

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra agroenvironmentální chemie a výživy rostlin



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

**Výskyt a pohyb humánních léčiv ve sladkovodních
potravních řetězcích**

Bakalářská práce

Barbora Polášková

Ochrana krajiny a využívání přírodních zdrojů

prof. Ing. Jiřina Száková, CSc.

© 2023, ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Výskyt a pohyb humánních léčiv ve sladkovodních potravních řetězcích" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 14.4.2023

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala prof. Ing. Jiřině Szákové, CSc. za vedení mé práce, odbornou konzultaci, veškeré užitečné rady a pomoc při zpracování mé závěrečné práce.

Výskyt a pohyb humánních léčiv ve sladkovodních potravních řetězcích

Souhrn

V posledních desetiletích se spolu s modernizací technologií a pokrokem ve zdravotnictví také zvýšila spotřeba farmaceutik a produktů osobní péče. Jejich rezidua a metabolity se dostávají do odpadních vod. Používané způsoby čištění odpadních vod ale často nejsou dostatečně účinné k odstranění mikropolutantů, v důsledku čehož se dostávají do životního prostředí. I stopová množství těchto látek mohou působit toxicky na necílové organismy.

V úvodu této práce jsou vymezeny základní třídy farmaceutik a jejich vliv na životní prostředí, dále interakce a pohyb těchto látek ve vodních složkách a vymezení toxických účinků.

Vzhledem k velkému množství druhů farmaceutik je jejich výskyt a chování v prostředí odlišný mezi třídami i jednotlivými farmaky. Z důvodu takto širokého rozptylu a rozmanitosti léčiv je druhá část práce zaměřena na konkrétní skupinu analgetických a protizánětlivých látek, které jsou spolu s antibiotiky a hormonálními přípravky v centru pozornosti, jelikož představují environmentální riziko. U jednotlivých analgetických léčiv je uvedena jejich základní charakteristika a poté jsou zmíněny zaznamenané toxické účinky na různé vodní organismy.

V závěru práce je zdůrazněna potřeba věnovat se intenzivně a dlouhodobě této ekologické hrozbě, která má nepříznivý vliv na vodní rostliny, bezobratlé i obratlovce ve vodním, ale i terestriálním prostředí.

Klíčová slova: farmaka, potravní řetězec, vodní ekosystém, akumulace, toxicita

Occurrence and transport of human pharmaceuticals in freshwater food chains

Summary

In last decades, along with the technological progress and advances in healthcare, the consumption of pharmaceuticals and personal care products has increased. Residues and metabolites of these products enter the wastewater. However, the wastewater treatment methods used are often not sufficiently effective to remove micropollutants, resulting in their release into the environment. Even trace amounts of these substances can be toxic to non-target organisms.

The introduction of this paper defines the main classes of pharmaceuticals and their environmental impact, the interaction and movement of these substances in compartments of the aquatic ecosystems and the definition of toxic effects.

Due to the large number of pharmaceuticals, their occurrence and behaviour in the environment varies among classes and even among individual pharmaceuticals. Because of this wide dispersion and diversity of pharmaceuticals, the second part of this thesis focuses on a specific group of analgesic and anti-inflammatory agents, which, along with antibiotics and hormonal agents, are the focus of attention because of their potential environmental risk. For the individual analgesic drugs, their basic characteristics are given and then the reported toxic effects on various aquatic organisms are discussed.

The paper concludes by emphasizing the need for intensive and long-term attention to this environmental threat that adversely affects aquatic plants, invertebrates and vertebrates in both aquatic and terrestrial environments.

Keywords: pharmaceuticals, food chain, aquatic ecosystem, accumulation, toxicity

Obsah

1 Úvod.....	7
2 Cíl práce.....	8
3 Definice PPCPs.....	9
3.1 Základní klasifikace farmak a produktů osobní péče.....	9
3.1.1 Farmaceutika.....	9
3.1.1.1 Veterinární a humánní antibiotika.....	9
3.1.1.2 Analgetika a protizánětlivé léky.....	10
3.1.1.3 Psychofarmaka.....	10
3.1.1.4 Antiepileptika.....	10
3.1.1.5 Beta-blokátory.....	11
3.1.1.6 Steroidy a pohlavní hormony.....	11
3.1.2 Produkty osobní péče.....	11
4 Původ a výskyt.....	14
4.1 Historie a vývoj.....	14
4.2 Interakce s životním prostředím.....	14
4.2.1 Tok látek přes ČOV.....	14
4.2.2 Povrchové vody.....	15
4.2.3 Podzemní vody.....	15
4.2.4 Půda a sedimenty.....	16
5 Toxické účinky reziduí farmaceutik na vodní organismy.....	16
5.1 Akutní a chronická toxicita.....	16
5.2 Toxicita analgetických a protizánětlivých látek ve vodním prostředí.....	16
5.2.1 Diklofenak (DCF).....	17
5.2.2 Naproxen (NPX).....	19
5.2.3 Ketoprofen (KTF).....	20
5.2.4 Kyselina acetylsalicylová (ASA).....	22
5.2.5 Ibuprofen (IBP).....	23
5.2.6 Kyselina klofibrová (CA).....	25
5.2.7 Paracetamol (PCA).....	26
6 Závěr.....	29
7 Literatura.....	30
8 Seznam použitých zkratk.....	41

1 Úvod

Farmaceutické přípravky a přípravky pro osobní hygienu (PPCP) jsou mimořádnou, různorodou skupinou chemických látek používaných ve veterinární medicíně, v zemědělství, v péči o lidské zdraví a v kosmetice. Pomáhají nám zlepšovat kvalitu života, udržovat společnost na civilizační úrovni a zachraňovat životy. V celosvětovém měřítku se ročně vyprodukuje několik tisíc tun těchto produktů a jejich uvolňování do životního prostředí zůstává nevyhnutelným vedlejším produktem modernizovaného životního stylu. Rostoucí potřeby PPCP v důsledku zvyšujícího se počtu obyvatel vedou k vyšším koncentracím v životním prostředí (Ellis 2008).

Výskyt reziduí léčiv v odpadních vodách se liší v jednotlivých zemích, prakticky všude je však tento trend rostoucí. Zvýšené užívání PPCPs a jejich následné nežádoucí účinky mohou mít fatální globální dopad. Vodní ekosystémy bývají nejvíce zasaženou oblastí a nacházející se kontaminanty v nich vzbuzují velké obavy kvůli jejich nepřetržitému prostupování do prostředí a jejich vlastnostem (Halling-Sorensen et al. 1998). Farmaceutika zpravidla nejsou těkavá, tj. nejsou přítomna v atmosféře a nešíří se tak do větších vzdáleností. Jejich pohyb závisí převážně na transportu prostřednictvím vody, kde ústřední roli hrají čistírny odpadních vod, jelikož většinu léčiv obsažených v odpadních vodách zcela nezachytí. Pokud jsou detekovány např. v povrchových vodách, jejich koncentrace se obvykle pohybují v rozmezí ng/l - µg/l. Jakmile se polutanty dostanou do životního prostředí, mohou farmaceuticky aktivní látky a jejich směsi vyvolat účinky na vodní i suchozemské organismy. Zejména vodní organismy jsou vystaveny dlouhodobému nepřetržitému přísunu odpadních vod (Yang et al. 2017). Kontaminanty následně působí na trofický řetězec zahrnující fytoplankton, zooplankton a další bezobratlé a vedou ke změnám funkcí ekosystému (Al Aukidy et al. 2012).

Farmaceutika vykazují kombinaci vlastností, jako je biologická aktivita u různého počtu druhů, odolnost vůči metabolické degradaci, jejich lipofilita umožňuje vstup do buněk, jsou pseudopersistentní, protože rychlost jejich odstraňování je vyrovnávána každodenním přísunem nových molekul do prostředí a mohou v prostředí koexistovat a následně na sebe vzájemně působit. Všechny tyto vlastnosti činí z farmaceutických léčiv látky ohrožující životní prostředí (Halling-Sorensen et al. 1998; Daughton a Ternes 1999).

Chování, distribuce a nežádoucí účinky na necílové organismy se velmi liší mezi různými farmaceutickými třídami a jednotlivými léčivy (Barceló a Petrovic 2007). Část rešerše je zaměřena na konkrétní skupinu léčiv – analgetika. Tato práce shrnuje, jak farmaka a produkty osobní péče nepříznivě ovlivňují necílové organismy, jaké účinky u nich mohou vyvolat a jak potenciálně působí na celý potravní řetězec ve sladkovodních ekosystémech.

2 Cíl práce

V posledních letech je stále větší pozornost věnována látkám, které jsou souhrnně nazývány jako léčiva a prostředky osobní potřeby (z anglického „Pharmaceuticals and Personal Care Products, PPCP). V jednotlivých složkách prostředí totiž zaznamenáváme měřitelné koncentrace nejrůznějších léčiv (antibiotika, antidepresiva, analgetika, hormonální přípravky používané k léčebným účelům apod.), ale i desinfekčních prostředků, repelentů a kosmetických přípravků. Odpovědným za výskyt těchto látek v prostředí je člověk, který v řadě případů zcela zbytečně zvyšuje jejich spotřebu, která se následně odráží v přítomnosti těchto látek v prostředí. Tyto látky se dostávají do odpadních vod. V čistírnách se řada těchto látek neodstraní a kontaminanty pak odcházejí s „čistou vodou“ do prostředí. Přestože se tyto látky ve vodním prostředí relativně snadno degradují (ve srovnání např. s půdou), mohou se kumulovat ve vodních organismech a postupovat potravním řetězcem, přičemž mohou u různých druhů organismů vykazovat toxické účinky. Cílem této práce je shrnout nejnovější poznatky v oblasti vlivu humánních léčiv na vodní organismy.

Hypotéza: sladkovodní organizmy jsou ohroženy širokým spektrem humánních léčiv, která nejsou zachycena čistírnami odpadních vod.

3 Definice PPCPs

Zkratka PPCP (Pharmaceuticals and Personal Care Products) je do češtiny volně překládána jako „*farmaka a produkty osobní péče*“. Pojem poprvé použili a definovali Christian G. Daughton a Thomas A. Ternes v roce 1999 (Daughton a Ternes 1999). Jedná se o lidmi enormně využívanou širokou skupinu látek obsahující humánní i veterinární farmaceutika, hormonální přípravky, léky na předpis, vůně, prací přípravky, přípravky na ochranu proti slunečnímu záření, steroidy, nutraceutika a mnoho dalších.

3.1 Základní klasifikace farmak a produktů osobní péče

3.1.1 Farmaceutika

Humánní léčiva se dle účinku používají k léčbě, zmírnění či prevenci onemocnění, diagnostice nebo určité změně funkce lidského těla (Daughton a Ternes 1999). Farmaceutika obecně jsou určeny ke stimulaci fyziologické reakce jak u lidí, tak i zvířat, bakterií nebo jiných organismů (Kümmerer 2003). Z hlediska ekotoxicity vodního prostředí vykazují největší perzistenci (Gasó-Sokac et al. 2017).

3.1.1.1 Veterinární a humánní antibiotika

Antibiotika (ATB) jsou definována jako přirozeně se vyskytující semisyntetické a syntetické sloučeniny s antimikrobiální aktivitou. V posledních dekádách je jejich nadměrné užívání jednou z příčin znečištění životního prostředí, a to především vodních ekosystémů (Kemper 2008). Celkově tvoří antibiotika přibližně polovinu kontaminace všech PPCPs (Spongberg et al. 2011). Jednou z největších překážek v souvislosti s používáním antimikrobiálních látek je vývoj bakterií rezistentních vůči antibiotikům (Kümmerer 2003). Ve veterinární sféře se antibiotika užívají převážně jako přísada do krmiv jako stimulant růstu hospodářských zvířat (Weerasinghe a Towner 1997). V odpadních vodách, čistírnách odpadních vod a i v dalších složkách životního prostředí byly nalezeny rezistentní a multirezistentní¹ patogenní bakterie (Witte 1998). Současná vyšší koncentrace antibiotik v odpadních vodách bude mít podstatný vliv na bakterie a ostatní organismy ve vodních ekosystémech.

Zavedení antibiotik do klinického použití bylo jedním z největších lékařských průlomů minulého století. Kromě léčby infekčních onemocnění umožnila antibiotika mnoho moderních lékařských postupů, včetně léčby rakoviny a transplantací orgánů (Hutchings et al. 2019). Mezi často užívaná antibiotika řadíme např. chloramfenikol, streptomycin, kolistin, penicilin.

¹ Získaná rezistence k minimálně jednomu antibiotiku ze tří a více antibiotických skupin (Kolář 2019).

3.1.1.2 Analgetika a protizánětlivé léky

Antiflogistika jsou léky působící protizánětlivě, analgetika jsou léky tlumící bolest, při silných bolestech užívají zpravidla opioidní (např. kodein, morfin), hojněji se však užívají analgetika neopioidní. Ve velké míře jsou k dostání bez lékařského předpisu a jejich roční spotřeba se v rozvinutých zemích odhaduje na několik stovek tun (Daughton a Ternes 1999).

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs) mají své terapeutické účinky díky inhibici cyklooxygenázy (COX), což je enzym vytvářející prostaglaniny (PG). PG se účastní zánětlivých a imunitních procesů, užití nesteroidních antiflogistik tlumí jejich nadměrnou činnost. Nejčastějšími vedlejšími účinky je renální a žaludeční toxicita (Vane a Botting 1998). Zejména NSAID léčiva se vyznačují vysokým environmentálním rizikem a dostávají se tak do centra pozornosti studií akutní i chronické toxicity (Shore et al. 2014).

3.1.1.3 Psychofarmaka

Psychofarmaka spadají do skupiny léčiv působící na mozkové funkce a neurotransmitery. Ovlivňují náladu, vnímání, kognitivní chování, emoce, vědomí. Patří mezi ně antipsychotika (např. klozapin, chlorpromazin), antidepresiva (např. venlafaxin, fluoxetin, sertralin), anxiolytika (např. defobin, rivotril), hypnotika (např. zolpidem), kognitiva, nootropní látky (např. geratam), antimanika (např. lithium) a psychostimulancia (Healy b.r.). Jejich působení není omezeno jen na mozek a CNS, jako je tomu u analgetik, která působí jen na nervový systém (Davey et al. 2022). Například antidepresiva mohou ovlivňovat metabolickou kapacitu tkání, dravost u okounů a ohrozit adaptační reakce pstruhů, pokud se kumulují v žábřách či v potravním řetězci (Best et al. 2014). Mimo vodní ekosystémy se akutní toxicita psychofarmak projevuje např. fyziologickými změnami a potravního chování ptáků, kteří se do kontaktu s rezidui dostanou přímou expozicí čistírenským kalům (Bean et al. 2014) či prostřednictvím potravního řetězce (Bean et al. 2018). Jsou zde také pochybnosti o bezpečnosti lidí kvůli přítomnosti psychofarmak v pitné vodě (Kümmerer 2010). Rozdíly v ekotoxicitě byly ve studii Davey et al. (2022) mezi jednotlivými třídami psychofarmak menší než uvnitř třídy. Z toho vyplývá, že by se mělo k jednotlivým psychofarmakům přistupovat individuálně.

3.1.1.4 Antiepileptika

Skupina léčiv je zaměřena na léčení epileptických záchvatů působením na centrální nervový systém. Antiepileptika se v prostředí nachází hojně kvůli jejich složitému odstraňování v čistírnách odpadních vod (Daughton & Ternes 1999). Řada AED je účinná a široce předepisovaná v dalších indikacích, zejména u psychiatrických poruch, profylaxe (soubor opatření poskytující ochranu před určitou nemocí.) migrény a neuropatické bolesti. Na rozdíl od jiných farmaceutických tříd se AED většinou netřídí do kategorií podle daného způsobu účinku, většina AED má totiž více než jeden mechanismus účinku (Meldrum 1996). Protože se každé antiepileptikum liší od ostatních farmakologickými vlastnostmi, spektrem

účinnosti, profilem nežádoucích účinků, interakční kapacitou a mechanismem účinku, nejsou větší možnosti přizpůsobit terapii léky charakteristikám daného pacienta (Perucca 2005).

3.1.1.5 Beta-blokátory

BB jsou léky tlumící činnost sympatického nervového systému. Užívají se na regulaci hypertenze kardiiovaskulárního systému, vysokého krevního tlaku, ischemické srdeční choroby a na poruchy srdečního rytmu (Wiysonge et al. 2017). Fungují na principu blokování účinku adrenalinu na receptory těla a tím zpomalují nervové impulzy do srdce a snižují tak jeho zátěž. V odpadních vodách se vyskytují v rozmezí 25 ng/l až 2800 ng/l (Maszkowska et al. 2014). BB mohou mít škodlivé účinky na vodní organismy, jako jsou ryby, bezobratlí a zelené řasy (Santos et al. 2010). Používají se také ve veterinární medicíně a nelegálně jako doping ve sportovním odvětví (Amendola et al. 2000). Zásadní účinnou látkou je Beta-1 blokáda neboli bisoprolol. Dále sem řadíme např. atenolol, xamoterol, bucindolol, nebivolol (Cruickshank 2007).

3.1.1.6 Steroidy a pohlavní hormony

Steroidy a steroidní hormony jsou farmakologicky velmi významné látky a z hlediska intoxikace životního prostředí intenzivně sledovány a studovány. Příčinou je zejména užívání anabolických steroidů a hormonálních antikoncepcí (Ellis 2008). Pohlavní hormony jsou velmi biologicky aktivní sloučeniny s účinky i při velmi nízkých dávkách. Běžně se předepisují jako perorální antikoncepce, v životním prostředí se nejčastěji vyskytuje pohlavní hormon estrogen (Crane et al. 2006). U ryb se estrogenu podílejí na několika fyziologických funkcích, včetně produkce vitellogeninu, který se nachází u samců. Velká expozice estrogenu je schopna zvýšit vitellogenin natolik, že se samci ryb stanou intersexuálními², což vede k výraznému snížení úspěšnosti oplození a vyššímu výskytu samic (Parrott a Blunt 2005).

3.1.2 Produkty osobní péče

Mimo farmak spadají pod PPCPs i kosmetické přípravky, konzervační látky (např. paraben), dezinfekční prostředky, vůně, detergenty, chlorofeny, insekticidy, přípravky na ochranu proti slunečnímu záření a antiseptika (Ellis 2008).

Parabeny jsou estery kyseliny para-hydroxybenzoové s alkylovou nebo benzylovou skupinou. Používají se především jako konzervační látky v potravinách, kosmetice a léčivých přípravcích, mohou se však používat i v průmyslovém odvětví (laky a lepidla, krmiva pro zvířata, cigarety). Ve farmaceutickém prostředí pomáhají zabránit mikrobiální kontaminaci. Parabeny jsou ideálními konzervačními látkami, jelikož jsou vysoce stabilní a jejich použití je relativně bezpečné (Soni et al. 2005). Dále mají velmi nízkou perzistenci ve vodním prostředí a jsou biologicky snadno odbouratelné, i přesto se však z ČOV dostávají do

² Kromě vysoké plazmatické koncentrace vitellogeninu měli současně samci i samičí gonadální znaky (Jobling et al. 1998).

vodních recipientů v nízkých hodnotách ng/l (Haman et al. 2015). Hlavním zdrojem expozice parabenům u lidí jsou kosmetické přípravky (Guo a Kannan 2013).

Repelenty proti hmyzu se ve vodním prostředí nacházejí ve formě jejich hlavní účinné látky DEET (diethyltoluamid). Naměřené koncentrace v ČOV bývají kolem 0,2 µg/l (Glassmeyer et al. 2005). Jeho hladina se v zimní sezóně výrazně snižuje, ostatně jako u UV filtrů používaných na ochranu proti slunečnímu záření (Yang et al. 2017). Shromážděné informace o DEET ve vodním prostředí naznačují, že riziko pro vodní ekosystém je při sledovaných koncentracích oproti farmakům minimální, avšak údaje o ekologické toxicitě DEET jsou omezeny na malý počet studií akutní toxicity (Costanzo et al. 2007).

Vonné látky neboli pižma, se používají téměř ve všech komerčních parfémových přípravcích, jako jsou toaletní potřeby, kosmetika, detergenty, dále jsou ve většině produktech osobní péče s jemnou vůní. Nacházejí se též v cigaretách a potravinových přísadách. Pižmový xylen je odolný vůči biologickému rozkladu (Rinkus et al. 1999). Jedná se o látky perzistentní, bioakumulativní (v závislosti na jejich lipofilitě) a někdy i vysoce toxické, což jsou vlastnosti zásadní pro studium ekotoxicity (Daughton a Ternes 1999).

UV filtry jsou používány v opalovacích krémech, pleťových vodách a kosmetice určené k ochraně pokožky před UV zářením. Do vodního prostředí se dostávají především prostřednictvím vodních rekreačních aktivit (hlavně v letním období plaváním a koupáním) a z vypouštěných odpadních vod (Yang et al. 2017). Ačkoli může být míra používání opalovacích krémů ve srovnání s mnoha jinými denně užívanými chemickými látkami malá, důsledky pro vodní prostředí mohou být zásadní kvůli možnému přímému vstupu do povrchových vod (Poiger et al. 2004). Existují však obavy z možných účinků UV filtrů na endokrinní systém (Schlumpf et al. 2001).

Typické třídy	Reprezentativní sloučeniny
A Farmaceutické produkty	
A1 Širokospektrá antibiotika	
1a	Levofloxacin
1b	Penicilin
A2 Hormony	
2a	17- β -estradiol (E2)
2b	Estriol (E3)
2c	Estron (E1)
A3 NSAID	
3a	Diklofenak
3b	Ibuprofen
3c	Naproxen
A4 β-blokátory	
4a	Metoprolol
4b	Propranolol
A5 Regulátory krevních lipidů	
5a	Kyselina klofibrová
5b	Gemfibrozil
B Výrobky osobní péče	
B1 Konzervační látky	
6a	Parabeny
B2 Baktericidy/dezinfekční prostředky	
7a	Methyltriclosan
7b	Triclocarban (TCC)
7c	Triclosan (TCS)
B3 Repelenty proti hmyzu	
8a	N, N-diethyl-m-toluamid (DEET)
B4 Vonné látky	
9a	Galaxolidová vonná látka (HHCB)
9b	Toxalidová vůně (AHTN)
B5 Opalovací UV filtry	
10a	2-ethyl-hexyl-4-trimethyloxycinamát (EHMC)
10b	4-methyl-benzyliden-kamfor (4-MBC)
10c	Oktyl-methoxycinamát (OMC)
10d	Oktyltriazon (OC)

Tabulka 1 - Základní klasifikace PPCPs a jejich reprezentativní sloučeniny, upraveno (Yang et al. 2017).

4 Původ a výskyt

4.1 Historie a vývoj

Po tisíce let používalo lidstvo k léčbě, zmírnění onemocnění či prevenci chorob přírodní látky jak z říše živočišné, tak rostlinné. Takové produkty nepředstavovaly téměř žádné environmentální riziko. S vývojem lidstva rostl počet nemocí a základem farmaceutického odvětví bylo profilování dostupných léků, jejichž počet v dnešní době celosvětově přesahuje 200 000. Tento počet je však diskutabilní, jelikož počet léků v širokém slova smyslu (tj. všech látek a preparátů používaných k léčebným a diagnostickým účelům) je obrovský a těžko se vyhodnocuje (Děbska et al. 2004).

Se zdokonalováním vědy v 19. století přišlo i syntetizování organických látek, které se začaly distribuovat ve velkém měřítku a byly postupně zavlečeny do ekosystémů, kde se nikdy předtím nevyskytovaly. Nejsilnější růst vykazují léky na kardiovaskulární obtíže a léky působící na nervovou soustavu (Castensson a Gunnarsson, Apoteket AB 2006).

4.2 Interakce s životním prostředím

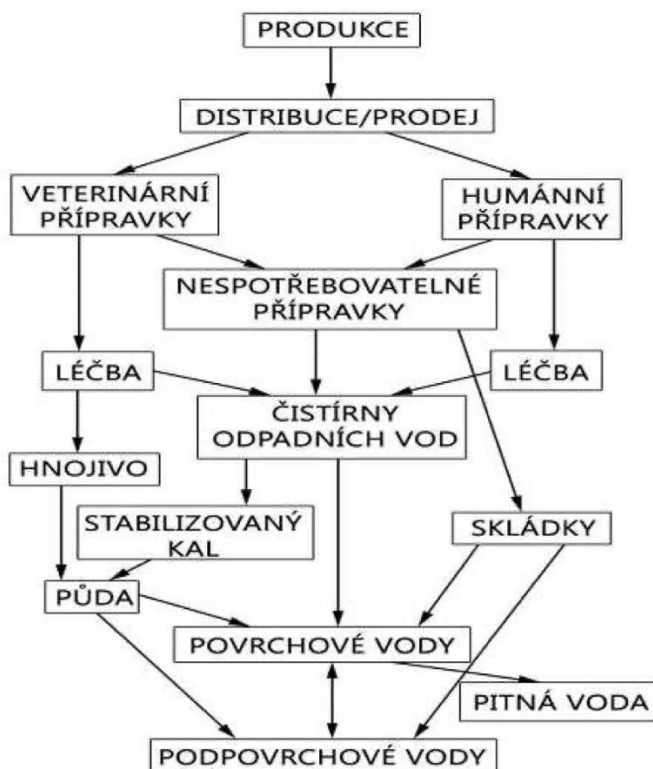
Možnosti cest farmaceutik poté, co se dostanou do vodního prostředí, jsou především tři: 1. jsou zcela mineralizovány, 2. sloučenina se kvůli lipofilite není schopna zcela rozložit a je částečně zadržována v sedimentačním kalu. 3. možností je, že se sloučenina metabolizuje na hydrofilnější látku, než byla předtím, projde ČOV a skončí v recipientu, nejčastěji v povrchových vodách (Gasó-Sokac et al. 2017).

4.2.1 Tok látek přes ČOV

Rezidua farmaceutik se z těla uživatele dostávají jako metabolity v podobě stolice a moči do odpadních vod a následně do ČOV. Ty jsou považovány za hlavní místo akumulace léčiv a následného úniku do životního prostředí. Tyto látky mají různé vlastnosti: může se jednat o látky již rozpuštěné, rozpustné ve vodě či v tucích nebo přímo vázané na pevné částice (Tysklind a Fick, Apoteket AB 2006). V závislosti na těchto vlastnostech existuje několik procesů, jak tyto látky redukovat. Některé mohou být mikroorganismy zcela mineralizovány na CO₂ a H₂O, jiné nemohou být zachyceny ani rozloženy vůbec a dostávají se tak přímo do vodního prostředí. V kalu se také může zachytit pouze část látek a zbytek zůstane v čištěné odpadní vodě v různých koncentracích (Děbska et al. 2004). Stupeň rozkladu se liší. Koncentrace reziduí těchto polutantů se měří při přítoku a následně při odtoku z ČOV. Tyto koncentrace obvykle bývají v rozmezí ng/l až µg/l (Castensson a Gunnarsson, Apoteket AB 2006). Proces čištění odpadních vod může vést k přeměně méně toxických metabolitů léčiv na jejich toxičtější formy a v některých případech je na odtoku z ČOV naměřena vyšší koncentrace než na přítoku (Vieno et al. 2007). Celý tok farmaceutik je znázorněn na Obrázku 1.

Úspěšnost odstranění se může výrazně lišit v závislosti na chemických vlastnostech jednotlivých léčiv, použité technologii, provozních podmínkách, době zdržení, pH, teplotě a

intenzitě osvětlení, stáří aktivovaného kalu, složení mikrobiálního společenstva, způsobu dezinfekce ČOV a také na složení a původu léčiva (Aukidy et al. 2012).



Obrázek 1 - Tok léčiv a jejich metabolitů v prostředí (Halešová et al. 2015).

4.2.2 Povrchové vody

Povrchové vody jsou zpravidla nejvíce zasaženým ekosystémem farmaceutickými rezidui. Je to převážně z důvodu lokace ČOV právě na vodních tocích. Koncentrace xenobiotik³ jsou vyšší u středních toků než u těch dolních, jelikož se během toku látek stačí tyto polutanty naředit (Kotyza et al. 2009). Poté, co se léčiva dostanou do povrchových vod, mohou působit toxicky na všech biologických úrovních (buňka, orgány, organismus, populace a ekosystém). Mimo toxicitu mohou léčiva způsobovat také rezistenci mikroorganismů vůči některým léčivům, nejčastěji antibiotikům, poté u nich dochází k nevratným změnám genomu (Gasó-Sokac et al. 2017). V povrchových vodách, které mají přístup ke slunečnímu záření, dochází nejčastěji k fotolytické degradaci farmaceutik (Fatta-Kassinos et al. 2011).

4.2.3 Podzemní vody

Výskyt reziduí léčiv je v podzemních vodách menší než ve vodách povrchových. Koncentrace reziduí jsou v tomto případě primárně otázkou přítomnosti bodových zdrojů znečištění (Tyskkind a Fick, Apoteket AB 2006). Hlavními způsoby, jak se PPCPs dostávají do podzemních vod, jsou aplikace stabilizovaných čistírenských kalů na půdu a výluhy ze

³ Chemické látky cizorodého původu nacházející se v živém organismu.

skládek. Koncentrace jsou tedy vyšší, ale výskyt je geograficky omezenější. V podzemních vodách byla často detekována antibiotika, protizánětlivé a analgetické látky (ibuprofen, diklofenak a ketoprofen v koncentracích až mg/l) a lipidové regulátory (Sui et al. 2010).

4.2.4 Půda a sedimenty

V půdě jsou největším zdrojem reziduí antibiotika a růstové hormony používané v zemědělství. Avšak primárním zdrojem humánních léčiv v půdě jsou čistírenské kaly aplikované na ní. Další postup těchto látek závisí na jejich odlišných vlastnostech. Mohou se adsorbovat na půdní částice nebo prostupovat půdou do dalších částí terénu, např. do podzemních vod (Kotyza et al. 2009).

5 Toxické účinky reziduí farmaceutik na vodní organismy

5.1 Akutní a chronická toxicita

Nejprve je třeba vymežit rozdíl mezi toxicitou akutní a chronickou. Pokud se příznaky intoxikace na organismu projeví do několika minut či hodin, jedná se o toxicitu akutní a v těchto případech je tak mnohem jednodušší příznaky zaznamenat. U intoxikace necílových druhů ve vodním prostředí je primárním problémem stálá expozice PPCPs, která tyto organismy vystavuje toxickým účinkům po celý jejich životní cyklus. V takovýchto případech je tato chronická toxicita problematičtější na výzkum a dopady pro necílové druhy jsou fatální. Dochází k vícegeneračním účinkům, které mají později dopad na celé společenstvo a populaci. Celý vodní ekosystém je po této stránce ohrožen (Ternes 1999).

Krátkodobé testy zaměřující se na chronickou toxicitu zahrnují pouze jednotlivá životní stádia daného organismu, z tohoto důvodu nemusí být chronické testy dostatečné pro některé farmaceutické látky, které se kontinuálně dostávají do vodního prostředí z čistíren odpadních vod. Většina dosud provedených hodnocení ekotoxicity spousty farmaceutických látek nejsou dostatečná pro pochopení potenciálních chronických účinků na vodní ekosystém (Hutchinson et al. 2000).

5.2 Toxicita analgetických a protizánětlivých látek ve vodním prostředí

Farmaceutika jsou navržena tak, aby byla biologicky aktivní již při nízkých koncentracích, byla dlouhodobě působící a biologicky odbouratelná. Tato fakta spolu s jejich kontinuálním užíváním a uvolňováním do prostředí znamenají přetrvávání těchto látek v daném ekosystému a stávají se tak pseudoperzistentními⁴ (Vulava et al. 2016).

Ve vodních ekosystémech může přítomnost nově se objevujících kontaminantů ovlivnit biotu vyvoláním změny v druhovém složení a početnosti, způsobí pokles konkurence vůči odolnějším druhům a ohrozí senzitivnější druhy (Corcoll et al. 2015). Například opožděné

⁴ Látky, které kontinuálně vstupují do vodního prostředí, se tak v podstatě stávají perzistentními polutanty i pokud jsou jejich poločasy života relativně krátké – jejich zásoba je nepřetržitě doplňována (Zenker et al. 2014).

líhnutí jedinců je častým příznakem expozice kontaminantem, což může zvyšovat riziko predace z důvodu imobility ohroženého jedince (Han et al. 2010). Pro hodnocení potenciálního rizika léčiv na vodní organismy je třeba vzít v potaz i tvorbu metabolitů (vylučováním močí, mikrobiální transformací v ČOV či abiotickou degradací), při níž často vznikají vedlejší produkty závažnější než původní sloučeniny (DellaGreca et al. 2003). Je také třeba si uvědomit, že i když jednotlivé koncentrace jakéhokoliv léčiva mohou být nízké, kombinace těchto léčiv se společným mechanismem účinku mohou být podstatné. Toxicita ve vodním prostředí vzbuzuje zvláštní obavy, protože vodní organismy jsou vystaveny nepřetržitým expozicím během jejich celého životního cyklu (Kümmerer 2010).

Pohyb a chování různých léčiv ve vodě se často velmi liší jak mezi odlišnými farmaceutickými třídami, tak mezi jednotlivými látkami spadajícími do stejné třídy.

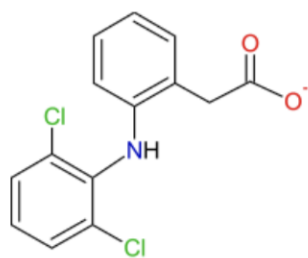
Například antibiotika budou mít zcela jiný vliv na vodní organismy, než antipsychotika či hormonální léky. Chemická struktura látky určuje mechanismus účinku, což znamená, že léčiva patřící do stejné chemické třídy se vážou na stejný biologický cíl (Besse a Garric 2008).

Velkou část reziduí léčiv v životním prostředí tvoří antiflogistika a analgetika. Tato léčiva jsou ve velké míře běžně dostupná bez lékařského předpisu, což je jedním z důvodů, proč jsou mezi farmaceutiky tak rozšířená (Ziylan a Ince 2011). Sloučeniny, které jsou obvykle detekovány v nejvyšších koncentracích v přítoku do ČOV, jsou ibuprofen, naproxen a ketoprofen, a to v koncentracích až několik mg/l (De Boer et al. 2012). Následující kapitola je tedy zaměřena pouze na jednu skupinu léčiv, a to na analgetika (vyjma opioidů a derivátů morfinu) a antiflogistika. Níže je uveden přehled nejběžnějších a komerčně nejdostupnějších analgetik a antiflogistik, jejich výskyt a vliv na vybrané sladkovodní organismy.

5.2.1 Diklofenak (DCF)

Diklofenak je významné nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID), jehož celosvětová spotřeba se odhaduje na 940 tun ročně (hodnota je v souladu s údaji společnosti IMS Health). Účinnost odstranění diklofenaku v ČOV se pohybuje mezi 0 – 80 %, nejčastěji však v rozmezí 21 – 40 %. Diklofenak je za určitých podmínek částečně biologicky rozložitelný, jako neúčinnější se v tomto případě prokázaly anoxické biofilmové reaktory (62 – 66 %). Pro jeho biologické odbourání jsou nevhodnější kyselé provozní podmínky (Urase a Kikuta 2005). Poločas rozpadu DCF je kolem dvou hodin a z těla se vyloučí poměrně rychle. Asi 50–65 % požitá dávka se vyloučí močí a přibližně 50 % se vyloučí ve formě aktivních metabolitů (Zhang et al. 2008).

Nejzávažnějším případem celosvětového znepokojení byla ztráta více než 99 % populace supů na indickém subkontinentu v letech 1992 až 2007 způsobená především akutním selháním ledvin v důsledku velkého využívání diklofenaku ve veterinárním lékařství (Shore et al. 2014). Výskyt reziduí diklofenaku ve vodním prostředí se liší v jednotlivých zemích. Nejvyšší koncentrace byla však naměřena v Německu v Berlíně, a to 1030 ng/l (Heberer 2002).



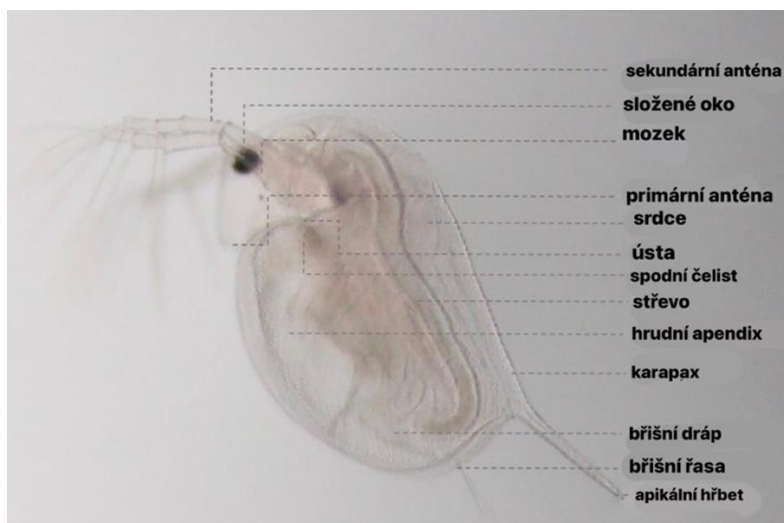
Obrázek 2 - Chemická struktura aniontu diklofenaku (Reyes-García et al. 2021).

Toxické účinky na vodní organismy

Významná změna struktury společenstva byla zaznamenána u fytoplanktonu, který má zásadní význam pro fungování vodního ekosystému. Tady přítomnost diklofenaku ovlivnila zejména diverzitu a početnost sinic a desmidů, a to jak v čase, tak mezi jednotlivými koncentracemi (Chia et al. 2021). U některých druhů řas měla expozice vliv především na inhibici růstu a fotosyntézy, menší velikost buněk, deformaci buněk a snížení biomasy. To nám ukazuje, že jednotlivé taxonomické skupiny fytoplanktonu mohou být senzitivnější či tolerantnější k přítomnosti kontaminantu a reagovat odlišně (Gomaa et al. 2021).

Daphnia magna má výhody při ekotoxikologických experimentech z důvodu krátkého životního cyklu, vysoké citlivosti na jedy, partenogennímu způsobu rozmnožování a snadné kultivaci v laboratoři. Ve výzkumech je *D. magna* jedním z nejčastěji používaných modelových organismů pro hodnocení toxicity různých léčiv. Hraje klíčovou roli v potravním řetězci ve sladkovodních ekosystémech (Tkaczyk et al. 2021).

U těchto korýšů (Obrázek 3) bylo smrtelné riziko diklofenaku v koncentracích mg/l, což neodpovídá předpokládaným koncentracím nacházejících se ve životním prostředí (10–100 ng/l). I tyto koncentrace jsou však environmentálně významné. Například Lawrence et al. (2007) zaznamenali velké riziko v říčních biofilmových společenstvech v Kanadě i při koncentracích nižších než 100 ng/l.



Obrázek 3 - Anatomie *Daphnia magna* se základními fyziologickými prvky, upraveno (Tkaczyk et al. 2021).

Již při koncentracích menších než jsou $\mu\text{g/l}$ až ng/l může DCF způsobovat chronické účinky na rybí populace, ovlivnit růst ve fázi jiker, a snížit či zpozdit líhivost. Opoždění bylo pozorováno při koncentraci $2000 \mu\text{g/l}$. Tyto studie proběhly u ryb medaky japonské, *Oryzias latipes* (Lee et al. 2011) a dánie pruhované, *Brachydanio rerio* (Hallare et al. 2004) a u obou druhů přinesly stejné výsledky.

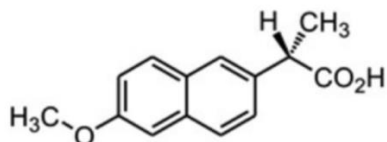
U pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*) DCF narušoval biochemické funkce a poškozoval tkáň (Mehinto et al. 2010). Čtyřtýdenní expozice (při environmentálně relevantních koncentracích) vedla k histopatologickým⁵ změnám v ledvinách a žábřácích a dokázalo se, že může způsobit cytologické změny již při koncentraci $1 \mu\text{g/l}$ (Schwaiger et al. 2004).

5.2.2 Naproxen (NPX)

Naproxen je nesteroidní protizánětlivý lék, který se hojně využívá při mírné až středně silné bolesti, dále při léčbě osteoporózy, revmatoidní artritidy, menstruace a bolestí hlavy. Lék se dále ve zřetelném množství používá ve veterinární medicíně (Ziylan a Ince 2011).

V současnosti se vyskytuje ve všech typech vod, včetně pitné. Koncentrace se pohybují mezi ng/l a $\mu\text{g/l}$ a mají negativní vliv na necílové organismy zejména při smíchání s jinými léčivými (Wojcieszynska a Guzik 2020). Koncentrace jednotlivých nesteroidních protizánětlivých léčiv mohou být bez pozorovatelného účinku (NOEC), ale často dochází ke kombinačnímu účinku, po kterém začne mít směs těchto léčiv toxické účinky (Cleuvers 2004). Vysoká míra bioakumulace v živých organismech může být následkem toho, že naproxen potlačuje aktivitu metabolizujícího enzymu, který ho odbourává (Xu et al. 2019).

U posuzování toxického potenciálu naproxenu je potřeba brát v úvahu i naproxen ve formě sodné soli (naproxen Na) a jeho fotoproducty. Pro naproxen je hlavním eliminačním procesem v životním prostředí fototransformace (Lindholm-Lehto et al. 2016). Průzkum vod Evropské unie ukázal, že koncentrace naproxenu v ČOV a ve vodách povrchových 10 až 500 násobně překračuje hranici, kterou doporučuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (Grenni et al. 2013). Doposud bylo popsáno pouze několik bakteriálních kmenů, které mají schopnost celkového odbourání naproxenu. V porovnání s některými monocyklickými NSAID, jako je například ibuprofen, je rozklad naproxenu nízký a je tedy potřeba hledat další mikroorganismy, které jsou toho schopny (Wojcieszynska a Guzik 2020).



Obrázek 4 - Chemická struktura naproxenu (Przykaza et al. 2023).

⁵ Metoda zahrnující mikroskopické vyšetření tkáň.

Toxické účinky na vodní organismy

Při testech provedených na řasách (*Pseudokirchneriella subcapitata*), chrosticích (*Brachionus calyciflorus*) a korýšicích (*Thamnocephalus platyurus*, *Ceriodaphnia dubia*) se hodnotily akutní a chronické toxické účinky naproxenu a jeho fotoderivátů. Hodnoty akutní toxicity LC50 a EC50 pro všechny sloučeniny se pohybovaly v rozmezí řádů 1-100 mg/l pro všechny testované druhy, což nejsou koncentrace, které by vzbuzovaly obavy o životní prostředí, kde se nacházejí v koncentracích $\mu\text{g/l}$ (Ternes 1999). Pro chrostíky a korýše byly fotoprodukty výrazně akutně toxičtější než výchozí naproxen. Na rozdíl od akutních výsledků se v chronických biologických testech jevil výchozí naproxen pro všechny testované organismy toxičtější než jeho sodná sůl. Obecně se tedy při těchto testech potvrdilo, že již při nízkých koncentracích je chronická toxicita naproxenu větší než ta akutní (Isidori et al. 2005). Zároveň výsledky ukázaly, že vedlejší produkty naproxenu jsou toxičtější než jeho mateřské sloučeniny, což se potvrdilo i u hroznatky velké (*Daphnia magna*) a *Vibrio fischeri* (DellaGreca et al. 2003). Všechny zmíněné organismy jsou běžně používané v ekotoxikologii jako bioindikátory pro hodnocení toxických látek ve sladkých vodách.

Negativní účinky má naproxen i na vodní obratlovce. Bylo prokázáno, že se naproxen může kumulovat v rybí žluči, kde byla jeho koncentrace až 1000x vyšší než ve vzorcích z jezera. Tato studie proběhla u plotice obecné *Rutilus rutilus* a cejna velkého *Abramis brama* (Brozinski et al. 2013). Také může u ryb ovlivnit mRNA a způsobovat renální a gastrointestinální potíže (Ding et al. 2017). U zebříček (*Danio rerio*) se po expozici naproxenu snížila hladina hormonů štítné žlázy a způsobovala její poruchy. Intoxikace měla vliv i na délku a hmotnost zebříček. Při 60denní expozici ve skupinách o koncentraci 10 a 100 $\mu\text{g/l}$ se délka u první skupiny snížila z 18,3 mm na 17,1 mm a u druhé skupiny na 16,2 mm. Hmotnost se u první skupiny snížila z 88,9 mg na 76,4 mg a u druhé na 63,9 mg. Snížila se i míra přežití, a to o 5 % u koncentrace 10 $\mu\text{g/l}$ a o 7,5 % při 100 $\mu\text{g/l}$ (Xu et al. 2019).

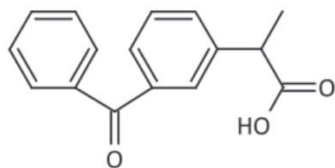
5.2.3 Ketoprofen (KTF)

Ketoprofen je často používané NSAID ze skupiny derivátů kyseliny propionové, nejčastěji používané k léčbě lokální symptomatické bolesti a pohybového ústrojí⁶. Má krátký poločas a při vyšších dávkách se nekumuluje. Je účinný též při léčbě artritidy a má spolehlivý profil tolerance (Kantor 1986). Ketoprofen má vysoký stupeň fotodegradace, vyšší než například diklofenak. Jeho celosvětová spotřeba v humánní i veterinární medicíně je s diklofenakem srovnatelná nebo dokonce vyšší. (Salgado et al. 2013).

Při porovnávání degradace ketoprofenu mají produkty transformace výrazně vyšší toxicitu než samotný ketoprofen (Illés et al. 2014). Nese s sebou zvýšené riziko poškození ledvin u různých organismů. Obecně se předpokládá, že ketoprofen je v ČOV odstraňován na střední úrovni (přibližně 50 – 70 %) (Fatta-Kassinos et al. 2011). Většina studií ukazuje, že se ketoprofen v povrchových vodách nachází v koncentracích ng/l , ačkoliv je několik lokalit,

⁶ Data ze Státního úřadu pro kontrolu léčiv

kde byly v řekách naměřeny koncentrace mg/l. Jednou z těchto lokalit byla i řeka Labe v České republice, kde byla naměřena koncentrace vyšší než 1,0 mg/l (Marsik et al. 2017).



Obrázek 5 - Chemická struktura ketoprofenu (Tuchiu et al. 2022).

Toxické účinky na vodní organismy

Studie provedená na zebříčkách (*Danio rerio*, Obrázek 6) zkoumala jak toxicitu, tak mechanismus působení ketoprofenu v raných stádiích embryonálního vývoje (Zou et al. 2017) a poté i u dospělých zebříček. Obecně jsou raná stádia života ryb při expozici cizorodým látkám citlivější než ta dospělá (Lele a Krone 1996). Embrya zebříček byla vystavena ketoprofenu v koncentracích 1, 10 a 100 mg/ml a v závislosti na nich byly nejčastější změny zakřivení páteře, opožděné líhnutí, edém osrdečníku a žloutkového váčku a mortalita. Při pozorování srdeční frekvence nebyly u koncentrace 1 mg/ml zpozorovány významné změny, u vyšších koncentrací byl pokles podstatný (Scholz et al. 2008). Dospělé zebříčky byly studovány v koncentracích 1, 10 a 100 mg/l. Ketoprofen měl významný vliv na jaterní tkáň, ve které se snížila hladina některých antioxidantů a zvýšila peroxidace lipidů (Rangasamy et al. 2018). V průběhu chronické studie bylo zaznamenáno vyhýbavé chování, rychlejší plavání ihned po expozici ketoprofenu a hyperaktivita. Při postupném zvyšování koncentrací a delší expozici se rychlost plavání naopak snižovala (Lake a Aziz 2013). Léčiva a jiné toxické látky se snadno dostávají do jater vrátnicovou žilou, tudíž jsou cílovou oblastí při studiích toxických účinků léčiv nejen u lidí. Histologické zkoumání jater je tedy důležitým biomarkerem (B. Nunes et al. 2015).



Obrázek 6 - třítýdenní *Danio rerio* (wikicommons).

Další sladkovodní rybou, u níž se zkoumala toxicita ketoprofenu, je kapr obecný (*Cyprinus carpio*). Kapr byl vystaven koncentracím 0,003, 2,1 6,3 a 21 mg/l, kde koncentrace 0,003 mg/l byla vyjádřena jako hodnota LOEC pro subchronický účinek na embryonální vývojové stádium. U žádné z koncentrací nebyl zpozorován vliv na mortalitu skupin, byl však zřejmý vliv na tělesnou hmotnost a celkovou délku těla. Výrazně menší ryby se začaly objevovat ve všech skupinách a všech testovaných koncentracích po 30denní expozici. Na rozdíl od již zmíněných studií v předešlých kapitolách se zde neobjevily žádné fyziologické

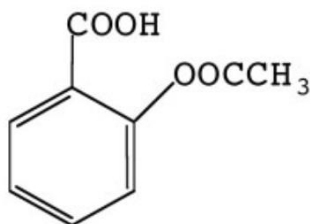
abnormality, ale potvrdilo se, že má ketoprofen vliv na líhnutí v embryonálním stádiu života kapra (Prášková et al. 2013).

Korýši *Daphnia magna* disponují charakteristickým způsobem plavání, jelikož jsou schopni pohybovat se vertikálně i horizontálně. Při mnoha studiích se využívá právě parametrů rychlosti plavání a frekvence skákání. Ve výzkumu byli korýši vystaveni ketoprofenu 24 hodin a 48 hodin, s tím, že byly pozorovány jejich behaviorální a fyziologické znaky. Vždy došlo ke snížení rychlosti plavání, po 24 hodinové expozici vykazovaly znaky behaviorální vyšší citlivost na přítomnost ketoprofenu než ty fyziologické, jako je například srdeční frekvence a aktivita hrudních končetin. V závislosti na koncentraci a čase snižoval ketoprofen srdeční frekvenci. Inhibice byla pozorována i při nejnižších koncentracích, proto by se toto léčivo mělo v životním prostředí považovat za velmi toxickou látku pro korýše (Bownik et al. 2020). Dále je ketoprofen ze skupiny léčiv NSAID nejtoxičtější pro antioxidační ochranu organismu, kde jsou změny pozorovány již při koncentraci 0,24 mg/l (Alkimin et al. 2020).

5.2.4 Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Je známá pod obchodními názvy léčiv Aspirin či Acylpyrin. Používá se jako analgetikum, antiflogistikum a antipyretikum, k sekundární prevenci infarktu myokardu a má též antiagregační účinky (Kowalski 2019). ASA funguje na bázi inhibice biosyntézy skupiny hormonů prostaglandinů (Schrör 2009) a má antioxidační účinky (Dragomir et al. 2004). Tato sloučenina byla nalezena ve vodních nádržích po celém světě a je toxická pro vodní organismy.

Průměrné koncentrace ASA ve většině případech nepřesahovaly 1 µg/l v odtoku z ČOV, 54 µg/l v přítoku do ČOV a 0,14 µg/l v řekách (Ternes 1999). Avšak výsledky ze starší studie poukazují na to, že nemetabolizovaná léčiva by se do vodních útvarů v Německu mohla dostat v řádu několika set tun ročně (Henschel et al. 1997). I stopové koncentrace ASA mohou způsobit toxicitu u organismů, jako jsou korýši, řasy či některé bakterie (Clevers 2004).



Obrázek 7 - Chemická struktura kyseliny acetylsalicylové (Marques et al. 2004).

Toxické účinky na vodní organismy

U korýšů *Daphnia magna* způsobovala ASA oxidační stres vzniklý narušením rovnováhy reaktivních forem kyslíku a antioxidačních systémů v organismu (Vlahogianni et al. 2007). Některé antioxidační enzymy se výrazně snížily již po 48 hodinách expozice. V důsledku oxidačního stresu došlo též k poškození proteinů a chemickým změnám jejich

aminokyselin (Tabassum et al. 2016). ASA zvyšuje poškození DNA (další významný indikátor oxidačního stresu) též po 48 hodinách expozice, a to bez přidání enzymů v buňkách *Daphnia magna* (Gómez-Oliván et al. 2014).

Dále byly zkoumány akutní i chronické účinky ASA též na korýších *Daphnia magna* a na *Daphnia longispina*. ASA narušuje přežívání, rozmnožování a vývin obou druhů. *Daphnia magna* byla v akutních testech (48 hodinová expozice) tolerantnějším druhem, kde se EC50 stanovilo na koncentraci 1293,05 mg/l. U *D. longispina* byla tato koncentrace stanovena na 647,31 mg/l. Ovšem *D. longispina*, jakožto autochtonní druh, se zdál být odolnější při chronické expozici ASA, hlavně díky vlastnostem na úrovni populace (Marques et al. 2004). Tato studie též prokázala, že chronická expozice ASA v koncentraci 1,8 mg/l ovlivňuje u těchto dvou testovaných druhů reprodukci, způsobuje zánik embrya a abnormální novorozence. V jiné studii chronická expozice ASA po dobu 21 dnů způsobila změnu chování *D. magna*, zpoždění dnů do prvního vrhu a zkrácení délky těla, srdeční frekvence byla rychlejší při nízkých koncentracích, pomalejší při vysokých koncentracích. *D. magna* měnila v závislosti na koncentraci trajektorii plavání, při ošetření 5000 µg/l byl pohyb značně omezen (Cuiping et al. 2023).

V jiné studii se zkoumaly účinky léčby ASA na uvolňování několika hormonů, osmoregulaci a reakci na akutní stresor u druhu ryb tilapie (*Oreochromis mossambicus*). Zde se ASA podávala kapslemi v experimentálních dávkách in vivo 10 mg nebo 100 mg ASA/kg tělesné hmotnosti, zatímco kontrolní skupina byla krmena kapslemi bez ASA. Tilapie zde nerozlišovaly mezi kapslemi s ASA a bez, proto pro ně nebyla tato metoda tak stresující jako při nuceném krmení či injekční aplikaci. To mělo za následek nižší hladiny kortizolu, glukózy a laktátu při následné kontrole. Podávání ASA nemělo za následek mortalitu či imobilitu během experimentu a ani nezpůsobilo změny chování nebo chuti k jídlu. Při koncentraci 100 mg/kg tělesné hmotnosti bylo dosaženo maximálního zvýšení plazmatické hladiny po 5,5 hodinách. ASA u obou koncentrací výrazně zvýšila laktatémii⁷ již po 30 minutách expozice. To nám ukazuje na zvýšenou glykolýzu a/nebo neúplnou oxidaci vlivem hypoxémie⁸. V této studii ASA změnila u tilapií uvolňování několika důležitých hormonů (Anholt et al. 2003).

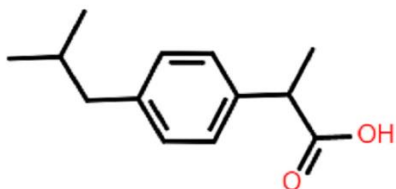
5.2.5 Ibuprofen (IBP)

Ibuprofen je jeden z nejpoužívanějších léků proti bolesti a též spadá do skupiny NSAID. Stejně jako například u naproxenu jsou fotoderiváty ibuprofenu u různých organismů toxicitější než výchozí látka. Hlavním fotoproductem ibuprofenu je aromatický keton (Cory et al. 2011). Odstranění ibuprofenu závisí na době zdržení v ČOV, kde je doba setrvání částečně závislá i na dešti. Dlouhá doba dešťů má za následek významné snížení odstraňování ibuprofenu a zvýšení potenciálu kontaminace. Například během studie ve Švýcarsku vykazovala míra odstranění ibuprofenu znatelné rozdíly v závislosti na období odběru vzorků (Tauxe-Wuersch et al. 2005).

⁷ Nahromadění kyseliny mléčné v krvi.

⁸ Nízký obsah kyslíku v krvi.

V povrchových vodách běžně detekuje v koncentracích v ng/l (Wilkinson et al. 2017). Vlivem fyzikálně – chemických vlastností ibuprofenu se vyznačuje poměrně vysokou mobilitou ve vodním prostředí. Z těla se vylučuje převážně (70–80 % dávky) jako mateřská sloučenina. V ČOV je poměrně dobře eliminován, například oproti diklofenaku či kyseliny klofibrové není zdaleka tak perzistentní, jeho koncentrace se snižuje i během delšího setrvání ve vodním prostředí (Buser et al. 1999).



Obrázek 8 - Chemická struktura ibuprofenu (Esfahani et al. 2023).

Toxické účinky na vodní organismy

Jednou z široce používaných metod odstraňování mikropolutantů z ČOV je ozonizace. Vznik široké škály transformačních produktů během oxidačních procesů probíhajících v ČOV může mít vliv na vodní prostředí, kdy vzniklé transformační produkty mohou vykazovat vyšší toxicitu pro některé organismy, než výchozí látka (Von Gunten 2003). Merkus et al. (2020) se zabývali akutním ekotoxikologickým dopadem produktů ozonizace ibuprofenu na korýše *Daphnia magna* a zelené řasy *Desmodesmus subspicatus* při různých podmínkách pH. Při šetřeních se též měnil poměr ibuprofenu a ozonizace. U zelených řas při pH 3 nedošlo k toxickému účinku, jelikož se inhibice u všech testovaných vzorků pohybovala mezi 1 % a 4 %. Při zvýšeném pH 7 se bez přídavku ozonu inhibice snížila z 20 % na 8 %. U testování *D. magna* se pozorovala nepohyblivost, kdy se během ozonizace IBP při pH 7 snížila ze 40 % na 5 % (pokles však mohl přímo souviset s rozkladem IBP, nikoliv s transformovanými produkty). S následující dávkou ozonu nepohyblivost vzrostla na 75 %. Při pH 3 se tedy tvoří nejméně jeden ekotoxický transformovaný produkt, který je toxický pro dafnidy, ale méně či vůbec toxický pro zelené řasy. V další studii rozkladu ibuprofenu ozonací působily na mikrořasu *Selenastrum capricornium* a bakterii *Photobacterium phosphoreum* transformované produkty ekotoxičtěji právě po rozkladu ibuprofenu jednou dávkou ozonu (Chen et al. 2015).

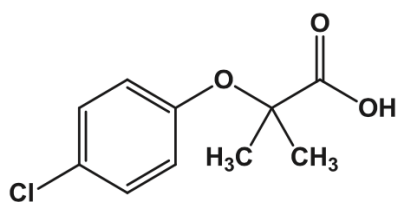
Terčovník kýlnatý (*Planorbis carinatus*) je sladkovodní plž vhodný pro laboratorní kultivaci při studování ekotoxikologie. Nejcitlivějším ukazatelem chronické toxicity byl u dospělých terčovníků růst, respektive snížení hmotnosti. Při expozici 21 dní byl na základě růstu LOEC stanoven na 2,43 mg/l, NOEC na 1,02 mg/l. Co do velikosti byli však terčovníci relativně konzistentní. V testech akutní toxicity se pozorovala mortalita, kde se po 72 hodinách při koncentraci 0,1 mg/l úmrtnost zvýšila o 20 %, při koncentraci 10 mg/l došlo ke zvýšení na 40 % a při nejvyšší expozici 100 mg/l nepřežil žádný jedinec. Při expozici též 21 dní byl na základě přežití LOEC stanoven na 45,36 mg/l, NOEC na 5,36 mg/l. Koncentrace jsou uváděny jako volná báze IBP (Pounds et al. 2008).

Pro nezmara obecného (*Hydra vulgaris*) ibuprofen nepředstavuje smrtelné riziko. Nezmaři byli vystavováni koncentracím 10 µg/l, 100 µg/l, 1 mg/l a 10 mg/l. Při akutních testech nebyla po zaznamenána žádná úmrtnost, ale u všech měřených koncentrací došlo k částečnému zkrácení polypu, mírnému stažení těla a pomalejším reakcím. Akutní test probíhal po dobu 7 dní. U chronických testů toxicity se sledovala doba regenerace polypu, kdy byl polyp vystaven koncentraci 10 µg/l po dobu 17 dní. Již po 72 hodinách došlo k úplné regeneraci. Dalším významným ukazatelem chronické toxicity bylo krmení. U ibuprofenu byla po 7 dnech v nižších testovaných koncentracích (10 µg/l) významně zvýšená potravní aktivita ve srovnání s kontrolní skupinou. Typicky se krmení snižuje se zvyšující se koncentrací léčiva (Pascoe et al. 2003).

Ibuprofen je podezřelý z ovlivňování pohlavních steroidních hormonů. U medaky japonské (*Oryzias latipes*) expozice ibuprofenu zvýšila produkci estradiolu a tím snížila produkci testosteronu v závislosti na dávce. Tyto změny následně vedou k negativním změnám v reprodukci (Han et al. 2010). Ibuprofen ovlivňuje dráhu cyklooxygenázy (COX) jakožto inhibitor, tím zmírňuje rozvoj zánětu a snižuje syntézu některých eikosanoidů, což může následně vést k inhibici produkce estrogenů (Heckmann et al. 2007). Účinek ibuprofenu na aktivitu COX není u všech organismů stejný. U samic medaky vedla expozice ibuprofenu ke snížení aktivity COX (Flippin et al. 2007), naopak u experimentu s *D. magna* se projevila zvýšená syntéza enzymu COX (Heckmann et al. 2007). U medak se tyto změny projevily při koncentraci 100 µg/l šestitýdenní expozice menším počtem tření a zvýšením počtu jiker na snůšku (Flippin et al. 2007). Účinky chronické expozice medaky související s reprodukcí lze tedy částečně vysvětlit jejím vlivem na homeostázu estrogenů (Han et al. 2010).

5.2.6 Kyselina klofibrová (CA)

Kyselina klofibrová (CA) je farmaceuticky aktivní metabolit lipidových regulátorů, považovaný za environmentálně perzistentní (poločas rozpadu 21 let, doba rezistence ve vodě 1 – 2 roky) a odolnou látku (Laureys et al. 2000; Salgado et al. 2012) a snižuje hladinu cholesterolu a triglycerinu (Henschel et al. 1997). Právě kvůli zasahování do hladiny cholesterolu je CA považována za potenciální endokrinní disruptor – hormonálně aktivní látku (Ptluger et al. 2001). Její užívání je značně omezeno, přesto se nachází v některých léčivých přípravcích. Vzhledem k vysoké perzistenci se dodnes často používá k hodnocení ekotoxicity (Santos et al. 2010). Za velmi omezených podmínek může být biologicky odbouratelný, kde se během biologického čištění používají především heterotrofní bakterie (Salgado, Marques et al. 2012). Je jedním z nejrozšířenějších a nejčastěji uváděných metabolitů léčiv nalezených ve většině vodních ekosystémů (Hernando et al. 2007). Tyto léky se obvykle užívají v relativně vysokých terapeutických dávkách a po delší dobu, což vede k velkému množství vylučovaných metabolitů (Dordio et al. 2009). V ČOV bývá detekován v rozmezí ng/l až µg/l (Salgado et al. 2010).



Obrázek 9 - Chemická struktura kyseliny klofibrové (Ferrari et al. 2003).

Toxické účinky na vodní organismy

Orobinec (*Typha spp.*) je makrofytní rostlina využívaná k čištění kontaminovaných vod organickými sloučeninami a zároveň má dobrou toleranci vůči některým xenobiotikům. Díky této vlastnosti je často používán k fytořemesiačním metodám úpravy vod kontaminovaných organickými polutanty (Williams 2002). V rozmezí koncentrací 0,5 mg/l až 2 mg/l, ve kterých byla *Typha* testována, nevykazovala žádné vizuální znaky toxicity (např. chlorózu). I při takto vysokých koncentracích se rostlina vypořádala s vyvolaným oxidačním stresem v listech a kořenech a nadále byla schopna CA částečně odstraňovat. Při expozici environmentální koncentrace 20 µg/l *Typha* odstranila 80 % přítomné CA během 21 dní (Dordio et al. 2009).

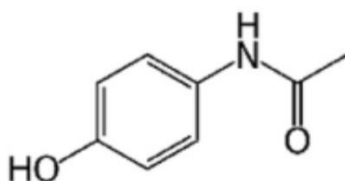
Studie akutní toxicity při environmentálně relevantních koncentracích (0,1–1000 mg/l) neprokázala u řas *Dunaliella tertiolecta*, garnáta obecného (*Palaemonetes pugio*) a ryb *Fundulus heteroclitus* významné fyziologické změny. Studie byla prováděna v brakických vodách. U garnáta a *F. heteroclitus* nedošlo během 96 hodin ani ke změnám hladin bílkovin či cholesterolu. CA nezměnila hustotu buněk ani rychlost růstu řas *D. tertiolecta* (Emblidge a DeLorenzo 2006), což je v souladu s výsledky u jiných druhů řas, kde byly pro CA stanoveny hodnoty EC50 pro rychlost růstu přibližně 80 mg/l (Henschel et al. 1997; Ferrari et al. 2003).

Výzkum toxických účinků CA byl studován u kapra obecného (*Cyprinus carpio*) ve vodních nádržích v Indii. Studie probíhala po dobu 96 hodin v koncentracích 1, 10 a 100 µg/l a zabývala se hematologickými, biochemickými, iontoregulačními a enzymologickými změnami. U všech koncentrací došlo k výrazným změnám hladin bílých i červených krvinek, plazmatické glukózy a bílkovin (Saravanan et al. 2011). Zvýšená hladina plazmatických bílkovin naznačuje proces přizpůsobování se ryb na toxické prostředí a může způsobit poruchu osmoregulace (Al-Asgah et al. 2015). Zvýšený obsah hemoglobinu (Hb) může být důsledkem větším množstvím kyslíku ve tkáních, zvýšený hematokrit (Hct) nám ukazuje na zhoršenou respirační kapacitu v důsledku poškození žaber, přes které se CA dostává do těla ryb. Naopak ke snížení došlo např. u plazmatického sodíku a draslíku (Saravanan et al. 2011).

5.2.7 Paracetamol (PCA)

Paracetamol (nebo také acetaminofen) je jedním z nejpoužívanějších léčiv na světě. Jedná se o velmi dobře snášené analgetikum a antipyretikum s nízkým počtem nežádoucích účinků, je biologicky aktivní a značně perzistentní. Paracetamol však může být při nadměrném dávkování hepatotoxický (Medjdoub et al. 2020). Více než 90 % paracetamolu se

metabolizuje v játrech a za normálních podmínek je méně než 10 % paracetamolu metabolizováno enzymy (He et al. 2009). Ve vodním prostředí se snadno kumuluje díky své hydrofilite a relativně vysoké rozpustnosti (Muir et al. 1997). V ČOV koncentrace paracetamolu kolísá. Měří se obvykle v ng/l, ale byly pozorovány i koncentrace desítek µg/l až stovek µg/l (Togola a Budzinski 2008; Gracia-Lor et al. 2011). Stejně jako ibuprofen je paracetamol inhibitorem cyklooxygenázy. Paracetamol i v koncentracích pod několik ng/l může narušit životně důležité systémy u vodních organismů, například endokrinní systém (Kidd et al. 2007). Nejčastěji uváděné toxické mechanismy paracetamolu jsou důsledkem oxidačního stresu (Nunes et al. 2014). Ze znečištěných vod jde úspěšně odstranit ozonizací, fotolýzou a heterogenní fotokatalýzou (Trousil et al. 2018).



Obrázek 10 - Chemická struktura paracetamolu (Ejsmont a Goscianska 2023).

Toxické účinky na vodní organismy

Z velké části je možné odstranění paracetamolu ze znečištěných vod pomocí biologického čištění. Osvědčily se zelené mikrořasy *Chlorella sorokiniana*, které jsou vůči paracetamolu odolné a jejich růst byl během expozice dokonce stimulován. Při koncentraci paracetamolu 25 mg/l byla účinnost odstranění 41 % a při 250 mg/l byla účinnost až 69 %. Léčivo řasy dokázaly nejen částečně odstranit, ale také ho dokázaly využít jako zdroj organického uhlíku (Escapa et al. 2017).

Několik studií bylo provedeno i s úhořem říčním (*Anguilla anguilla*). Populace této ryby v posledních dvou dekadách silně klesá důsledkem změny biotopu narušeného antropogenními kontaminanty. Paracetamol a jiné znečišťující látky podmiňují jeho reprodukci (Robinet a Feunteun 2002). Oxidační reakce byla zjištěna i u tohoto druhu, kde se ukázalo, že paracetamol může způsobovat také neurotoxicitu a respirační potíže (v důsledku intoxikace žaber). Žábry ryb se totiž vyznačovaly nižší aktivitou enzymu GST, což je hlavní skupina enzymů detoxikujících xenobiotika (Blanchette et al. 2007). Ve srovnání s játry tedy reagují až při vyšších koncentracích kontaminace 125 a 3125 µg/l (Kavitha et al. 2011). Není to však pravidlem – například při experimentu s tlamounem mosambickým (*Oreochromis mossambicus*) výsledky ukázaly vznik většího oxidačního poškození v jaterní tkáni (Kavitha et al. 2011; Shivashri et al. 2013). Tento případ dvou odlišných reakcí v játrech a žábřích úhoře říčního na paracetamol nám ukazuje, že jeho toxicita je tkáňově specifická. Vzhledem k tomu, že k ní došlo pouze v žaberní tkáni, která je vysoce vystavená kontaminujícím látkám ve vodě, ale nikoli v játrech, vyplývá nám z toho, že v žábřích mohl být vytvořen první stupeň antioxidační obrany bránící absorpci znečišťujících látek. Již zmíněná neurotoxita byla zjištěna u nejvyšší testované koncentrace (3125 µg/l) paracetamolu, což je ukázka toho, že i nízká hladina oxidačního stresu může narušit neurotransmisi (Nunes et al. 2015).

Korbikula asijská (*Corbicula fluminea*) je sladkovodní mlž pocházející z jihovýchodní Asie, který se v posledních desetiletích rozšířil po celém světě, zejména po Evropě. *C. fluminea* má vysoké adaptační schopnosti vůči změnám prostředí. Akumuluje různé znečišťující látky, například kovy či rezidua xenobiotik. Vzhledem k těmto bioakumulačním schopnostem je tato škeble považována za druh vhodný pro biomonitoring sladkovodních ekosystémů (Araujo et al. 1993). Byl zaznamenán významný pokles enzymu GST po krátkodobé i dlouhodobé expozici paracetamolu, stejně jako u žaber úhoře říčního (Brandão et al. 2014). Toxické účinky paracetamolu jsou závislé na dávce, tj. nižší dávky nemají vliv na aktivitu GST, ale při vyšších dávkách bylo u několika studií pozorováno významné snížení enzymatické aktivity, a to jak u obratlovců, tak bezobratlých (Manimaran et al. 2010). Dalším cílem experimentu na *C. fluminea* bylo pozorování změny enzymu CAT. Zvýšená aktivita enzymu CAT může být důsledkem vyšších hladin peroxidu vodíku, který vzniká oxidací. Degradace peroxidu vodíku je tedy známkou oxidačního stresu. Expozice paracetamolu (krátkodobá i dlouhodobá) nezpůsobila žádnou významnou změnu v aktivitě CAT (Brandão et al. 2014).

6 Závěr

- Cílem práce bylo shrnout a popsat vlivy humánních léčiv na sladkovodní organismy. Humánní léčiva byla v první části práce rozdělena na základní klasifikace, byly popsány jejich účinky a využití ve farmaceutickém průmyslu. Bylo popsáno, jak rezidua těchto léčiv stávají mikropolutanty a dostávají se do životního prostředí. Pozornost byla zaměřena na tok látek přes čistírny odpadních vod a na následnou kontaminaci recipientu – převážně povrchových vod. Z důvodu biologického působení a perzistentnosti ve vodě představují farmaceutické kontaminanty velké riziko pro organismy žijící ve vodách. Uvedlo se, že ve vodním prostředí jsou tyto látky běžně detekovány po celém světě v průměrných koncentracích ng/l – µg/l. V některých studiích v Německu dosahovaly koncentrace až 1000 ng/l.
- Druhá část práce je zaměřena na ekotoxicitu analgetik a protizánětlivých léčiv. V práci byly u jednotlivých analgetických a protizánětlivých léčiv uvedeny vlivy na nejčastěji používané modelové organismy pro hodnocení toxicity, jako jsou korýši, plži, měkkýši a ryby. Z práce vyplývá, že reakce organismů na polutantů jsou velice různorodé. Účinek se liší jak u jednotlivých látek a organismů, tak i každý orgán reaguje na kontaminaci jinak. Z těchto důvodů je velmi obtížné účinky zobecnit. U uvedených druhů byl nejčastěji pozorován oxidační stres, poškození jater, respirační potíže, kognitivní změny, potíže v reprodukci a opožděná líhnivost.
- Pro eliminaci kontaminace je důležité pečlivé monitorování polutantů v přírodním prostředí, snížení reziduí prostřednictvím kontroly zdrojů, omezení nadužívání farmaceutik a produktů osobní péče a dodržování rámcových směrnic.
- Na závěr je nutno říci, že kontaminace vodního prostředí farmaceutiky je závažný problém, kterému je potřeba věnovat zvýšené pozornosti. Jedním ze závažných rizik je chronická toxicita, která může u organismů vystavených polutantům po celý svůj životní cyklus způsobit fatální následky pro všechna jejich společenstva, což může vést z dlouhodobého hlediska k ohrožení celého vodního ekosystému.

7 Literatura

- Al-Asghar, Nasser A., Abdel Wahab A. Abdel-Warith, El Sayed M. Younis, a Hassan Y. Allam. 2015. „Haematological and biochemical parameters and tissue accumulations of cadmium in *Oreochromis niloticus* exposed to various concentrations of cadmium chloride". *Saudi Journal of Biological Sciences* **22**: 543–50.
- Alkimi, G. D., A. M.V.M. Soares, C. Barata, a B. Nunes. 2020. „Evaluation of ketoprofen toxicity in two freshwater species: Effects on biochemical, physiological and population endpoints". *Environmental Pollution* **265**.
- Amendola, Luca, Francesco Molaioni, a Francesco Botrè. 2000. 23 *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* *Detection of beta-blockers in human urine by GC-MS-MS-EI: perspectives for the antidoping control*. www.elsevier.com/locate/jpba.
- van Anholt, Rogier D et al. 2003. „Effects of acetylsalicylic acid treatment on thyroid hormones, prolactins, and the stress response of tilapia (*Oreochromis mossambicus*)". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **285**: 1098–1106. www.ajpregu.org.
- Araujo, R, D Moreno, a M A Ramos. *The Asiatic clam Corbicula fluminea (Müller, 1774) (Bivalvia: Corbiculidae) in Europe*.
- Al Aukidy, M. et al. 2012. „Monitoring release of pharmaceutical compounds: Occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy". *Science of the Total Environment* **438**: 15–25.
- Bean, Thomas G. et al. 2018. „Pharmaceuticals in water, fish and osprey nestlings in Delaware River and Bay". *Environmental Pollution* **232**: 533–45.
- Bean, Tom G. et al. 2014. „Behavioural and physiological responses of birds to environmentally relevant concentrations of an antidepressant". *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **369**(1656).
- Besse, Jean Philippe, a Jeanne Garric. 2008. „Human pharmaceuticals in surface waters. Implementation of a prioritization methodology and application to the French situation". *Toxicology Letters* **176**: 104–23.
- Best, Carol, Nataliya Melnyk-Lamont, Manuel Gesto, a Mathilakath M. Vijayan. 2014. „Environmental levels of the antidepressant venlafaxine impact the metabolic capacity of rainbow trout". *Aquatic Toxicology* **155**: 190–98.
- Blanchette, Brian, Xia Feng, a Bal Ram Singh. 2007. „Marine glutathione S-transferases". *Marine Biotechnology* **9**(5): 513–42.
- De Boer, Jacob et al. 2012. *The Handbook of Environmental Chemistry*. DOI: 10.1007/978-3-642-25722-3

- Bownik, Adam, Magdalena Jasieczek, a Ewelina Kosztowny. 2020. „Ketoprofen affects swimming behavior and impairs physiological endpoints of *Daphnia magna*". *Science of the Total Environment* 725.
- Brandão, Fátima Pinto, Joana Luísa Pereira, Fernando Gonçalves, a Bruno Nunes. 2014. „The impact of paracetamol on selected biomarkers of the mollusc species *Corbicula fluminea*". *Environmental Toxicology* **29**: 74–83.
- Brozinski, Jenny Maria et al. 2013. „The anti-inflammatory drugs diclofenac, naproxen and ibuprofen are found in the bile of wild fish caught downstream of a wastewater treatment plant". *Environmental Science and Technology* **47**: 342–48.
- Buser, Hans Rudolf, Thomas Poiger, a Markus D. Muller. 1999. „Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater". *Environmental Science and Technology* **33**: 2529–35.
- Cleuvers, Michael. 2004. „Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid". *Ecotoxicology and Environmental Safety* **59**: 309–15.
- Corcoll, Natàlia et al. 2015. „Effects of flow intermittency and pharmaceutical exposure on the structure and metabolism of stream biofilms". *Science of the Total Environment* 503–504: 159–70.
- Cory, Wendy, Andrea Desantis, a Candice Ulmer. 2011. *Photodegradation of Naproxen and Ibuprofen and the Formation of Ecotoxic Photoproducts in Natural Water Systems*. Available from www.nwri-usa.org (accessed March 2023)
- Costanzo, S. D. et al. 2007. „Is there a risk associated with the insect repellent DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) commonly found in aquatic environments?" *Science of the Total Environment* **384**: 214–20.
- Crane, Mark, Chris Watts, a Tatiana Boucard. 2006. „Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals". *Science of the Total Environment* **367**: 23–41.
- Cruickshank, J. M. 2007. „Are we misunderstanding beta-blockers". *International Journal of Cardiology* **120**: 10–27.
- Cuiping, He et al. 2023. „Assessment of ecotoxicity effects of aspirin on non-target organism (*Daphnia magna*) via analysis of the responses of oxidative stress, DNA methylation-related genes expressions and life traits changes". *Ecotoxicology*.
- Daughton1, Christian G, a Thomas A Ternes2. *Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?*

- Davey, Charlie J.E. et al. 2022. „Occurrence, hazard, and risk of psychopharmaceuticals and illicit drugs in European surface waters". *Water Research* 222.
- Dębska, Jolanta, Agata Kot-Wasik, a Jacek Namieśnik. 2004. „Fate and Analysis of Pharmaceutical Residues in the Aquatic Environment". *Critical Reviews in Analytical Chemistry* **34**(1): 51–67. DOI: 10.1080/10408340490273753.
- DellaGreca, M. et al. 2003. „Phototransformation and ecotoxicity of the drug Naproxen-Na". *Environmental Chemistry Letters* **1**: 237–41.
- Ding, Tengda et al. 2017. „Biodegradation of naproxen by freshwater algae *Cymbella* sp. and *Scenedesmus quadricauda* and the comparative toxicity". *Bioresource Technology* **238**: 164–73.
- Dordio, Ana V. et al. 2009. „Toxicity and removal efficiency of pharmaceutical metabolite clofibric acid by *Typha* spp. - Potential use for phytoremediation?" *Bioresource Technology* **100**: 1156–61.
- Dragomir, Elena et al. 2004. „Aspirin rectifies calcium homeostasis, decreases reactive oxygen species, and increases NO production in high glucose-exposed human endothelial cells". *Journal of Diabetes and its Complications* **18**: 289–99.
- Ejsmont, Aleksander, a Joanna Goscianska. 2023. „Morphology controlled nitrogen-doped mesoporous carbon vehicles for sustained release of paracetamol". *Microporous and Mesoporous Materials* 350.
- Ellis, Bryan. 2008. *Assessing sources and impacts of priority PPCP compounds in urban receiving waters*.
- Emblidge, J. P., a M. E. DeLorenzo. 2006. „Preliminary risk assessment of the lipid-regulating pharmaceutical clofibric acid, for three estuarine species". *Environmental Research* **100**: 216–26.
- Escapa, C. et al. 2017. „Paracetamol and salicylic acid removal from contaminated water by microalgae". *Journal of Environmental Management* **203**: 799–806.
- Esfahani, Sahar et al. 2023. „Assessing the drug delivery of ibuprofen by the assistance of metal-doped graphenes: Insights from density functional theory". *Diamond and Related Materials* **135**: 109893.
- Fatta-Kassinos, Despo, Sureyya Meric, a Anastasia Nikolaou. 2011. „Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: Current state of knowledge and future research". *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **399**: 251–75.
- Ferrari, Benoît Benoît et al. 2003. 55 *Ecotoxicology and Environmental Safety Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac*.

- Flippin, Jennifer L., Duane Huggett, a Christy M. Foran. 2007. „Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*”. *Aquatic Toxicology* **81**: 73–78.
- Gaso-Sokac, Dajana, Mirna Habuda-Stanic, Valentina Busic, a Dora Zobundzija. 2017. „Occurrence of pharmaceuticals in surface water”. *Croatian Journal of Food Science and Technology* **9**: 204–10.
- Glassmeyer, Susan T. et al. 2005. „Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: Potential for use as indicators of human fecal contamination”. *Environmental Science and Technology* **39**: 5157–69.
- Gomaa, Mohamed, Ayat Zien-Elabdeen, Awatief F Hifney, a Mahmoud S Adam. „Environmental risk analysis of pharmaceuticals on freshwater phytoplankton assemblage: effects on alpha, beta, and taxonomic diversity”. DOI: 10.1007/s11356-020-11542-0.
- Gómez-Oliván, Leobardo Manuel et al. 2014. „DNA damage and oxidative stress induced by acetylsalicylic acid in *Daphnia magna*”. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology* **164**: 21–26.
- Gracia-Lor, Emma, Juan V. Sancho, a Félix Hernández. 2011. „Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry”. *Journal of Chromatography A* **1218**: 2264–75.
- Grenni, Paola et al. 2013. „Degradation of Gemfibrozil and Naproxen in a river water ecosystem”. *Microchemical Journal* **107**: 158–64.
- Von Gunten, Urs. 2003. 37 *Water Research Ozonation of drinking water: Part II. Disinfection and by-product formation in presence of bromide, iodide or chlorine*.
- Guo, Ying, a Kurunthachalam Kannan. 2013. „A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure”. *Environmental Science and Technology* **47**: 14442–49.
- Halešová, Taťána et al. 2015. *zápis z konference analytika odpadů iv 2015 součást výstupu d6d1 projektu life2water part of deliverable d6d1 of life2water project*.
- Hallare, A. V., H. R. Köhler, a R. Triebkorn. 2004. „Developmental toxicity and stress protein responses in zebrafish embryos after exposure to diclofenac and its solvent, DMSO”. *Chemosphere* **56**: 659–66.
- Haman, Camille, Xavier Dauchy, Christophe Rosin, a Jean François Munoz. 2015. „Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: A review”. *Water Research* **68**: 1–11.

- Han, Sunyoung et al. 2010. „Endocrine disruption and consequences of chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*". *Aquatic Toxicology* **98**: 256–64.
- He, Nongyue et al. 2009. „Determination of paracetamol with porous electrochemical sensor". *Journal of Biomedical Nanotechnology* **5**: 607–10.
- Healy, David. *Psychiatric Drugs Explained E-Book*.
- Heberer, Thomas. 2002. 131 Toxicology Letters *Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data*.
- Heckmann, Lars Henrik et al. 2007. „Chronic toxicity of ibuprofen to *Daphnia magna*: Effects on life history traits and population dynamics". *Toxicology Letters* **172**: 137–45.
- Henschel, K.-P, A Wenzel, M Diedrich, a A Fliedner. 1997. 25 REGULATORY TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY *Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals*.
- Hernando, M. D., A. Agüera, a A. R. Fernández-Alba. 2007. „LC-MS analysis and environmental risk of lipid regulators". In *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 1269–85.
- Hutchings, Matt, Andrew Truman, a Barrie Wilkinson. 2019. „Antibiotics: past, present and future". *Current Opinion in Microbiology* **51**: 72–80.
- Hutchinson, Thomas H et al. 2000. 108 Health Perspectives *Brogan & Partners Ecological Risk Assessment of Endocrine*. DOI: 10.2307/3434950
- Chen, Lang et al. 2015. „Aquatic risk assessment of a novel strobilurin fungicide: A microcosm study compared with the species sensitivity distribution approach". *Ecotoxicology and Environmental Safety* **120**: 418–27.
- Chia, Mathias Ahii et al. 2021. „Susceptibility of phytoplankton to the increasing presence of active pharmaceutical ingredients (APIs) in the aquatic environment: A review". *Aquatic Toxicology* 234.
- Illés, Erzsébet et al. 2014. „Ketoprofen removal by O₃ and O₃/UV processes: Kinetics, transformation products and ecotoxicity". *Science of the Total Environment* **472**: 178–84.
- Isidori, Marina et al. 2005. „Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products". *Science of the Total Environment* **348**: 93–101.
- Kantor, Thomas G. 1986. „Ketoprofen: A Review of Its Pharmacologic and Clinical Properties". *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* **6**: 93–102.
- Kavitha, P. et al. 2011. „Hepatoprotective activity of *Tribulus terrestris* extract against acetaminophen-induced toxicity in a freshwater fish (*Oreochromis mossambicus*)". *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal* **47**: 698–706.

- Kemper, Nicole. 2008. „Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment". *Ecological Indicators* 8(1): 1–13.
- Kidd, Karen A et al. *Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen*. Available from www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0609568104 (accessed March 2023)
- Kmmerer, Klaus. 2010. „Pharmaceuticals in the environment". *Annual Review of Environment and Resources* 35: 57–75.
- Kolář, Milan. 2019. 21 / Interní Med *Nebezpečné multirezistentní bakterie „superbugs" v současné medicíně*. Available from [www.internimedicina.cz/PŘEHLEDOVÉČLÁNKY/Nebezpečnémultirezistentníbakterie"superbugs"vsoučasnémedicině](http://www.internimedicina.cz/PŘEHLEDOVÉČLÁNKY/Nebezpečnémultirezistentníbakterie) (accessed February 2023)
- Kotyza, Jan, Petr Soudek, Zdeněk Kafka, a Tomáš Vaněk. 2009. „chemické listy léčiva jako polutanty" 103: 540 – 547
- Kowalski, Konrad. 2019. „Insight into the Biological Activity of Organometallic Acetylsalicylic Acid (Aspirin) Derivatives". *ChemPlusChem* 84: 403–15.
- Kümmerer, K. 2003. „Significance of antibiotics in the environment". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52: 5–7.
- Lake, Keenjhar, a Pakistan F Aziz. 2013. 2 Int. Res. J. Environment Sci. International Science Congress Association *Effect of Fluoride Exposure on Key Enzymes Activity of Protein-Carbohydrate Metabolism in Gills of Fresh Water Fish Tilapia mossambica*. Available from www.isca.in. (accessed March 2023)
- Laureys, S et al. 2000. 355 THE LANCET • *Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state* 355: 1789 – 1790
- Lawrence, John R et al. 2007. 26 Environmental Toxicology and Chemistry *Environmental Chemistry STRUCTURAL AND FUNCTIONAL RESPONSES OF RIVER BIOFILM COMMUNITIES TO THE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DICLOFENAC* 26: 573 – 582
- Lee, Jinyoung et al. 2011. „Chronic exposure to diclofenac on two freshwater cladocerans and Japanese medaka". *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74: 1216–25.
- Lele, Z, a P H Krone. 1996. 14 THE ZEBRAFISH AS A MODEL SYSTEM IN DEVELOPMENTAL, TOXICOLOGICAL AND TRANSGENIC RESEARCH 14: 57 – 72
- Lindholm-Lehto, Petra C., Heidi S.J. Ahkola, Juha S. Knuutinen, a Sirpa H. Herve. 2016. „Widespread occurrence and seasonal variation of pharmaceuticals in surface waters and municipal wastewater treatment plants in central Finland". *Environmental Science and Pollution Research* 23: 7985–97.

- Manimaran, Ayyasamy, Souvendra Nath Sarkar, a Palanisamy Sankar. 2010. „Influence of repeated preexposure to arsenic on acetaminophen-induced oxidative stress in liver of male rats". *Food and Chemical Toxicology* **48**: 605–10.
- Marques, Catarina R., Nelson Abrantes, a Fernando Gonçalves. 2004a. „Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans: I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid". *Environmental Toxicology* **19**: 518–26.
- Marques, Catarina R., Nelson Abrantes, a Fernando Gonçalves. 2004b. „Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans: I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid". *Environmental Toxicology* **19**: 518–26.
- Marsik, Petr et al. 2017. „Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the watercourses of Elbe basin in Czech Republic". *Chemosphere* **171**: 97–105.
- Maszkowska, Joanna et al. 2014. „Beta-blockers in the environment: Part II. Ecotoxicity study". *Science of the Total Environment* **493**: 1122–26.
- Medjdoub, F et al. 2020. „A short review on use, presence and ecotoxicology of paracetamol in the aquatic environment ARTICLE INFO". *Algerian Journal of Environmental Science* **6**.
- Mehinto, Alvine C., Elizabeth M. Hill, a Charles R. Tyler. 2010. „Uptake and biological effects of environmentally relevant concentrations of the nonsteroidal anti-inflammatory pharmaceutical diclofenac in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)". *Environmental Science and Technology* **44**: 2176–82.
- Meldrum, Brian S. 1996. *37 Epilepsia Update on the Mechanism of Action of Antiepileptic Drugs*. Lippincott-Raven Publishers **37**: S4 – S11
- Muir, N, Bsc J D Nichols, Ba M R Stillings, a J Sykes. 1997. *13 Current Medical Research and Opinion Comparative bioavailability of aspirin and paracetamol following single dose administration of soluble and plain tablets* **13**: 491 – 500
- Nunes, B. et al. 2015. „Acute Effects of Tetracycline Exposure in the Freshwater Fish *Gambusia holbrooki*: Antioxidant Effects, Neurotoxicity and Histological Alterations". *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **68**: 371–81.
- Nunes, Bruno et al. 2014. „Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: A headache to environmental regulators?" *Ecotoxicology and Environmental Safety* **107**: 178–85.
- Nunes, Bruno, Maria Francisca Verde, a Amadeu M.V.M. Soares. 2015. „Biochemical effects of the pharmaceutical drug paracetamol on *Anguilla anguilla*". *Environmental Science and Pollution Research* **22**: 11574–84.
- Parrott, Joanne L., a Beverley R. Blunt. 2005. „Life-cycle exposure of fathead minnows (*Pimephales promelas*) to an ethinylestradiol concentration below 1 ng/L reduces egg fertilization success and demasculinizes males". *Environmental Toxicology* **20**: 131–41.

- Pascoe, David, Wanchamai Karntanut, a Carsten T. Müller. 2003. „Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*". *Chemosphere* **51**: 521–28.
- Perucca, Emilio. 2005. „An introduction to antiepileptic drugs". *Epilepsia* **46**(SUPPL. 4): 31–37.
- Poiger, Thomas et al. 2004. „Occurrence of UV filter compounds from sunscreens in surface waters: Regional mass balance in two Swiss lakes". *Chemosphere* **55**: 951–63.
- Pounds, Nadine et al. 2008. „Acute and chronic effects of ibuprofen in the mollusc *Planorbis carinatus* (Gastropoda: Planorbidae)". *Ecotoxicology and Environmental Safety* **70**: 47–52.
- Prášková, Eva et al. 2013. „The effects of subchronic exposure to ketoprofen on early developmental stages of common carp". *Acta Veterinaria Brno* **82**: 343–47.
- Przykaza, Kacper, Małgorzata Jurak, a Agnieszka Ewa Wiącek. 2023. „Effect of naproxen on the model lipid membrane formed on the water-chitosan subphase". *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes* 1865(3).
- Ptluger R Dietrich, P D. *Chapter 2 Effects on Pharmaceuticals in the Environment-an Overview and Principle Considerations*.
- Rangasamy, Basuvannan et al. 2018. „Developmental toxicity and biological responses of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to anti-inflammatory drug ketoprofen". *Chemosphere* **213**: 423–33.
- Reyes-García, Luis I. et al. 2021. „Stability constants and molecular modeling of Cu(II)/AcO and Cu(II)/diclofenac complexes in ethanol". *Polyhedron* 209.
- Rimkus, G G, R Gatermann, a H Hü Hnerfuss. 1999. 111 *Toxicology Letters Musk xylene and musk ketone amino metabolites in the aquatic environment*.
- Robinet, Tony, a Eric Feunteun. 2002. 11 *Ecotoxicology Sublethal Effects of Exposure to Chemical Compounds: A Cause for the Decline in Atlantic Eels?* **11**: 265 – 277
- Salgado, R. et al. 2010. „Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology". *Water Science and Technology* **62**: 2862–71.
- Salgado, R. et al. 2012. „Assessing the removal of pharmaceuticals and personal care products in a full-scale activated sludge plant". *Environmental Science and Pollution Research* **19**: 1818–27.
- Salgado, R. et al. 2013. „Photodegradation kinetics and transformation products of ketoprofen, diclofenac and atenolol in pure water and treated wastewater". *Journal of Hazardous Materials* **244–245**: 516–27.

- Santos, Lúcia H.M.L.M. et al. 2010. „Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment". *Journal of Hazardous Materials* **175**: 45–95.
- Saravanan, Manoharan, Subramanian Karthika, Annamalai Malarvizhi, a Mathan Ramesh. 2011. „Ecotoxicological impacts of clofibrac acid and diclofenac in common carp (*Cyprinus carpio*) fingerlings: Hematological, biochemical, ionoregulatory and enzymological responses". *Journal of Hazardous Materials* **195**: 188–94.
- Shivashri, C., T. Rajarajeshwari, a P. Rajasekar. 2013. „Hepatoprotective action of celery (*Apium graveolens*) leaves in acetaminophen-fed freshwater fish (*Pangasius sutchi*)". *Fish Physiology and Biochemistry* **39**: 1057–69.
- Shore, Richard F. et al. 2014. „Detection and drivers of exposure and effects of pharmaceuticals in higher vertebrates". *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **369**(1656).
- Schlumpf, Margret et al. 2001. 109 Environmental Health Perspectives • VOLUME *In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens* **109**: 239 – 244
- Scholz, Stefan et al. 2008. „The zebrafish embryo model in environmental risk assessment - Applications beyond acute toxicity testing". *Environmental Science and Pollution Research* **15**: 394–404.
- Schrör, Karsten. 2009. „100 Jahre erfolgreiche arzneimittelforschung: Geschichte von acetylsalicylsäure". *Pharmazie in Unserer Zeit* **38**: 306–13.
- Schwaiger, J. et al. 2004. „Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I: Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout". *Aquatic Toxicology* **68**: 141–50.
- Soni, M. G., I. G. Carabin, a G. A. Burdock. 2005. „Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens)". *Food and Chemical Toxicology* **43**: 985–1015.
- Spongberg, Alison L. et al. 2011. „Reconnaissance of selected PPCP compounds in Costa Rican surface waters". *Water Research* **45**: 6709–17.
- Sui, Qian et al. 2010. „Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China". *Water Research* **44**: 417–26.
- Tabassum, Heena et al. 2016. „Short term exposure of pendimethalin induces biochemical and histological perturbations in liver, kidney and gill of freshwater fish". *Ecological Indicators* **63**: 29–36.
- Taxe-Wuersch, A., L. F. De Alencastro, D. Grandjean, a J. Tarradellas. 2005. „Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment". *Water Research* **39**: 1761–72.

- Tkaczyk, Angelika et al. 2021. „Daphnia magna model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review". *Science of the Total Environment* 763.
- Togola, Anne, a H el ene Budzinski. 2008. „Multi-residue analysis of pharmaceutical compounds in aqueous samples". *Journal of Chromatography A* **1177**: 150–58.
- Trousil, Vojtfich et al. 2018. „Paracetamol and ibuprofen removal from aqueous solutions by ozonation and photochemical processes". *Environment Protection Engineering* **44**: 159–75.
- Țuchiu, Bianca Maria, Raluca Ioana Stefan-van Staden, Marius Bădulescu, a Jacobus Frederick van Staden. 2022. „Disposable stochastic sensors for fast analysis of ibuprofen, ketoprofen, and flurbiprofen in their topical pharmaceutical formulations". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 215.
- Jobling S., Monique N. 1998. *Widespread Sexual Disruption in Wild Fish*.
- Urase, Taro, a Tomoya Kikuta. 2005. „Separate estimation of adsorption and degradation of pharmaceutical substances and estrogens in the activated sludge process". *Water Research* **39**: 1289–1300.
- Vane, J R, a R M Botting. *Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action* **47**: 78 – 87
- Vieno, N., T. Tuhkanen, a L. Kronberg. 2007. „Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland". *Water Research* **41**: 1001–12.
- Vlahogianni, Thomais, Manos Dassenakis, Michael J. Scoullas, a Athanasios Valavanidis. 2007. „Integrated use of biomarkers (superoxide dismutase, catalase and lipid peroxidation) in mussels *Mytilus galloprovincialis* for assessing heavy metals' pollution in coastal areas from the Saronikos Gulf of Greece". *Marine Pollution Bulletin* **54**: 1361–71.
- Vulava, Vijay M., Wendy C. Cory, Virginia L. Murphey, a Candice Z. Ulmer. 2016. „Sorption, photodegradation, and chemical transformation of naproxen and ibuprofen in soils and water". *Science of the Total Environment* **565**: 1063–70.
- Weerasinghe, Chandralal A., a Dwight Towner. 1997. „Aerobic biodegradation of virginiamycin in soil". *Environmental Toxicology and Chemistry* **16**: 1873–76.
- Wilkinson, John et al. 2017. „Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field". *Environmental Pollution* **231**: 954–70.
- Williams, John B. 2002. „Phytoremediation in wetland ecosystems: Progress, problems, and potential". *Critical Reviews in Plant Sciences* **21**: 607–35.
- Witte, Wolfgang. 1998. 279 Source: Science, New Series *Medical Consequences of Antibiotic Use in Agriculture* **279**: 996 – 997

- Wiysonge, Charles S. et al. 2017. „Beta-blockers for hypertension". *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017(1).
- Wojcieszynska, Danuta, a Urszula Guzik. 2020. „Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation". *Applied Microbiology and Biotechnology* **104**: 1849–57.
- Xu, Chao et al. 2019. „Long-term exposure to the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)naproxen causes thyroid disruption in zebrafish at environmentally relevant concentrations". *Science of the Total Environment* **676**: 387–95.
- Yang, Yi et al. 2017. „Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review". *Science of the Total Environment* **596–597**: 303–20.
- Zenker, Armin et al. 2014. „Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment". *Journal of Environmental Management* **133**: 378–87.
- Zhang, Yongjun, Sven Uwe Geißen, a Carmen Gal. 2008. „Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies". *Chemosphere* **73**: 1151–61.
- Ziylan, Asu, a Nilsun H. Ince. 2011. „The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes". *Journal of Hazardous Materials* **187**: 24–36.
- Zou, Yu et al. 2017. „Oxidative stress-mediated developmental toxicity induced by isoniazide in zebrafish embryos and larvae". *Journal of Applied Toxicology* **37**: 842–52.

8 Seznam použitých zkratek

AED	Antiepileptikum
ASA	Kyselina acetylsalicylová
ATB	Antibiotikum
BB	Beta-blokátory
CA	Kyselina klofibrová
CAT	Chloramfenikol acetyltransferáza
COX	Cyklooxygenáza
ČOV	Čistírna odpadních vod
DCF	Diklofenak
EC50	Half maximal effective concentration – polovina maximální účinné koncentrace
GST	Glutathion S-transferáza
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
IBP	Ibuprofen
KTF	Ketoprofen
LC50	Lethal concentration – letální koncentrace pro 50 % pokusných zvířat
LOEC	Lowest observed effect concentration – nejnižší testovaná koncentrace látky, která způsobila změnu v porovnání s kontrolou
NOEC	No observed effect concentration – nejvyšší testovaná koncentrace bez způsobení změny v porovnání s kontrolou
NPX	Naproxen
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PCA	Paracetamol
PG	Prostaglandin
PPCS	Pharmaceutical and personal care products
UV	Ultraviolet – ultra-fialové záření