). Vzhledem k nízkým koncentracím léčiv ve vzorku je dále zapotřebí jejich zakonzentrování, zde se využívá rotačních a vakuových odparek, stripping (probublávání inertem) atd. [11, 75, 76]

3.1 Steroidní hormony

K úpravě kapalného vzorku se většinou používá SPE. Ve velké míře jsou používány dva typy sorbentů a to polystyren s divinylbenzenem a kopolymerem PS-DVB, který je určen pro polární, semi-polární a nepolární sloučeniny nebo oxid křemičitý C18 určený pro steroidy a endokrinní disruptory. [77, 78]

Pro monitoring v kapalných mediích se moderně používá vzorkovače POCIS (polar organic chemical integrative sampler), který umožňuje kontinuální pasivní odběr vzorku a dosahuje tak i lepší výtěžnosti; vzorkovač spolehlivě sorbuje E1, E2 i EE2 [79, 80].

Vzhledem k tomu, že jsou steroidní hormony špatně rozpustné ve vodě, dochází po čase k jejich sorpci na sedimenty. Jejich izolace je pak vzhledem ke složitosti matrice obtížnější. Jeden z postupů například navrhuje extrakci sterolů směsí acetonu a dichlormethanu v poměru 1: 1, následně sonifikaci po dobu 15 min. Problém u některých postupů je zařazení kroku filtrace před extrakcí, což může mít za následek nižší výtěžnosti metod.

Konečná analýza je pak provedena za pomoci GC/MS (případně GC/MS/MS) nebo LC/MS (případně LC/MS/MS). Obecně je GC vhodnější pro vzorky, u kterých se stanovují pouze estrogeny a LC pro vzorky multi-residuální (stanovení více reziduí najednou). [77, 78, 81].

Specifickým problémem je také použití derivatizačních činidel, které jsou zapotřebí pro zvýšení stability analytu při nástřiku do GC. Jako vhodná derivatizační činidla jsou v tomto

případě BSTFA (*N,O*-Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamid), MTBSTFA (*N*-Methyl-*N*-terbutyldimethylsilyltrifluoroacetamid) a MSTFA (*N*-methyl-*N*-(trimethylsilyl)-trifluoroacetamid) a další [82].

Samostatnou kapitolou jsou analýzy biologických vzorků, ze kterých je třeba oddělit proteiny a lipidy. Ani zde neexistuje jednotný postup, ale ve většině případů bývá použita jako analytická koncovka plynová chromatografie a derivatizace za pomoci BSTFA. [81, 82]

Byly také popsány metody, kde je možná analýza estrogenů spolu s některými dalšími disruptory jako například bisfenolem A. Je třeba poznamenat, že estrogény jsou také tělem vylučovány ve formě asi několika sulfátů a glukuronidových konjugátů, pro které byla použita metoda SPE/LC/MS/MS. O problematice více pojednává publikace (Makin 2010 [78]). [81, 83]

3.2 Antibiotika

Antibiotika představují široké spektrum chemických látek, stejně tak je i široké spektrum AM, k jejich analýze. K úpravě vzorku se v závislosti na matici využívá od obvyčejné extrakce kapalina-kapalina (LLE), přes SPE, až po specifitější postupy jako je např. ultrazvuková extrakce (USE), vysokotlaká extrakce rozpouštědlem (PFE, ASE, PLE, ESE) nebo mikrovlnná extrakce (MAE). Používanými rozpouštědly bývají methanol (MeOH), acetonitril (ACN) nebo fosfátový pufr s pH ~ 7. Analýza pak probíhá za pomoci vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). K detekci se pak využívá buď UV/VIS nebo MS detektor, často bývá používána i tandemová varianta MS/MS. Alternativní metodou pro některé skupiny ATB může být kapilární elektroforéza s hmotnostní spektrometrií (CE/MS) nebo ultra-účinná kapalinová chromatografie ve spojení s hmotnostní spektrometrií (UPLC/MS), která je používána s cílem analyzovat různorodé skupiny antibiotik. [28, 84]

3.3 Léčiva určená k léčbě kardiovaskulárním onemocněním

V případě kapalných vzorků se u antihypertenziv používá nejčastěji extrakce za použití kolenek (SPE). Extrakce těchto léčiv z pevných matic je o něco komplikovanější a pro jednotlivé skupiny se liší. Extrakce beta-blokátorů (atenolol, propranolol), diuretických antihypertenziv (enalapril, furosemidem) se provádí za použití rozpouštědel, jako je MeOH/aceton nebo MeOH s přídavkem kyseliny chlorovodíkové. Trendem je použití PLE, kterou je možno využít pro extrakci řady antihypertenziv. Dále byla také použita technika

mrazení-lipidu, OstroTM - použito pro vzorky beta-blokátorů, blokátorů Ca kanálů nebo diuretika. [28]

Většina analytických metod je založena na kapalinové chromatografii, jako jsou LC/MS/MS nebo UPLC/MS/MS [28].

Alternativní technikou je pak například kapalinová scintilační spektrometrie (LSC), pro stanovení beta blokátoru karvedilolu [84].

3.4 Neuroaktivní látky

Ve většině metod pro extrahování těchto sloučenin z pevných matric se používají extrakce kapalina-kapalina (LLE), mikrovlnná micelární extrakce (MAME), PLE, odstředování s rozpouštědlem a rotační extrakce. Pro čištění získaných extraktů se používá SPE. Náplně kolonek (pevné fáze) jsou: silný katex (Oasis MCX) a kopolymery divinylbenzenu a vinylpyrrolidonu (Oasis HLB). Někdy se využívá gelové permeační chromatografie (GPL). [85, 86]

K samotné analýze pak ojediněle GC/MS/MS. Nejčastější je však opět LC/MS/MS [28, 65].

3.5 Analgetické a protizánětlivé látky

Analytické metody stanovení NSAID ve vodných složkách ŽP, byly již dobře popsány. Ačkoli skupina NSAID zahrnuje vysoký počet aktivních chemických sloučenin, analytické metody pro stanovení jejich reziduí ve vzorcích bioty jsou poměrně vzácné. Pouze pro devět NSAID sloučenin (diklofenak, ibuprofen, indomethacin, kyselinu mefenamovou, kodein, fenazon, propyfenazon, piroxikam a naproxen) byly vyvinuty selektivní analytické metody cílené na biologické matrice, jako jsou mušle a rybí tkáň.

Jsou používány extrakční techniky LLE, PLE, MAME. Pro čištění vzorku pak SPE. Konečná analýza je pak provedena na GC/MS či HPLC/UV, UPLC/MS/MS nebo LC/MS/MS. [28, 75, 76]

4 PROCESY DEGRADACE A MOŽNOSTI ODSTRANĚNÍ LÉČIV Z ŽP

4.1 Fotodegradace

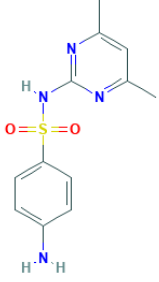
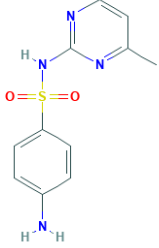
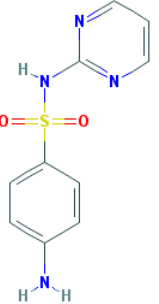
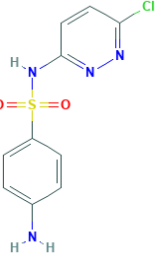
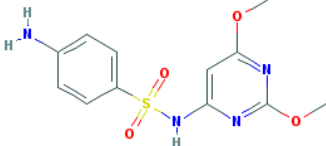
Fotodegradaci můžeme rozdělit na:

- fotolýzu – její účinnost závisí na povaze daného farmaka (absorpční spektrum) a intenzitě slunečního záření (výška vodního sloupce),
- radikálový rozpad – způsobený účinkem silných oxidovadel, jako je hydroxylový radikál a alkylperoxyl.

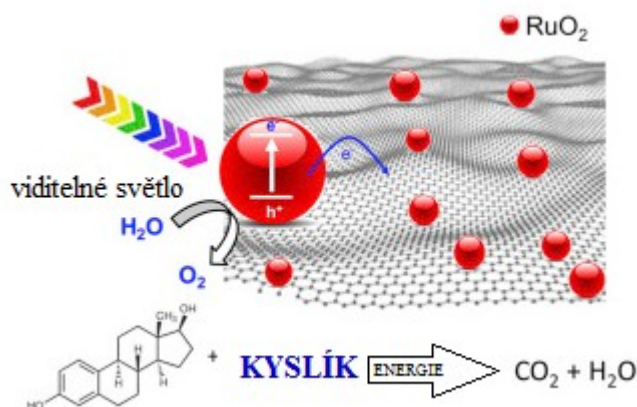
Fotodegradace je hlavní cestou samovolného rozpadu farmak ve vodním prostředí. Jednotlivé sloučeniny se mohou podrobit fotolýze v různé míře, v závislosti na jejich chemické struktuře. Přítomnost aromatických kruhů s konjugovaným systémem dvojných vazeb, jakož i různých funkčních skupin a heteroatomů, usnadňují přímou absorpci slunečního záření. Tyto struktury způsobují silnou absorpci v rozsahu vlnových délek UV-C, UV-B a v některých případech i v oblasti UV-A záření. Při spektrálním překryvu s vlnovou délkou přirozeného světla $\lambda \sim 290$ nm lze předpokládat, že tato sloučenina může být alespoň částečně rozložena fotolýzou. Stejně tak, může léčivo reagovat s fotosenzibilizačním činidlem přítomným ve vodě (např. nepřímou fotolýzou) – tímto činidlem mohou být: přírodní organická matrice, dusičnany, uhličitany, nebo železo. [87, 88]

Přesto není jednoduché určit stupeň degradace předem. Bylo provedeno několik studií, zkoumajících různé sloučeniny se shodnou základní strukturou (např. sulfonamidové antibiotika obsahující identickou základní strukturu s anilinovým kruhem a sulfonamidovou skupinou, lišící se pouze v R-heterocyklické funkční skupině, viz Tabulka 9) a z výsledků studií vyplynulo, že jednotlivé sloučeniny reagovaly na fotodegradaci zcela odlišně. Další rozdíly byly nalezeny při simulaci fotodegradace za laboratorních podmínek a v přirozeném prostředí, kde je celý systém mnohem komplexnější a chová se od laboratorního prostředí odlišně. Pro objasnění tohoto procesu musí být provedeno více komplexnějších studií. [88, 89]

Tabulka 9: Sulfoamidová antibiotika (převzato z [33, 88])

Název	Vzorec
Sulfamethazin	
Sulfamerazin	
Sulfadiazin	
Sulfachloropyridazin	
Sulfadimethoxin	

Jedna z nově navrhovaných fotodegradčních metod pro odstranění EE2 z vody navrhuje použití nanočástic RuO_2 na grafenové elektrodě, viz Obrázek 4. V laboratorních testech pak byla účinnost odstranění hormonu při koncentraci $50 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ až 92 % po 60 minutovém fotoelektrokatalytickém působení. [90]



Obrázek 4: Fotodegradace EE2 (převzato z [90])

Dalším vhodným foto-katalyzátorem je pak oxid titaničitý díky jeho dobré chemické a tepelné stabilitě, dobrým mechanickým a hydrofilním vlastnostem, nízké excitační energii (3,2 eV) nebo dobrým poměrem výkonu vůči ceně [91].

4.2 Sorpce

Sorpce je hlavním mechanismem odstranění reziduí léčiv z odpadních vod. Léčiva se zde sorbují na AK a dochází tak k jejich izolaci z vody. Tento proces je dobře známý například u antibiotik. Stejným mechanismem také dochází k sorpci léčiv, nezachycených na ČOV, v ŽP na sedimentech.

Existují dva hlavní mechanismy sorpce a to absorpce a adsorpce. K absorpci dochází na základě interakce hydrofobních alifatických a aromatických skupin s biomembránou buněk a lipofilními částmi AK. Adsorpce je způsobena interakcí pozitivně nabitého centra léčiva se záporně nabitým povrchem AK.

Fakt, že dochází ke kumulaci léčiv v AK vede k otázce, zda je dobré jej následně využívat jako hnojivo v zemědělství a umožnit tak danému xenobiotiku další vstup do ŽP. Na základě této skutečnosti bylo například ve Švýcarsku zakázáno používat AK k účelům hnojení zemědělské půdy. [11, 92]

Dalším sorpčním materiálem používaným k odstranění reziduí léčiv z vod pak je především aktivního uhlí, které má díky svému velkému povrchu velkou schopnost na sebe tyto látky navázat. S použitím aktivního uhlí ať už v granulované nebo práškové formě může být dosaženo odstranění přes 95 % farmaceutických reziduí. [93]

Ještě vhodnějším se pak jeví využití cyklodextrinových polymerů vykazujících vyšší schopnost na sebe tyto rezidua navázat [94].

4.3 Biodegradace

Jde o rozložení léčiva za účasti mikroorganismů, a to především AK na ČOV. Účinnost degradace pak závisí na několika základních faktorech: stáří kalu v aktivaci, dostupnosti farmak v matrici, oxidačně-redukčních podmínkách prostředí (aerobní x anaerobní), sorpci (jako kompetiční proces), celkovém uspořádání technologie systému, pH. Velký vliv má pak také dodání vhodných živin. Typ výživy mikroorganismů může být specifický s ohledem na to, jakou skupinu reziduí léčiv chceme odstraňovat. Procesy odstranění za pomoci mikroorganismů byly popsány například pro některé steroidní hormony, nadějně se pak jeví jejich degradace za pomoci ligninolytických hub. Mechanismus a optimalizace těchto procesů pro masové použití na ČOV však nebyly ještě zcela popsány. [11, 95, 96]

4.4 Chemická oxidace

Chemickou oxidací při odstraňování léčiv z vod máme na mysli především tvorbu hydroxylového radikálu ($\bullet\text{OH}$) vznikajícího například rozkladem peroxidu vodíku UV zářením nebo reakcí atomárního kyslíku s vodou v atmosféře, ozonizací a elektrochemickou oxidací. V případě ozonizace může být odstraněno přes 80 % těchto xenobiotik a to především s fenolovou, alkylovou a methoxy skupinou (naproxenu, ketoprofenu, triklosanu, krotamitonu, sulfapyridinu, makrolidových antibiotik a estronu). Hůře se ozonem rozkládají látky obsahující amidové skupiny. Při použití metod pokročilé oxidace je hlavní nevýhodou cena energie a oxidačních činidel. Vhodnou metodou pokročilé oxidace je pak užití fentonových činidel (železo v rozpustné formě), metoda využívá netoxická činidla v kombinaci s fotokatalýzou prostřednictvím sluneční energie, což výrazně snižuje náklady na její provedení. Problémem zde zůstává nahromaděný kal a omezený rozsah pH, ve kterém je metoda účinná. Velké úsilí je věnováno studiu metod elektrochemické oxidace, které vykazují nejvyšší účinnost. Můžeme se také setkat i s kombinací jednotlivých metod. [11, 91, 97, 98]

4.5 Membránové procesy

Jde o velmi účinnou metodu odstraňování léčiv ať už z OV nebo jiných vod. Touto metodou lze odstraňovat i steroidní látky (estrogeny). Nejvhodnější membránové metody pak jsou:

- nanofiltrace (NF) – například za použití β -cyklodextrinu, případně dalších látek. Problémem zde pak může být zanášení filtrů a tlakové ztráty. Jednotlivá xenobiotika mají také různou afinitu k filtrům. [99, 100],
- reverzní osmóza (RO), případně její kombinace s NF [11],
- membránová destilace (MD) – jde o velmi účinnou metodu, u které dochází k odstranění reziduí léčiva téměř ze sta procent. Při použité MD se zpětným využitím tepla na vytápění pak může být i ekonomicky zajímavá. Její použití pak lze uplatnit minimálně u vod s vysokou koncentrací těchto xenobiotik. [101, 102]

Výhodná je pak kombinace těchto metod, což pak ovšem vede k jejich finanční náročnosti. Těmito procesy nikdy nedochází k úplnému odstranění xenobiotik. Jejich požití je vhodné spíše jako předstupeň dalších čistících operací. O nasazení membránových metod by se však mělo uvažovat minimálně při zpětném používání kontaminovaných vod například k zavlažování nebo na úpravnách pitných vod. [103, 104]

4.6 Fytoremediace

Fytoremediace se ukazuje jako jedna z nejúčinnějších metod čištění vod od organických polutantů. Využívá se zde rhizofiltrace a navázání polutantů přímo do kořenového systému rostlin v kořenových čistírnách odpadních vod (KČOV). Dále může být xenobiotikum zabudováno přímo do nadzemních částí rostlin, kde se kumuluje nebo dojde k jeho přeměně. Bylo popsáno již mnoho druhů rostlin s touto schopností, od řas, okřehků přes kukuřici až po různé druhy vrb. Fytoremediace se diskutuje především v souvislosti s odstraňováním antibiotik a estrogenů, jejichž rezidua jsou jinak obtížně odstranitelná. Například u vrb *Salix exigua* a *Arabidopsis thaliana* došlo během 24 h až k 86% odstranění EE2, 65% odstranění antihypertenziva diltiazemu, dále bylo odstraněno 60 % diazepamu. [11, 105, 106]

4.7 Budoucnost odstraňování léčiv z ŽP

Eliminace znečištění ŽP xenobiotiky pocházejících z léčivých přípravků lze shrnout do několika základních kroků.

1. Úprava stávajících technologií na ČOV – optimalizace procesů, prodloužení doby aerace atd., popřípadě zařazení dalších technologických kroků – ozonizace, UV.
2. Separace zdrojů a jejich specializovaná úprava (nemocnice, moč pacientů).
3. Prevence a osvětová činnost (eliminace nezákonného zacházení s odpady).

Při odstraňování léčiv z kontaminovaných vod je pak nejefektivnější kombinovat různé metody. Jako je například membránová filtrace s pokročilou chemickou oxidací a to pře-

devším elektrochemickou, které vedou k mnohem lepší eliminaci xenobiotik. Problémem těchto metod je neustále zanášení filtrů, jejich čištění a regenerace, v neposlední řadě i cena. [91]

Další možností je dočišťování ve velkých kořenových čistírnách [106].

ZÁVĚR

Předložená bakalářská práce se zabývá výskytem léčiv v životním prostředí. Pozornost je věnována nejčastěji se vyskytujícím skupinám léčiv, a to steroidním hormonům, antibiotikům, léčivům určeným k léčbě kardiovaskulárních onemocnění, neuroaktivním látkám, analgetikům či antiflogistikům. U jednotlivých skupin léčiv jsou popsány možné negativní účinky na životní prostředí, případně zdraví člověka.

Z provedené rešerše výskytu a vlivu reziduí léčiv na ŽP vyplývá, že stále existují velké nedostatky ve znalostech, o jejich osudu v ŽP. Chybí komplexnější studie zkoumající jejich společné působení v prostředí. Omezené jsou znalosti o jejich chronické toxicitě jak na živočichy, tak i rostliny. Velkou neznámou jsou metabolity a degradační produkty jednotlivých léčiv a jejich případné ekotoxické účinky. Nicméně pro některá léčiva byly popsány nezpochybnitelné negativní dopady na ŽP. 17α -ethinylestradiol (EE2), 17β -estradiol (E2) a diklofenak byly v EU zařazeny na seznam chemických látek s nejvyšším rizikem nebezpečnosti pro vodní prostředí a jednotlivé státy je budou muset do roku 2027 z ŽP eliminovat. Pro látky vyskytující se ve vodách hrozí kontaminace rezervoárů pitné vody, a tak i negativní vliv na zdraví člověka. Jedním z nejvyšších nebezpečí přítomnosti reziduí léčiv v ŽP na zdraví člověka je vytvoření mikrobiální rezistence vůči antibiotikům a z toho plynoucí omezené možnosti léčby dnes běžně léčitelných infekcí.

Výskyt reziduí léčiv je celosvětovým problémem, jejich přítomnost byla pozorována ve všech částech světa. Obecně jsou nejvyšší koncentrace detekovány v místech výпустů ČOV do recipientů. Nejhůře jsou na tom země, ve kterých ČOV úplně chybí nebo nemají modernizované čistírenské technologie (rozvojové země, Čína), případně tam, kde se voda z ČOV používá k zavlažování. Situace v ČR je v tomto ohledu obdobná situaci v EU, kde začínají být přijímány opatření pro eliminaci farmaceutických reziduí z ŽP, jsou zde oproti většině zbytku světa vedeny podrobné statistiky o spotřebě léčiv, a to především o látkách antimikrobiálních (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network).

Analytické možnosti jejich stanovení (LC/MS, GC/MS) v různých maticích jsou již na uspokojivé úrovni s detekčními limity až na úrovni desítek pikogramů na litr. Na pokročilé úrovni jsou i metody extrakce (SPE, PLE) a úpravy vzorků umožňující rychle, selektivně a relativně levně připravit potřebný vzorek.

Vývoji technologií na jejich odstraňování především z ČOV je celosvětově v posledních letech věnováno poměrně velké úsilí. Jejich masové použití však doposud není aplikováno. V některých případech jsou zabudované technologie pro eliminaci léčiv alespoň na úprav-

nách pitných vod. V rámci čištění odpadních vod vypadá jako možné řešení nasazení metod pokročilé oxidace v kombinaci s membránovými metodami a případným dočišťováním v KČOV.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).
- [2] VÉGH, Roman. *Farmaceutická technologie*. Brno: Computer Press. ISBN 978-802-5133-194.
- [3] Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, 2010 [cit. 2017-03-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [4] Vyhláška č. 85/2008 Sb. Vyhláška o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků.
- [5] Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, 2010 [cit. 2017-03-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [6] Structure and principles. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* [online]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2011 [cit. 2017-03-14]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles
- [7] PERLÍK, František. *Základy farmakologie*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2011. Základy (Galén). ISBN 978-807-2627-592.
- [8] LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2007. Základy (Galén). ISBN 978-807-2623-730.
- [9] Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha, 2017 [cit. 2017-03-16]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/hodnoceni-distribuvanych-a-vydanych-lecivych-pripravku-za-1>
- [10] Structure and principles. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* [online]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2011 [cit. 2017-03-14]. Dostupné z: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
- [11] KOTYZA, Jan, et al. Léčiva-nový environmentální polutant. *Chemické listy*, 2009, 103: 540-547.
- [12] PAÍGA, P. a C. DELERUE-MATOS. Determination of pharmaceuticals in groundwater collected in five cemeteries' areas (Portugal). *Science of The Total Environment*

- [online]. 2016, **569-570**, 16-22 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.06.090. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969716312633>
- [13] JULINOVÁ, Markéta. *Výskyt a vlastnosti polutantů: poznámky k vybraným kapitolám*. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2016. ISBN 9788074545849.
- [14] LAPWORTH, D.J., N. BARAN, M.E. STUART a R.S. WARD. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution* [online]. 2012, **163**, 287-303 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.12.034. ISSN 02697491. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749111007044>
- [15] CABAN, Magda, Ewa LIS, Jolanta KUMIRSKA a Piotr STEPNOWSKI. Determination of pharmaceutical residues in drinking water in Poland using a new SPE-GC-MS(SIM) method based on Speedisk extraction disks and DIMETRIS derivatization. *Science of The Total Environment* [online]. 2015, **538**, 402-411 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.08.076. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969715305799>
- [16] BORECKA, Marta, Grzegorz SIEDLEWICZ, Łukasz P. HALIŃSKI, Kinga SIKORA, Ksenia PAZDRO, Piotr STEPNOWSKI a Anna BIAŁK-BIELIŃSKA. Contamination of the southern Baltic Sea waters by the residues of selected pharmaceuticals: Method development and field studies. *Marine Pollution Bulletin* [online]. 2015, **94**(1-2), 62-71 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2015.03.008. ISSN 0025326x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025326X1500140X>
- [17] LEE, Boknam, Seth W. KULLMAN, Erin E. YOST, Michael T. MEYER, Lynn WORLEY-DAVIS, C. Michael WILLIAMS a Kenneth H. RECKHOW. Predicting characteristics of rainfall driven estrogen runoff and transport from swine AFO spray fields. *Science of The Total Environment* [online]. 2015, **532**, 571-580 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.051. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969715302400>
- [18] LI, W.C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution* [online]. 2014, **187**, 193-201 [cit. 2017-04-29]. DOI:

- 10.1016/j.envpol.2014.01.015. ISSN 02697491. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749114000219>
- [19] CARTER, Laura J., Eleanor HARRIS, Mike WILLIAMS, Jim J. RYAN, Rai S. KOOKANA a Alistair B. A. BOXALL. Fate and Uptake of Pharmaceuticals in Soil–Plant Systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2014, **62**(4), 816-825 [cit. 2017-03-29]. DOI: 10.1021/jf404282y. ISSN 0021-8561. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf404282y>
- [20] QIN, Qin, Xijuan CHEN a Jie ZHUANG. The Fate and Impact of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Agricultural Soils Irrigated With Reclaimed Water. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* [online]. 2014, **45**(13), 1379-1408 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1080/10643389.2014.955628. ISSN 1064-3389. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10643389.2014.955628>
- [21] LEES, Katherine, Mark FITZSIMONS, Jason SNAPE, Alan TAPPIN a Sean COMBER. Pharmaceuticals in soils of lower income countries: Physico-chemical fate and risks from wastewater irrigation. *Environment International* [online]. 2016, **94**, 712-723 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/j.envint.2016.06.018. ISSN 01604120. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016302367>
- [22] KOČÍ, Vladimír a Klára MOCOVIÁ. *Ekotoxikologie pro chemiky*. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2009. ISBN 9788070806999.
- [23] KUCHAR, Miroslav. *Výzkum a vývoj léčiv: studijní program: syntéza a výroba léčiv*. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008. ISBN 978-80-7080-677-7.
- [24] KLUSOŇ, Petr. *Toxikologie*. Ústí nad Labem: Univerzita J.E. Purkyně v Ústí nad Labem, Fakulta životního prostředí, 2014. ISBN 978-80-7414-811-8.
- [25] FATTA-KASSINOS, Despo, Sureyya MERIC a Anastasia NIKOLAOU. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* [online]. 2011, **399**(1), 251-275 [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1007/s00216-010-4300-9. ISSN 1618-2642. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00216-010-4300-9>
- [26] KRATOCHVÍL, Bohumil. Krystalizace farmaceutických substancí. *Chem. listy*, 2007, 101: 3-12.

- [27] ARNOT, Jon A a Frank APC GOBAS. A review of bioconcentration factor (BCF) and bioaccumulation factor (BAF) assessments for organic chemicals in aquatic organisms. *Environmental Reviews* [online]. 2006, **14**(4), 257-297 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.1139/a06-005. ISSN 1208-6053. Dostupné z: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/a06-005>
- [28] PUCKOWSKI, Alan, Katarzyna MIODUSZEWSKA, Paulina ŁUKASZEWICZ, Marta BORECKA, Magda CABAN, Joanna MASZKOWSKA a Piotr STEPNOWSKI. Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2016, **127**, 232-255 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.02.049. ISSN 07317085. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073170851630111X>
- [29] ANDĚL, Petr. *Ekotoxikologie, bioindikace a biomonitoring*. Liberec: Evernia, 2011. ISBN 978-80-903787-9-7.
- [30] CHRISTEN, Verena, Silke HICKMANN, Bettina RECHENBERG a Karl FENT. Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquatic Toxicology* [online]. Londýn, 2010, **96**(3) [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2009.11.021. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X09004226>
- [31] Guideline. Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. *European Medicines Agency* [online]. Londýn, 2006 [cit. 2017-03-16]. CPMP/SWP/4447/00. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf
- [32] The EU Water Framework Directive. *European Commission-Environment* [online]. Brusel: European Commission, 2016 [cit. 2017-04-30]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/environment/water/water-framework/index_en.html
- [33] *National Center for Biotechnology Information: PubChem Compound* [online]. Washington: U.S. National Library of Medicine, 2005 [cit. 2017-04-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>

- [34] *Chemical Entities of Biological Interest* [online]. Hinxton: European Molecular Biology Laboratory, 2017 [cit. 2017-04-04]. Dostupné z: <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>
- [35] ADEEL, Muhammad, Xiaoming SONG, Yuanyuan WANG, Dennis FRANCIS a Yuesuo YANG. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International* [online]. 2017, **99**, 107-119 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.envint.2016.12.010. ISSN 01604120. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016304494>
- [36] CHEN, Te-San, Ting-Chien CHEN, Kuei-Jyum C. YEH, et al. High estrogen concentrations in receiving river discharge from a concentrated livestock feedlot. *Science of The Total Environment* [online]. 2010, **408**(16), 3223-3230 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.03.054. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969710003578>
- [37] ARNON, Shai, Ofer DAHAN, Sara ELHANANY, et al. Transport of Testosterone and Estrogen from Dairy-Farm Waste Lagoons to Groundwater. *Environmental Science & Technology* [online]. 2008, **42**(15), 5521-5526 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1021/es800784m. ISSN 0013-936x. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es800784m>
- [38] NIE, Minghua, Yi YANG, Min LIU, Caixia YAN, Hao SHI, Wenbo DONG a John L. ZHOU. Environmental estrogens in a drinking water reservoir area in Shanghai: Occurrence, colloidal contribution and risk assessment. *Science of The Total Environment* [online]. 2014, **487**, 785-791 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.010. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969713014642>
- [39] HENSE, Burkhard A., Wolfgang JASER, Gerhard WELZL, Gerd PFISTER, Gabriele F. WÖHLER-MOORHOFF a Karl-Werner SCHRAMM. Impact of 17 α -ethinylestradiol on the plankton in freshwater microcosms—II: Responses of phytoplankton and the interrelation within the ecosystem. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. 2008, **69**(3), 453-465 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2007.01.014. ISSN 01476513. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651307000322>

- [40] ROEPKE, Troy A., Mark J. SNYDER a Gary N. CHERR. Estradiol and endocrine disrupting compounds adversely affect development of sea urchin embryos at environmentally relevant concentrations. *Aquatic Toxicology* [online]. 2005, **71**(2), 155-173 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2004.11.003. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X0400311X>
- [41] LEE, Se-Bum a Jinhee CHOI. Effects of bisphenol A and ethynyl estradiol exposure on enzyme activities, growth and development in the fourth instar larvae of *Chironomus riparius* (Diptera, Chironomidae). *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. 2007, **68**(1), 84-90 [cit. 2017-03-28]. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2006.07.003. ISSN 01476513. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651306001424>
- [42] LEONARD, Jeremy A., W. Gregory COPE, M. Christopher BARNHART a Robert B. BRINGOLF. Metabolomic, behavioral, and reproductive effects of the synthetic estrogen 17 α -ethinylestradiol on the unionid mussel *Lampsilis fasciola*. *Aquatic Toxicology* [online]. 2014, **150**, 103-116 [cit. 2017-04-29]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2014.03.004. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X14000757>
- [43] NOTCH, Emily G., Danielle M. MINIUTTI a Gregory D. MAYER. 17 α -Ethinylestradiol decreases expression of multiple hepatic nucleotide excision repair genes in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology* [online]. 2007, **84**(3), 301-309 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2007.06.006. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X07002342>
- [44] SUN, Liwei, Jinmiao ZHA a Zijian WANG. Effects of binary mixtures of estrogen and antiestrogens on Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology* [online]. 2009, **93**(1), 83-89 [cit. 2017-03-28]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2009.03.010. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X09001222>
- [45] TYLER, Charles R., Ronny VAN AERLE, Tom H. HUTCHINSON, Sue MADDIX a Heleanne TRIP. An in vivo testing system for endocrine disruptors in fish early life stages using induction of vitellogenin. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. 1999, **18**(2), 337-347 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1002/etc.5620180234. ISSN 07307268. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/etc.5620180234>

- [46] HOGAN, Natacha S., Suzanne CURRIE, Sacha LEBLANC, L. Mark HEWITT a Deborah L. MACLATCHY. Modulation of steroidogenesis and estrogen signalling in the estuarine killifish (*Fundulus heteroclitus*) exposed to ethinylestradiol. *Aquatic Toxicology* [online]. 2010, **98**(2), 148-156 [cit. 2017-03-28]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2010.02.002. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X10000421>
- [47] VAN BOECKEL, Thomas P., Charles BROWER, Marius GILBERT, Bryan T. GRENFELL, Simon A. LEVIN, Timothy P. ROBINSON, Aude TEILLANT a Ramanan LAXMINARAYAN. Global trends in antimicrobial use in food animals: 1073 goda. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2015, **112**(18), 5649-5654 [cit. 2017-03-14]. DOI: 10.1073/pnas.1503141112. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1503141112>
- [48] European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network; *European Centre for Disease Prevention and Control* [online]. [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/ESAC-Net/Pages/ESAC-Net.aspx>
- [49] CARVALHO, Isabel T. a Lúcia SANTOS. Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International* [online]. 2016, **94**, 736-757 [cit. 2017-03-22]. DOI: 10.1016/j.envint.2016.06.025. ISSN 01604120. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412016302434>
- [50] DAVIES, J. a D. DAVIES. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [online]. 2010, **74**(3), 417-433 [cit. 2017-03-22]. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10. ISSN 1092-2172. Dostupné z: <http://mmbbr.asm.org/cgi/doi/10.1128/MMBR.00016-10>
- [51] WHO. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. 2014. ISBN 9789241564748.
- [52] BEBELL, Lisa M. a Anthony N. MUIRU. Antibiotic Use and Emerging Resistance. *Global Heart* [online]. 2014, **9**(3), 347-358 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.1016/j.gheart.2014.08.009. ISSN 22118160. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211816014026131>

- [53] O'NEILL, Jim. *Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations* [online]. Londýn, 2014 [cit. 2017-03-26]. Dostupné z: <https://amr-review.org/>
- [54] VAN DOORSLAER, Xander, Jo DEWULF, Herman VAN LANGENHOVE a Kristof DEMEESTERE. Fluoroquinolone antibiotics: An emerging class of environmental micropollutants. *Science of The Total Environment* [online]. 2014, **500-501**, 250-269 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.08.075. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969714012546>
- [55] HALLING-SØRENSEN, G. SENDEL, B. Toxicity of Tetracyclines and Tetracycline Degradation Products to Environmentally Relevant Bacteria, Including Selected Tetracycline-Resistant Bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* [online]. 2002-3-1, **42**(3), 263-271 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.1007/s00244-001-0017-2. ISSN 0090-4341. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00244-001-0017-2>
- [56] BIAK-BIELISKA, Anna, Joanna MASZKOWSKA, Alan PUCKOWSKI a Piotr STEPNOWSKI. Exposure and Hazard Identification of Sulphonamides in the Terrestrial Environment. *Environmental Risk Assessment of Soil Contamination* [online]. InTech, 2014 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.5772/57265. ISBN 978-953-51-1235-8. Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/environmental-risk-assessment-of-soil-contamination/exposure-and-hazard-identification-of-sulphonamides-in-the-terrestrial-environment>
- [57] JANA, S. a J. K. DEB. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2006, **70**(2), 140-150. DOI: 10.1007/s00253-005-0279-0. ISSN 0175-7598. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00253-005-0279-0>
- [58] KÜMMERER, Klaus a J. K. DEB. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere*. 2009, **75**(4), 417-434. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.11.086. ISSN 00456535. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653508015105>
- [59] THIELE-BRUHN, Sören a J. K. DEB. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*. 2009, **166**(2), 417-434. DOI:

- 10.1002/jpln.200390023. ISSN 14368730. Dostupné také z:
<http://doi.wiley.com/10.1002/jpln.200390023>
- [60] MASZKOWSKA, Joanna, Stefan STOLTE, Jolanta KUMIRSKA, et al. Beta-blockers in the environment: Part II. Ecotoxicity study. *Science of The Total Environment* [online]. 2014, **493**, 1122-1126 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2014.06.039. ISSN 00489697. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969714008948>
- [61] SILVA, Liliana J.G., André M.P.T. PEREIRA, Leonor M. MEISEL, Celeste M. LINO a Angelina PENA. Reviewing the serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) footprint in the aquatic biota: Uptake, bioaccumulation and ecotoxicology. *Environmental Pollution* [online]. 2015, **197**, 127-143 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/j.envpol.2014.12.002. ISSN 02697491. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749114004990>
- [62] CONTARDO-JARA, Valeska, Claudia LORENZ, Stephan PFLUGMACHER, Gunnar NÜTZMANN, Werner KLOAS a Claudia WIEGAND. Exposure to human pharmaceuticals Carbamazepine, Ibuprofen and Bezafibrate causes molecular effects in *Dreissena polymorpha*. *Aquatic Toxicology* [online]. 2011, **105**(3-4), 428-437 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2011.07.017. ISSN 0166445x. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X11002189>
- [63] FENT, K, A WESTON a D CAMINADA. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* [online]. 2006, **76**(2), 122-159 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2005.09.009. ISSN 0166445x. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X05003267>
- [64] CHU, Shaogang a Chris D. METCALFE. Analysis of paroxetine, fluoxetine and norfluoxetine in fish tissues using pressurized liquid extraction, mixed mode solid phase extraction cleanup and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* [online]. 2007, **1163**(1-2), 112-118 [cit. 2017-03-31]. DOI: 10.1016/j.chroma.2007.06.014. ISSN 00219673. Dostupné z:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967307010308>
- [65] DU, Bowen, Samuel P. HADDAD, W. Casan SCOTT, C. Kevin CHAMBLISS a Bryan W. BROOKS. Pharmaceutical bioaccumulation by periphyton and snails in an effluent-dependent stream during an extreme drought. *Chemosphere* [online]. 2015,

- 119, 927-934 [cit. 2017-03-31]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.08.044. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653514010170>
- [66] VERNOUILLET, Gabrielle, Philippe EULLAFFROY, André LAJEUNESSE, Christian BLAISE, François GAGNÉ a Philippe JUNEAU. Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels. *Chemosphere* [online]. 2010, **80**(9), 1062-1068 [cit. 2017-03-31]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.05.010. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653510005679>
- [67] ZENKER, Armin, Maria Rita CICERO, Francesca PRESTINACI, Paola BOTTONI a Mario CARERE. Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *Journal of Environmental Management* [online]. 2014, **133**, 378-387 [cit. 2017-03-31]. DOI: 10.1016/j.jenvman.2013.12.017. ISSN 03014797. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301479713007585>
- [68] LIN, Kunde a Jay GAN. Sorption and degradation of wastewater-associated non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics in soils. *Chemosphere* [online]. 2011, **83**(3), 240-246 [cit. 2017-04-04]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.12.083. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653510015183>
- [69] SCHWAIGER, J., H. FERLING, U. MALLOW, H. WINTERMAYR a R.D. NEGELE. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Aquatic Toxicology* [online]. 2004, **68**(2), 141-150 [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2004.03.014. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X04000967>
- [70] TANOUE, Rumi, Kei NOMIYAMA, Haruna NAKAMURA, Terutake HAYASHI, Joon-Woo KIM, Tomohiko ISOBE, Ryota SHINOHARA a Shinsuke TANABE. Simultaneous determination of polar pharmaceuticals and personal care products in biological organs and tissues. *Journal of Chromatography A* [online]. 2014, **1355**, 193-205 [cit. 2017-04-04]. DOI: 10.1016/j.chroma.2014.06.016. ISSN 00219673. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967314009121>

- [71] CLEUVERS, Michael. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. 2004, **59**(3), 309-315 [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1016/S0147-6513(03)00141-6. ISSN 01476513. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147651303001416>
- [72] CLEUVERS, M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* [online]. 2003, **142**(3), 185-194 [cit. 2017-04-04]. DOI: 10.1016/S0378-4274(03)00068-7. ISSN 03784274. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427403000687>
- [73] CLEUVERS, Michael. Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere* [online]. 2005, **59**(2), 199-205 [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2004.11.090. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653504011981>
- [74] OAKS, J. Lindsay, Martin GILBERT, Munir Z. VIRANI, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* [online]. 2004-1-28, **427**(6975), 630-633 [cit. 2017-04-04]. DOI: 10.1038/nature02317. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nature02317>
- [75] ALVAREZ-MUÑOZ, D., B. HUERTA, M. FERNANDEZ-TEJEDOR, S. RODRÍGUEZ-MOZAZ a D. BARCELÓ. Multi-residue method for the analysis of pharmaceuticals and some of their metabolites in bivalves. *Talanta* [online]. 2015, **136**, 174-182 [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.12.035. ISSN 00399140. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039914014010182>
- [76] SANTOS, Lúcia H.M.L.M., A.N. ARAÚJO, Adriano FACHINI, A. PENA, C. DELERUE-MATOS a M.C.B.S.M. MONTENEGRO. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* [online]. 2010, **175**(1-3), 45-95 [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.100. ISSN 03043894. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389409017518>
- [77] FOREMAN, L. B., J. L. GRAY, R. C. REVELLO, C. E. LINDLEY, S. A. LOSCHE a BARBER. Determination of Steroid Hormones and Related Compounds in Filtered and Unfiltered Water by Solid-Phase Extraction, Derivatization, and Gas Chromatography with Tandem Mass Spectrometry [online]. 5. Denver: *U.S. Geological Survey*

- Techniques and Methods*, 2012, 118 s. [cit. 2017-04-14]. b9. Dostupné z: <https://pubs.usgs.gov/tm/5b9/>
- [78] EDITED BY H.L.J. MAKIN AND D.B. GOWER. *Steroid analysis*. 2nd ed. Dordrecht: Springer, 2010. ISBN 9781402097751.
- [79] Environmental Sampling Technologies. *EST Lab* [online]. 2017 [cit. 2017-03-27]. Dostupné z: <http://www.est-lab.com/pocis.php>
- [80] COES, Alissa L., Nicholas V. PARETTI, William T. FOREMAN, Jana L. IVERSON a David A. ALVAREZ. Sampling trace organic compounds in water: A comparison of a continuous active sampler to continuous passive and discrete sampling methods. *Science of The Total Environment* [online]. 2014, **473-474**, 731-741 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.082. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969713015635>
- [81] LIU, Ying, Yuntao GUAN, Qingtan GAO, Nora Fung Yee TAM a Wanpeng ZHU. Cellular responses, biodegradation and bioaccumulation of endocrine disrupting chemicals in marine diatom *Navicula incerta*. *Chemosphere* [online]. 2010, **80(5)**, 592-599 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.03.042. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653510003565>
- [82] KUMIRSKA, Jolanta, Alina PLENIS, Paulina ŁUKASZEWICZ, Magda CABAN, Natalia MIGOWSKA, Anna BIAŁK-BIELIŃSKA, Małgorzata CZERWICKA a Piotr STEPNOWSKI. Chemometric optimization of derivatization reactions prior to gas chromatography–mass spectrometry analysis. *Journal of Chromatography A* [online]. 2013, **1296**, 164-178 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.04.079. ISSN 00219673. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967313007073>
- [83] ZHAO, Yuli, Jessica M. BOYD, Michael B. SAWYER a Xing-Fang LI. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of free and conjugated estrogens in breast cancer patients before and after exemestane treatment. *Analytica Chimica Acta* [online]. 2014, **806**, 172-179 [cit. 2017-03-28]. DOI: 10.1016/j.aca.2013.11.014. ISSN 00032670. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003267013014335>
- [84] MEREDITH-WILLIAMS, Melanie, Laura J. CARTER, Richard FUSSELL, David RAFFAELLI, Roman ASHAUER a Alistair B.A. BOXALL. Uptake and depuration

- of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *Environmental Pollution* [online]. 2012, **165**, 250-258 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.11.029. ISSN 02697491. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749111006464>
- [85] SUBEDI, Bikram, Mohammad A. MOTTALEB, C. Kevin CHAMBLISS a Sascha USENKO. Simultaneous analysis of select pharmaceuticals and personal care products in fish tissue using pressurized liquid extraction combined with silica gel cleanup. *Journal of Chromatography A* [online]. 2011, **1218**(37), 6278-6284 [cit. 2017-03-31]. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.07.031. ISSN 00219673. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967311010211>
- [86] CONTARDO-JARA, Valeska, Claudia LORENZ, Stephan PFLUGMACHER, Gunnar NÜTZMANN, Werner KLOAS a Claudia WIEGAND. Exposure to human pharmaceuticals Carbamazepine, Ibuprofen and Bezafibrate causes molecular effects in *Dreissena polymorpha*. *Aquatic Toxicology* [online]. 2011, **105**(3-4), 428-437 [cit. 2017-03-31]. DOI: 10.1016/j.aquatox.2011.07.017. ISSN 0166445x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166445X11002189>
- [87] PIRAM, Anne, Arnaud SALVADOR, Cécilia VERNE, Bernard HERBRETEAU a René FAURE. Photolysis of β -blockers in environmental waters. *Chemosphere* [online]. 2008, **73**(8), 1265-1271 [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.07.018. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653508009028>
- [88] CHALLIS, Jonathan K., Mark L. HANSON, Ken J. FRIESEN a Charles S. WONG. A critical assessment of the photodegradation of pharmaceuticals in aquatic environments: defining our current understanding and identifying knowledge gaps. *Environmental Science: Processes & Impacts* [online]. 2014, **16**(4), 672- [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1039/c3em00615h. ISSN 2050-7887. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c3em00615h>
- [89] ARNOLD, K. E., A. R. BROWN, G. T. ANKLEY a J. P. SUMPTER. Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [online]. 2014, **369**(1656), 20130569-20130569 [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.1098/rstb.2013.0569. ISSN 0962-8436. Dostupné z: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2013.0569>

- [90] MORAES, Fernando C., Luiz F. GORUP, Robson S. ROCHA, Marcos R.V. LANZA a Ernesto C. PEREIRA. Photoelectrochemical removal of 17 β -estradiol using a RuO₂-graphene electrode. *Chemosphere* [online]. 2016, **162**, 99-104 [cit. 2017-03-28]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.07.070. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653516309687>
- [91] GANIYU, Soliu O., Eric D. VAN HULLEBUSCH, Marc CRETIN, Giovanni ESPOSITO a Mehmet A. OTURAN. Coupling of membrane filtration and advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residues: A critical review. *Separation and Purification Technology* [online]. 2015, **156**, 891-914 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.seppur.2015.09.059. ISSN 13835866. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138358661530232X>
- [92] THIELE-BRUHN, Sören. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science* [online]. **166**(2), 145-167 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.1002/jpln.200390023. ISSN 14368730. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jpln.200390023>
- [93] KÅRELID, Victor, Gen LARSSON a Berndt BJÖRLENIUS. Pilot-scale removal of pharmaceuticals in municipal wastewater: Comparison of granular and powdered activated carbon treatment at three wastewater treatment plants. *Journal of Environmental Management* [online]. 2017, **193**, 491-502 [cit. 2017-04-12]. DOI: 10.1016/j.jenvman.2017.02.042. ISSN 03014797. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301479717301603>
- [94] MOULAHCENE, L., M. SKIBA, O. SENHADJI, N. MILON, M. BENAMOR a M. LAHIANI-SKIBA. Inclusion and removal of pharmaceutical residues from aqueous solution using water-insoluble cyclodextrin polymers. *Chemical Engineering Research and Design* [online]. 2015, **97**, 145-158 [cit. 2017-04-06]. DOI: 10.1016/j.cherd.2014.08.023. ISSN 02638762. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263876214004006>
- [95] CAJTHAML, Tomáš, Zdena KŘESINOVÁ, Kateřina SVOBODOVÁ, Karel SIGLER a Tomáš ŘEZANKA. Microbial transformation of synthetic estrogen 17 α -ethinylestradiol. *Environmental Pollution* [online]. 2009, **157**(12), 3325-3335 [cit. 2017-03-27]. DOI: 10.1016/j.envpol.2009.06.027. ISSN 02697491. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0269749109003339>

- [96] MUTER, Olga, Ingus PERKONS, Turs SELGA, Andrejs BERZINS, Dita GUDRA, Ilze RADOVICA-SPALVINA, Davids FRIDMANIS a Vadims BARTKEVICS. Removal of pharmaceuticals from municipal wastewaters at laboratory scale by treatment with activated sludge and biostimulation. *Science of The Total Environment* [online]. 2017, **584-585**, 402-413 [cit. 2017-04-12]. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.01.023. ISSN 00489697. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969717300232>
- [97] NAKADA, Norihide, Hiroyuki SHINOHARA, Ayako MURATA, Kentaro KIRI, Satoshi MANAGAKI, Nobuyuki SATO a Hideshige TAKADA. Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant. *Water Research* [online]. 2007, **41**(19), 4373-4382 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.watres.2007.06.038. ISSN 00431354. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0043135407004010>
- [98] MIRZAEI, Amir, Zhi CHEN, Fariborz HAGHIGHAT a Laleh YERUSHALMI. Removal of pharmaceuticals from water by homo/heterogeneous Fenton-type processes – A review. *Chemosphere* [online]. 2017, **174**, 665-688 [cit. 2017-04-12]. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.02.019. ISSN 00456535. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653517301972>
- [99] JURECSKA, Laura, Péter DOBOSY, Katalin BARKÁCS, Éva FENYVESI a Gyula ZÁRAY. Reprint of “Characterization of cyclodextrin containing nanofilters for removal of pharmaceutical residues”. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2015, **106**, 124-128 [cit. 2017-04-06]. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.01.024. ISSN 07317085. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708515000345>
- [100] KOYUNCU, Ismail, Osman A. ARIKAN, Mark R. WIESNER a Clifford RICE. Removal of hormones and antibiotics by nanofiltration membranes. *Journal of Membrane Science* [online]. 2008, **309**(1-2), 94-101 [cit. 2017-04-06]. DOI: 10.1016/j.memsci.2007.10.010. ISSN 03767388. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037673880700734X>
- [101] WOLDEMARIAM, Daniel, Alaa KULLAB, Uwe FORTKAMP, Jörgen MAGNER, Hugo ROYEN a Andrew MARTIN. Membrane distillation pilot plant trials with

- pharmaceutical residues and energy demand analysis. *Chemical Engineering Journal* [online]. 2016, **306**, 471-483 [cit. 2017-04-06]. DOI: 10.1016/j.cej.2016.07.082. ISSN 13858947. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1385894716310282>
- [102] WOLDEMARIAM, Daniel M., Alaa KULLAB a Andrew R. MARTIN. District Heat-Driven Water Purification via Membrane Distillation: New Possibilities for Applications in Pharmaceutical Industries. *Industrial & Engineering Chemistry Research* [online]. 2017, **56**(9), 2540-2548 [cit. 2017-04-06]. DOI: 10.1021/acs.iecr.6b04740. ISSN 0888-5885. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.iecr.6b04740>
- [103] SHANMUGANATHAN, Sukanyah, Saravanamuthu VIGNESWARAN, Tien Vinh NGUYEN, Paripurnanda LOGANATHAN a Jaya KANDASAMY. Use of nanofiltration and reverse osmosis in reclaiming micro-filtered biologically treated sewage effluent for irrigation. *Desalination* [online]. 2015, **364**, 119-125 [cit. 2017-04-06]. DOI: 10.1016/j.desal.2014.12.021. ISSN 00119164. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011916414006687>
- [104] KIMURA, Katsuki, Tomonori IWASE, Shusuke KITA a Yoshimasa WATANABE. Influence of residual organic macromolecules produced in biological wastewater treatment processes on removal of pharmaceuticals by NF/RO membranes. *Water Research* [online]. 2009, **43**(15), 3751-3758 [cit. 2017-04-19]. DOI: 10.1016/j.watres.2009.05.042. ISSN 00431354. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0043135409003674>
- [105] FRANKS, C. G. Phytoremediation of Pharmaceuticals With *Salix exigua*. M.Sc. Thesis Lethbridge, Alta University of Lethbridge, Faculty of Arts and Science, Canada [online]. 2006, 216 [cit. 2017-04-30]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/10133/536>
- [106] SHIKHA, Swarna a Pammi GAUBA. Phytoremediation of Industrial and Pharmaceutical Pollutants. *Recent Advances in Biology and Medicine* [online]. 2016, **02**, 113- [cit. 2017-04-30]. DOI: 10.18639/RABM.2016.02.341789. ISSN 2378-654x. Dostupné z: <https://rabm.scholasticahq.com/article/967-phytoremediation-of-industrial-and-pharmaceutical-pollutants>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

α E2	17 α -estradiol
β E2	17 β -estradiol
ACE	Angiotenzin-konvertáza
ACN	Acetonitril
AK	Aktivovaný kal
AM	Analytická metoda
AMs	Aminoglykosidy
ATB	Antibiotika
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace
BAF	Bioakumulační faktor
BCF	Biokoncentrační faktor
BMF	Biomagnifikace
BSTFA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)trifluoroacetamide
CE	Kapilární elektroforéza
ČOV	Čistírna odpadních vod
DDD	Doporučená denní dávka
E1	Estron
E3	Estriol
EE2	17 α -ethinylestradiol
EDS	Endokrinní disruptor
EHP	Evropský hospodářský prostor
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
EU	Evropská unie
FQs	Fluorochinoliny
GC	Plynová chromatografie
GPL	Gelová permeační chromatografie
HPLC	Vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IČ	Infračervené spektrometrie
KOČV	Kořenová čistírna odpadních vod
LC	Kapalinová chromatografie
LSC	Kapalinová scintilační spektrometrie
LLE	Extrakce kapalina-kapalina

LP	Léčivý přípravek
MAE	Mikrovlákná extrakce
MAs	Makrolidy
MD	Membránová destilace
MeOH	Methanol
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
MOA	Mode of action
MS	Hmotnostní spektrometrie
MSTFA	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)-tri-fluoroacetamid
MTBSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -tert-butyl-dimethylsilyl-trifluoroacetamid
NER	Oprava vystřížením nukleotidů
NF	Nanofiltrace
NSAID	Nesteroidní protizánětlivé léky
OV	Odpadní voda
PEC	Předpokládaná koncentrace v prostředí
PEs	Peniciliny
PFE, ASE, PLE, ESE	Vysokotlaká extrakce rozpouštědlem
POCIS	Polar organic chemical integrative sampler
RO	Reverzní osmóza
SAs	Sulfonamidy
SPE	Extrakce na tuhé fázi
SSRI	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TCs	Tetracykliny
UPLC	Ultra-účinná kapalinová chromatografie
USE	Ultrazvuková extrakce
VTG	Vitellogenin
ŽP	Životní prostředí

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Meziroční spotřeba léčiv v ČR (převzato z [9]).....	18
Obrázek 2: Pohyb farmak v ŽP (převzato a upraveno z [11, 12, 13]).....	20
Obrázek 3: Výhled do roku 2050 – počty úmrtí na infekční onemocnění v souvislosti s rezistencí bakterií na antibiotika (převzato z [51])	29
Obrázek 4: Fotodegradace EE2 (převzato z [90])	49

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Příklad pro ATC kódy M01AE01 a C01EB16.....	14
Tabulka 2: Meziroční spotřeba léčiv v ČR [9]	18
Tabulka 3: Spotřeba jednotlivých léčiv za rok 2016 [9].....	18
Tabulka 4: Zástupci steroidních hormonů a jejich vlastnosti [33, 34].....	25
Tabulka 5: Přehled a základní vlastnosti vybraných ATB [28, 33, 34].....	30
Tabulka 6: Zástupci antihypertenziv a jejich vlastnosti [28, 33, 34].....	34
Tabulka 7: Zástupci neuroaktivních látek a jejich vlastnosti [28, 33, 34].....	36
Tabulka 8: Zástupci NSAID a jejich základní vlastnosti [28, 33, 34].....	39
Tabulka 9: Sulfoamidová antibiotika (převzato z [33, 88]).....	48