

ČESKÁ ZEMĚDĚLSKÁ UNIVERZITA V PRAZE
FAKULTA ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ
KATEDRA APLIKOVANÉ EKOLOGIE

CYTOSTATIKA V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ
BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vedoucí práce: Ing. Anna Cidlinová

Bakalant: Michaela Veselá

2014

ČESKÁ ZEMĚDĚLSKÁ UNIVERZITA V PRAZE

Katedra aplikované ekologie

Fakulta životního prostředí

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Veselá Michaela

Aplikovaná ekologie

Název práce

Cytostatika v životním prostředí

Anglický název

Cytostatics in the environment

Cíle práce

Cílem bakalářské práce je zpracovat dostupné informace o problematice cytostatických léčiv - především o jejich případném vlivu na životní a pracovní prostředí formou literární rešerše. Součástí BP bude analýza vývoje spotřeby cytostatik v posledních letech a vyhodnocení předpokladu, že zvyšující se spotřeba cytostatik může mít negativní vliv na kvalitu životního prostředí.

Metodika

- 1) Zpracování literární rešerše
- 2) Analýza vývoje spotřeby cytostatik
- 3) Identifikace a vyhodnocení poznatků o vlivu cytostatik na životní prostředí
- 4) Zpracování výsledků spotřeby cytostatik a kvality životního prostředí
- 5) Stanovení závěrů

Harmonogram zpracování

září 2013: vyhledání podkladových materiálů, sumarizace literatury,
říjen 2013: zpracování daného tématu – úvod, cíle práce, obsah apod.
listopad 2013: zpracování literární rešerše
prosinec 2013: analýza vývoje spotřeby cytostatik
leden 2014: vyhodnocení získaných výsledků analýzy spotřeby cytostatik a kvality ŽP
únor 2014: zpracování závěru BP a předložení 1. verze práce
březen 2014: zpracování konečné verze BP
duben 2014: odevzdání BP

Rozsah textové části

cca 40 stran

Klíčová slova

cytotostatika, léčiva, odpady, odpadní vody, znečištění, životní prostředí

Doporučené zdroje informací

AQG 2003: Realizační program ČR č. 2: Specifické odpady ze zdravotnictví. Materiál zpracovaný na základě zakázky MŽP ČR pro realizační program nakládání se zdravotnickými odpady. AQG, s.r.o., Praha 2003.

BREJCHA, M. 2006: Nebezpečné odpady ze zdravotnictví – hrozba a problém, Elsynt, s.r.o. 2006.

HYNIE, S. 2003: Speciální farmakologie – díl VII/A, Protinádorová chemoterapeutika a imunomodulační látky, Karolinum 2003.

KOTYZA, J., SOUDEK, P., KAFKA, Z. a VANĚK, T.: Léčiva – „nový“ enviromentální polutant. Chemické Listy 103, 540-547, 2009.

KUMMERER, K. 2001: Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review. Chemosphere 45, 957-969, 2001.

PETRLÍK, J. 2006: Nakládání s odpady v nemocnicích - Možnosti minimalizace odpadu, seminář o nakládání se zdravotnickými odpady, Arnika 2006.

ZIMOVÁ, M. 2004: Problematika nakládání s odpady ze zdravotnických zařízení v České republice, Zpravodaj, Březen, Číslo 1, Státní zdravotní ústav 2004.

Vedoucí práce

Cidlinová Anna, Ing.

Elektronicky schváleno dne 19.11.2013

prof. Ing. Jan Vymazal, CSc.

Vedoucí katedry

Elektronicky schváleno dne 18.12.2013

prof. Ing. Petr Sklenička, CSc.

Děkan fakulty

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením Ing. Anny Cidlinové, a že jsem uvedla všechny literární prameny, ze kterých jsem čerpala.

V Praze 8. 4. 2014

.....

Michaela Veselá

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Anně Cidlinové za poskytnuté rady a trpělivost při spolupráci.

V Praze dne 8. 4. 2014

.....

Michaela Veselá

Abstrakt

Rešeršní bakalářská práce se zabývá problematikou léčiv působících na proliferaci buněk - cytostatik. Druhou nejčastější příčinu úmrtí v České republice tvoří nádorová onemocnění, a proto je nutné sledovat použití cytostatik nejen v nemocnicích, ale i v odpadních vodách. Tato bakalářská práce shromažďuje poznatky o výskytu těchto látek v pracovním a životním prostředí a o jejich možném působení na vodní organismy. Na závěr této práce je analyzován trend spotřeby cytostatik v České republice, porovnání hlášení distributorů oproti reálné spotřebě léčiv.

Klíčová slova

Cytostatika, léčiva, odpady, odpadní vody, znečištění, životní prostředí

Abstract

This bachelor thesis deals with the issue of drugs effect on the proliferation of cells - cytotoxic chemotherapy. The second most common cause of death in the Czech Republic is caused by cancer and it is therefore necessary to monitor the use of cytostatics not only in hospitals but also in wastewater. This work gathers knowledge about the presence of these substances in workplace and in the environment and their possible effects on aquatic organisms. In conclusion, this thesis analyzes the trend in consumption of cytostatics in the Czech Republic, compares reports distributors against real consumption of drugs.

Key words

Cytostatics, pharmaceuticals, waste, effluent, pollution, environment

Obsah

1 Úvod	8
2 Cíle práce.....	10
3 Literární rešerše	11
3. 1 Mechanismus protinádorového účinku cytostatik	14
3. 1. 1 Druhy cytostatik.....	15
3. 1. 2 Rezistence nádorových buněk k cytostatikům	17
3. 2 Nakládání s odpady ze zdravotnictví	18
3. 2. 1 Nakládání s nepoužitelnými cytostatiky v České republice.....	19
3. 3 Rozšíření léčiv v životním prostředí	22
3. 3. 1 Množství používaných léčiv	25
3. 3. 2 Rozložitelnost a odstranění cytostatik	25
3. 3. 3 Evropské projekty pro zjišťování výskytu léčiv v životním prostředí	26
3. 3. 4 Cytostatika platinové řady.....	27
3. 3. 5 Cyklofosamid	31
3. 3. 6 Ifosfamid.....	33
3. 3. 7 5-fluorouracil	35
3. 3. 8 Tamoxifen	36
3. 3. 9 Výskyt ostatních druhů cytostatik v životním prostředí.....	37
3. 4 Toxicita cytostatik pro vodní organismy	39
3. 5 Výskyt cytostatik v pracovním prostředí.....	41
3. 6 Spotřeba cytostatik v České republice.....	42
4 Diskuze.....	46
5 Závěr.....	48
6 Přehled literatury a použitých zdrojů	50
7 Seznam tabulek a obrázků	58
8 Přílohy.....	60

1 Úvod

Po kardiovaskulárním onemocnění příčinu druhého nejčastějšího úmrtí v České republice tvoří nádorová onemocnění. Tato onemocnění jsou diagnostikována přibližně u 25 % populací ve vyspělých zemích (Hynie 2003). Třetina nemocných vyhledá odbornou pomoc až ve fázi pokročilého onemocnění (Klener 1994). Nádorová onemocnění je možné léčit pomocí chemoterapie, radioterapie, biologické a hormonální léčby, chirurgické léčby či jejich kombinací (Hynie 2003). Výskyt zhoubných nádorů v České republice indikuje dlouhodobě vzrůstající tendenci zejména u karcinomu prsu, karcinomu děložního hrdla a karcinomu tlustého střeva a konečníku (MZ 2013).

Při chemoterapii je využíváno přibližně 50 druhů cytostatik (Allwood et al. 2002), přičemž v České republice je dle počtu balení nejvíce využíván methotrexát, gemcitabin a cisplatina. Používání cytostatik vykazuje v průměru rostoucí tendenci z důvodu vyššího výskytu nádorových onemocnění (SUKL 2012). Působení cytostatik je neselektivní, a proto jejich cytotoxický účinek eliminuje i buňky zdravých tkání (Klener 1994). Z tohoto důvodu je při aplikaci cytostatik ohrožen i zdravotnický personál pro jejich mutagenní, teratogenní a karcinogenní účinky (MŽP 2007).

Vývojem metod pro eliminaci rizik způsobenými cytostatiky při kontaktu se zdravotním personálem i pacienty se již delší dobu zabývá Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC), ale sledování výskytu reziduí v životním prostředí se věnovalo pouze několik studií (Šídllová et al. 2011).

Zdroje odpadů z léčiv a jejich metabolitů jsou tvořeny pacienty, kteří vylučují aktivní látky z těla ve formě výkalů a moči (Kotyza et al. 2009). Část cytostatik je z těla pacienta vyloučena do odpadu mimo nemocniční zařízení (Schwabe et Paffrath 2000), poněvadž přibližně 75 % pacientů je léčeno ambulantně (Allwood et al. 2002). Trend zvýšeného aplikování cytostatických látek v ambulantní péči byl nedávno potvrzen ve Francii, a proto lze předpokládat, že bude zvýšen počet cytostatik vyloučených do odpadu mimo nemocniční zařízení (Besse et al. 2012). V příštích 10 - 20 letech se předpokládá posun trendu od hospitalizačního podání cytostatik směrem k většímu perorálnímu podání cytostatik v domácí léčbě vzhledem k vývinu nových generací léků, tudíž bude znovu zvýšena koncentrace cytostatik

v komunálních odpadních vodách. Koncentrace cytostatik v odpadních vodách se pohybují v řádu ng/l, v nemocničních vodách mohou dosahovat až 50 µg/l (Kümmerer et al. 2000). Tyto sloučeniny pak procházejí komunálními čistírnami odpadních vod v nepozměněné podobě, poněvadž biodegradovatelnost cytostatických léčiv je malá a nezávislá na jejich chemické struktuře či mechanismu účinku (Steger-Hartmann et al. 1997). Pokud nejsou léčiva dostatečně biodegradována při procesu čištění odpadních vod, mohou způsobit kontaminaci povrchových i pitných vod (Šídllová et al. 2011). Z tohoto důvodu Kümmerer et Al-Ahmad (1997) naměřili výskyt 5-fluorouracilu v pitné vodě o koncentraci 128 mg/l.

Ačkoliv nově patentovaná léčiva jsou již dnes dle zákonů testována jako chemikálie potenciálně nebezpečná pro životní prostředí, léčiva dlouhodobě používaná v medicíně až na výjimky nebyla zpětně testována na ekotoxicitu, a proto nemáme informace o rizicích používání těchto látek (Johnson et al. 2008). Vyjimku ve zpětném testování starších léčiv tvoří studie Zounkové et al. (2007), kteří prokázali ekotoxicitu pěti zkoumaných cytostatik při většině biologických testů s EC50 (se střední účinnou koncentrací) a LOC (s nejnižší koncentrací, při kterém je zaznamenán vliv testované látky) v hodnotách od µg/l po mg/l. Největší toxicitu ze zkoumaných látek vykazoval 5-fluorouracil.

Rezidua léčiv v koncentraci ng/l až µg/l byly objeveny v řekách (Labe, Dunaj, Rýn, Neckar, Pád) (Zuccato et al. 2005), v jezerech (Bodamské jezero, jezera ve Švýcarsku) (Poiger et al. 2001), v podzemních vodách, v Severním moři a v Jaderském moři (Zuccato et al. 2005). Z tohoto důvodu lze očekávat potencionální znečištění vod i v České republice. V České republice převažují horní toky řek, z čehož je možné usoudit, že Česká republika je méně znečištěna léčivy ve vodách než státy s převážně dolními toky řek (Kotyza et al. 2009).

Jelikož incidence zhoubných novotvarů v České republice je vyšší než evropský standard a dle predikce Světové zdravotnické organizace (WHO) počty onemocněných rakovinou budou i nadále stoupat, tudíž i spotřeba léčiv bude mít rostoucí tendenci, je potřeba komplexněji se zaměřit na vyhodnocení nepříznivých vlivů chemoterapeutik na životní prostředí a optimalizaci eliminačních procesů při čištění odpadních vod.

2 Cíle práce

Cílem bakalářské práce je shrnout současné poznatky o výskytu cytostatik, látek používaných pro léčbu onkologických onemocnění, v životním prostředí. V práci budou popsána potencionální rizika pro personál pracující s cytostatiky a u vybraných druhů cytostatik budou popsány jejich nežádoucí účinky na lidský organismus. Budou popsány jednotlivé nálezy cytostatik ve složkách životního prostředí a jejich působení na vybrané vodní organismy. V bakalářské práci bude vyhodnocen předpoklad, že vzrůstající spotřeba léčiv může mít negativní vliv na životní prostředí. V závěrečné části bakalářské práce budou v přehledné formě analyzována data, která poskytl Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL), o spotřebě cytostatik v České republice a porovnána reálná hlášení o spotřebě cytostatik z lékáren s hlášením distributorů.

3 Literární rešerše

Rakovina způsobuje závažný celosvětový problém. Počet onemocnění rakovinou bude i nadále stoupat. Světová zdravotnická organizace predikuje vzrůst počtu novotvarů (z 11 300 000 v roce 2007 na 15 500 000 v roce 2030). Počet úmrtí na rakovinu vzroste o 45 % (z 7 900 000 v roce 2007 na 11 500 000 v roce 2030). Odhadovaný nárůst zohledňuje mírné poklesy v úmrtnosti u vyspělých států. Více než polovina případů onemocnění pochází z rozvojových zemí. Největší počet úmrtí je tvořen rakovinou plic. Tento trend bude i nadále pokračovat, pokud nebudou zavedeny větší kontroly tabákových výrobků. Obyvatelé vyspělých zemí jsou častěji ohroženi rakovinou prostaty, prsu a tlustého střeva. Obyvatelé rozvojových zemí jsou častěji ohroženi rakovinou jater, žaludku a děložního čípku (WHO 2013).

Za rizikové faktory pro vznik novotvarů byly ustanoveny: nezdravý životní styl (tabák, nedostatek fyzické aktivity, alkohol, nedostatečná strava), expozice na pracovišti (zdravotníci; azbestová vlákna), karcinogeny v životním prostředí, záření (ionizující a ultrafialové), některé infekce (lidský papilomavirus, hepatitida typu B) (WHO 2013).

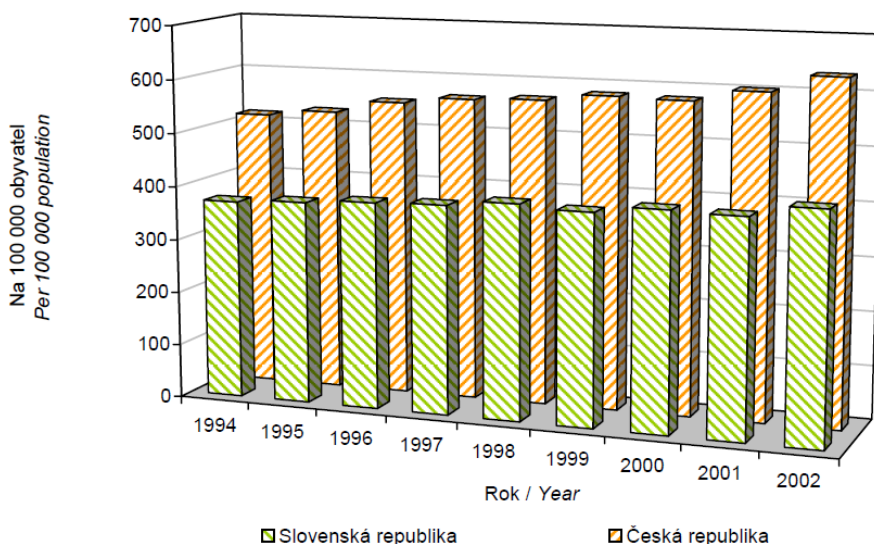
Tabák způsobuje každoročně 1,8 milionu úmrtí na rakovinu (60 % těchto úmrtí je v zemích se středními a nízkými příjmy hrubého domácího produktu). Nadváha a obezita jsou odpovědné za 274 000 úmrtí na rakovinu každoročně, alkohol za 351 000 úmrtí na rakovinu každoročně, sexuálně přenosný papilomavirus za 235 000 úmrtí na rakovinu ročně, profesionální expozice způsobuje 152 000 úmrtí na rakovinu ročně (WHO 2013).

Nezbytné je využívat preventivní programy pro včasné odhalení vzniku novotvarů, dále provádět samovyšetření prsu, poněvadž tímto způsobem lze zabránit asi 40 % všech úmrtí na rakovinu (WHO 2013).

Hrubá mortalita onkologických pacientů od 90. let 20. století vykazuje v České republice klesající tendence. Tento trend poklesu je vysvětlen vznikem léčiv 2., 3. a 4. linie, které byly vyvinuty pro účinnější léčbu onemocnění (Dušek et al. 2007). Ačkoliv mortalita onkologických pacientů vykazuje klesající tendence, výskyt

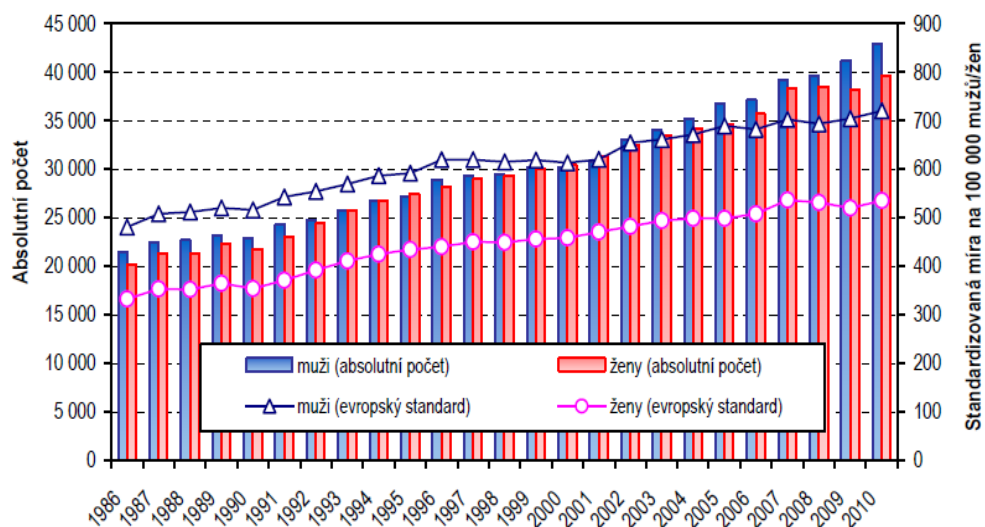
zhoubných nádorů v České republice vykazuje dlouhodobě vzrůstající tendenci (MZ 2013). Průměrný počet nově diagnostikovaných nádorových onemocnění činil v letech 1995 - 1999 ročně 58 632, v letech 2005 - 2009 přibližně 77 467 ročně, což prezentuje nárůst o 32 %. Rostoucí zátěž české populace lze pozorovat zejména u karcinomu prsu, karcinomu děložního hrdla a karcinomu tlustého střeva a konečníku. U karcinomu prsu v letech 1995 - 1999 a 2005 - 2009 činil nárůst o 34 % (z 4833 na 6463 žen ročně). U karcinomu děložního hrdla v letech 1995 - 1999 a 2005 - 2009 činil nárůst o 32 % (z 2274 na 2999 žen ročně - dvojnásobek oproti standardu v Evropě). U karcinomu tlustého střeva a konečníku v letech 1995 - 1999 a 2005 - 2009 činil nárůst o 12 % (z 7118 na 7964 případů ročně). Preventivního programu proti rakovině děložního hrdla se v roce 2010 zúčastnilo 55 % cílové populace v České republice, v Evropské unii se prevence zúčastnilo přes 70 % obyvatel (ve Velké Británii 80 % cílové populace za rok 2006). Preventivního programu proti karcinomu prsu se v České republice v roce 2010 zúčastnilo 51 % cílové populace, v Evropské unii přes 70 %, v Nizozemí dokonce 90 % cílové populace.

Zatímco ve Slovenské republice počet incidencí novotvarů stagnuje (obr. 1), v České republice je jednak větší počet novotvarů na 100 000 obyvatel i větší počet nárůstu novotvarů od roku 1994 do roku 2002 (UZIS 2006).



Obr. 1: Incidence zhoubných novotvarů v České a Slovenské republice v letech 1994 - 2002 (UZIS 2006).

Vývoj incidence zhoubných nádorů u žen je dlouhodobě větší než evropský průměr (obr. 2). Vývoj incidence zhoubných nádorů u mužů byl do roku 1999 podprůměrný, od roku 2003 je vyšší než evropský průměr. Vývoj incidence zhoubných nádorů u mužů narůstá rychleji než u žen (UZIS 2010).



Obr. 2: Incidence zhoubných novotvarů v České republice v letech 1986 - 2010 (UZIS 2010).

Třebaže dnes již dokážeme určité nádorové onemocnění vyléčit, tyto výsledky nemohou být považovány za uspokojivé. Třetina nemocných vyhledá odbornou pomoc až ve fázi pokročilého onemocnění (Klener 1994). Nádorové onemocnění je diagnostikováno přibližně u 25 % populace ve vyspělých zemích, přičemž přibližně jedna čtvrtina je léčena chirurgicky či lokálním ozářením (Hynie 2003). I přes chirurgické odstranění nádoru nelze vyloučit nález mikrometastáz, a proto je často využívána kombinace chirurgického odstranění nádoru spolu s chemoterapií (Klener 1994). Podle Světové zdravotnické organizace je diagnostikováno celosvětově více než 11 milionů novotvarů každoročně (WHO 2013). U 10 % onkologických pacientů je pravděpodobné vyléčení nebo dosažení remise (Hynie 2003), Klener uvedl v roce 1994 hodnotu vyléčení pouze u 4 % pacientů. Nádorové buňky jsou ničeny dle kinetiky 1. řádu, a proto je zničeno jen určité procento ze všech buněk. Pacient je brán bez symptomů (tj. v remisi), pokud je zničeno 99,999 % buněk. Poté je nutná léčba dalších buněk, ze kterých by se potenciálně mohl nádor obnovit (Hynie 2003). Možný výskyt návratu rakoviny klesá

s přibývajícím věkem, u dětských pacientů je tvořen 5 - 8 % případů, u dospělých pacientů 1 - 2,5 % (Mechl et Brančíková 2009). Cílem chemoterapie je zajistit přežití pacienta po dobu nejméně 5 let. V České republice přežije průměrně 40 % pacientů (Hynie 2003).

Cytostatika jsou podávány v kombinacích, a proto je zesílen jejich účinek při omezení vzniku rezistence nádorových buněk. Při léčbě nádorů je využívána adjuvantní terapie, která umožňuje podání vyšších dávek cytostatik a potlačení jejich nežádoucích účinků (Hynie 2003). Účinek cytostatik je neselektivní, a proto jejich cytotoxický účinek eliminuje i buňky zdravých tkání. Nejrychlejší proliferace je u dospělého člověka v epitelu trávicí trubice a v kostní dřeni (Klener 1994).

3. 1 Mechanismus protinádorového účinku cytostatik

Cíl protinádorové terapie je tvořen letálními cytotoxickými účinky látky, která zastavuje růst nádorů a jejich progresi. Působením cytostatik jsou ovlivněny nejen maligní buňky, ale i buňky zdravé. Protinádorová terapie je využívána, pokud nelze nádor odstranit operací, či jako doplněk operací nebo k prevenci vzniku metastáz. Aplikace cytostatik je prováděna systémově, regionálně a lokálně. Chemoterapeutika jsou dělena dle účinku na působící v určité fázi buněčného cyklu a na nezávislé na buněčném cyklu. Cytostatika jsou inhibitory buněčné proliferace, tudíž jejich největší toxicita je uplatněna na rychle rostoucí buňky (Hynie 2003). Buněčné dělení je tvořeno souborem metabolických pochodů buněk, které jsou předpokladem pro dělení buněk mateřských na dvě buňky dceřiné. Buněčné dělení se uskutečňuje v buněčných cyklech. Buňky ve fázi G₀ nejsou cytostatiky ovlivněny. Cytotoxický účinek cytostatik je závislý na chemické povaze léčiva a je tvořen několika základními mechanismy (Klener 1994).

Mechanismy působení cytostatik:

1. Inhibice biosyntézy nukleových kyselin
2. Poškození funkce a struktury nukleových kyselin
3. Poškození mikrotubulů a zábrana buněčného dělení (antimitotika)
4. Látky s kombinovanými účinky (Hynie 2003).

Klener (1994) zmiňuje jako další mechanismus poruchu syntézy proteinů. Inhibice biosyntézy nukleových kyselin je podobná přirozeným metabolitům a je označována za analoga či antimetabolity.

Reakce intermediálního metabolismu jsou blokovány či jsou aktivovány přeměnou na nukleotid. Metabolity jsou včleněny do nukleových kyselin, čímž je syntetizována falešná deoxyribonukleová kyselina (DNA), jejíž replikace je porušena. Podle substrátů jsou rozeznávány analogy kyseliny listové (metotrexát), analogy adeninu (2-deoxykoformycin), analogy purinů (merkaptopurin) a analogy pyrimidinů (5-fluorouracil). Poškození funkce a struktury nukleových kyselin je způsobeno alkylací, při které je cytostatikum vázáno pevnou vazbou na řetězce DNA a je znemožněna replikace (dusíkatý yperit a jeho deriváty - cyklofosamid). Poškození je způsobeno i interkalací. Interkalace je tvořena nekovalentní vazbou cytostatika na DNA, při které je molekula cytostatika zasunuta mezi dvoušroubovici DNA, kde je vázána vodíkovými můstky (antracyklin - doxorubicin). Třetí možnost poškození je tvořena rozštěpením molekuly DNA cytostatikem. Tento mechanismus je nazýván jako radiomimetický účinek (polypeptidová antibiotika - bleomycin). Poškození mikrotubulů a zábrana buněčného dělení blokuje dělení buněk v mitóze. Poškození dělicího vřeténka je způsobeno denaturací, která blokuje mitózu v metafázi (alkaloidy - vinblastin, vinkristin). Látky inhibující proteosyntézu jsou toxické a jsou využívány omezeně. Používána je L-asparagináza, která způsobuje depleci aminokyseliny L-asparaginu při přeměně na amoniak a kyselinu asparagovou. Nedostatek této aminokyseliny je projevem poruchy proteosyntézy v buňce. Většina cytostatik působí v kombinaci z výše uvedených mechanismů, nejčastější účinek je alkylační nebo antimetabolický. U některých látek doposud jejich podstata není objasněna.

3. 1. 1 Druhy cytostatik

Cytostatika jsou rozlišena do několika hlavních skupin: cytotoxická antibiotika (L01D: antracykliny, příbuzné látky L01DB, aktinomyciny L01DA, cytotoxická antibiotika L01DC), alkylační látky (L01A: ethylenaminy L01AC, analoga dusíkatých yperitů L01AA, alkylsulfonáty L01AB, epoxidy L01AG , jiné alkylační látky L01AX, deriváty nitrosomočoviny L01AD), rostlinná léčiva a různé

alkaloidy (L01C: Vinca alkaloidy, deriváty podofylotoxinu L01CB, analoga L01CA, taxany L01CD, deriváty kolchicinu L01CC a jiná přírodní léčiva L01CX a rostlinné alkaloidy), deriváty kyseliny listové L01BA, methylydraziny L01XB a komplextvorné látky platinových cytostatik L01XA, senzitivizéry používané při radioterapii i fototerapii L01XD. Anatomicko-terapeutickochemická klasifikační skupina (ATC) je dále tvořena cytostatiky L01XX, např. topotekan (L01XX17), estramustin (L01XX14), hydroxymočovina (L01XX05), analogy pyrimidinu L01BC, analogy purinu L01BB, monoklonálními protilátkami L01XC, např. trastuzumab (L01XC03), rituximab (L01XC02), bevacizumab (L01XC07), cetuximab (L01XC06) (WHOCC 2013). Nejmladší skupina je tvořena inhibitory proteinkinasi L01XE (Bologna et al. 2011).

Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) rozděluje chemické látky do 4 skupin (tab. 1): prokázané karcinogeny (1A), pravděpodobné karcinogeny (2A), potenciální karcinogeny (2B), zatím nezařazené (3) a nekarcinogenní (4) (IARC 2005).

1A - prokázané karcinogeny

Azathioprin; busulphan; myleran (1,4-butanediol-dimethansulfonát); methylCCNU; semustin; cyklofosfamid; chlorambucil; thiotepa; etoposid v kombinaci s cisplatinou a bleomycinem; melphalan; chlornaphazin (N,N-bis(2-chloroethyl)-2-naphthylamin; treosulfan; MOPP a jiná kombinovaná chemoterapie obsahující alkylační látky

2A - pravděpodobné karcinogeny

Adriamycin; azacitidin; bischloroethyl nitrosourea (BCNU); 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU); N-ethyl-N-nitrosourea; etoposid; cisplatina; teniposid; chlorozotocin; N-methyl-N-nitrosourea; prakarbazin hydrochlorid; doxorubicin

2B - potenciální karcinogeny

Amsakrin; aziridin; bleomycin; dakarbazin; daunomycin; melfalan; mitomycin C; mitoxantron; merfalan, streptozotocin
--

3 - zatím nezařazené

5-fluorouracil; ifosfamid; 6-merkaptopurin; metotrexát; prednison; vinblastin; vinkristin
--

Tab. 1: Klasifikace cytostatik do skupin dle IARC (IARC 2005).

3. 1. 2 Rezistence nádorových buněk k cytostatikům

Nádory mohou být přirozeně rezistentní k cytostatické léčbě. Rezistence je závislá na velikosti heterogenní populace a frekvenci mutace v buňkách. Mechanismus vzniku rezistence zahrnuje expresi genů umožňujících inaktivaci či eliminaci toxických látek v buňkách. Dále se na vzniku rezistence mohou podílet zvýšené koncentrace enzymů, zvýšená utilizace, snížení počtu receptorů, rychlá oprava léze. Tyto mechanismy mohou způsobit i ochranu buněk před působením chemoterapeutika. Gen mnohonásobné látkové rezistence (MDR-1) kóduje zvýšenou tvorbu P-glykoproteinu (membránový transportér). P-glykoprotein pumpuje látky z buňky, čímž snižuje koncentrace cytostatik v nádorové buňce, a proto je nutné podávat vysoké dávky cytostatik. Výše popsané mechanismy způsobují závislost chemoterapeutického účinku na použité dávce cytostatik. Použitím vysokých dávek cytostatik je způsobeno poškození normálních tkání, tudíž je nutná jejich ochrana např. transplantací kostní dřeně (Hynie 2003). Citlivost nádorů k chemoterapii či přirozená rezistence je ovlivněna dle histogeneze a biologických vlastností nádorů. K chemoterapii je téměř necitlivý karcinom pankreatu či karcinom ledviny, naopak kurativního účinku je skoro vždy dosaženo u nádorů varlat, choriokarcinomu, nádorů dětského věku (Klener 1994).

3. 2 Nakládání s odpady ze zdravotnictví

Stoupající riziko nebezpečných odpadů ze zdravotnictví je způsobeno novými infekčními epidemiemi (vliv mutace viru), jejich rychlostí šíření, ale i rozvojem zdravotnických a hygienických prostředků. Eliminace těchto faktorů požaduje nové systémové metody v řešení a vzdělávání zdravotnického i doprovodného personálu. Průmysl nakládání s nebezpečnými odpady je tvořen s obratem přes 1 miliardu Kč, na němž spolupracuje přes 200 000 pracovníků (manipulace, recyklace, spalování, dekontaminace, skládkování; policie, celníci, hasiči), kteří mohou být potenciálně ohroženi při manipulaci s nebezpečným odpadem (Brejcha 2006).

Nejvýznamnější hledisko odpadů ze zdravotnictví je infekčnost, poněvadž možná rychlost šíření infekce je z celosvětového pohledu potenciální hrozbou. Hygienická opatření jsou stále zlepšována, vývoj v medicíně inovuje nabídku nových léků i zdravotnických pomůcek. Ubývá finančních prostředků na podporu základní zdravotnické péče, zaměstnanci jsou propouštěni a málo proškoleni. Edukace je podporována Evropskou unií, ale prochází složitým systémem financování ministerstvy, tutori pro programy si musí uchazeč zajistit sám. Většina pracovníků kromě samostudia byla edukována jen na úrovni školení bezpečnosti a ochrany zdraví při práci s nebezpečnými odpady (Brejcha 2006).

Prüss et al. (1999) zjišťovali ovlivnění úrovně národního příjmu na vznik roční produkce odpadů. Země s vysokými příjmy vytvářejí největší podíl zdravotnického odpadu i nebezpečného zdravotnického odpadu (tab. 2).

Úroveň národního příjmu	Roční produkce odpadu (v kg na obyvatele)
Země s vysokými příjmy - veškerý zdravotnický odpad - nebezpečný zdravotnický odpad	1,1-12,0 0,4-5,5
Země se středními příjmy - veškerý zdravotnický odpad - nebezpečný zdravotnický odpad	0,8-6,0 0,3-0,4
Země s nízkými příjmy - veškerý zdravotnický odpad	0,5-3,0

Tab. 2: Vytváření zdravotnického odpadu v závislosti na příjmu státu (Prüss et al. 1999).

Prüss et al. (1999) také zjišťovali velikost produkce denních odpadů v kilogramech připadajících na 1 lůžko (tab. 3). Nejvíce odpadů vyprodukovala univerzitní nemocnice (4,1 - 8,7 kilogramů), nejméně základní středisko zdravotní péče (0,05 až 0,2 kilogramy).

Zdroj	Denní produkce odpadu (kg na lůžko)
Univerzitní nemocnice	4,1-8,7
Všeobecná nemocnice	2,1-4,2
Okresní nemocnice	0,5-1,8
Základní středisko zdravotní péče	0,05-0,2

Tab. 3: Vytváření zdravotnického odpadu v závislosti na velikosti zdroje (Prüss et al. 1999).

Ve zdravotnictví figuruje zhruba 25 000 subjektů, z toho nebezpečné odpady mimo zdravotnictví (lékárny, léčebny dlouhodobě nemocných) produkuje 12 000 subjektů. Z lůžkových zařízení je vyprodukováno od 150 do 1 000 kg odpadů na lůžko za rok. Odhadované roční množství vyprodukovaných nebezpečných odpadů je v rozsahu 25 tisíc tun (dle statistik) až 40 tisíc tun (dle odhadu). 75 % nebezpečných odpadů je odstraňováno spalováním (buď jako nebezpečný odpad nebo jako dekontaminát), 25 % nebezpečných odpadů je dekontaminováno, na skládkách jako dekontaminát je uloženo 9 - 12 %. V kontejnerech v lékárnách je odloženo ročně 200 tun léčiv, v Praze kolem 42 tun. Největší podíl nebezpečných odpadů je tvořen obaly (40 - 70 %) (Brejcha 2006).

3. 2. 1 Nakládání s nepoužitelnými cytostatiky v České republice

Nepoužitelná cytostatika jsou zařazena dle vyhlášky č. 374/2008 Sb., o změně vyhlášky č. 381/2001 Sb., kterou se stanoví Katalog odpadů, v platném znění, pod skupinu odpadů číslo 18 00 00 - odpady ze zdravotnictví a veterinární péče a/nebo z výzkumu s nimi souvisejícího, skupin 18 01 00 - odpady z diagnostiky, z porodnické péče, z léčení nebo prevence nemocí lidí, skupin 18 01 08* - nepoužitelná cytostatika, anebo pod katalogovým číslem 20 01 31* nepoužitelná cytostatika.

Odpady z cytostatických přípravků jsou odpady, které vznikají při přípravě a výrobě farmaceutických přípravků s cytostatickým účinkem a při léčbě pacientů. Potenciální riziko pro osoby zacházející s cytostatickými farmaceutickými přípravky vzniká z karcinogenních, mutagenních a teratogenních vlastností těchto přípravků. Zdravotnická zařízení musí dbát na to, aby okruh osob přicházející s těmito výrobky do styku byl co nejmenší. K nakládání s odpady z onkologických oddělení musí zdravotnické zařízení vydat specifické pokyny zakotvené v provozním řádu. Odpady vznikají v centrálních lokalitách, jako jsou laboratoře a lékárny. Na těchto odděleních dochází k přímé přípravě použitelných cytostatických roztoků. Ochranná opatření využívaná v průběhu používání cytostatických farmaceutických přípravků je nutné dodržovat i vně příslušných zařízení, poněvadž úniky těchto produktů mohou být škodlivé na životní prostředí. Cytostatické odpady se uskladňují uzamčené a pod kontrolou. Je nutné kontrolovat zacházení s cytostatickými odpady, shromažďovat je v zakrytých neprodyšných kontejnerech a odstraňovat je ve spalovně nebezpečných odpadů (MŽP 2007).

Dle Zákona č. 169/2013 Sb., kterým se mění zákon č. 185/2001 Sb., o odpadech, v platném znění, cytostatika nelze úpravou zbavit nebezpečných vlastností, které vyplývají z jejich složení a je možné je odstraňovat pouze spálením ve spalovně. Cytostatika jsou spalována ve spalovnách nebezpečného odpadu. Cytostatika lze spalovat bez předchozí úpravy. Ve spalovnách komunálního odpadu je možné odstraňovat odpady skupiny 18 01 08* po předchozí dekontaminaci. Skládkování odpadu ze zdravotnických zařízení v České republice pro odpad skupiny 18 01 08* není možné.

Odváděním a čištěním odpadních vod ze zdravotnických zařízení se zabývá ČSN 75 6406. Norma definuje odpadní vody ze zdravotnických zařízení jako infekční a/nebo radioaktivní odpadní vody odtékající ze zdravotnických zařízení. Norma platí pro navrhování, sanaci, výstavbu a provoz kanalizačních přípojek, stokových sítí a samostatných čistíren odpadních vod pro zdravotnická zařízení produkující radioaktivní a/nebo infekční vody. Zákon č. 275/2013 Sb., kterým se mění zákon č. 274/2001 Sb., o vodovodech a kanalizacích pro veřejnou potřebu a o změně některých zákonů (zákon o vodovodech a kanalizacích), v platném znění, upravuje nakládání s odpadními vodami odváděnými do kanalizace. Provozovatel kanalizace je povinen zajistit provádění odběrů vzorků odpadní vody a její

pravidelné rozbory. Odběratel je povinen v místě a rozsahu stanoveném kanalizačním řádem kontrolovat míru znečištění vypouštěných odpadních vod do kanalizace. Nařízení vlády č. 23/2011 Sb., kterým se mění nařízení vlády č. 61/2003 Sb., o ukazatelích a hodnotách přípustného znečištění povrchových vod a odpadních vod, náležitostech povolení k vypouštění odpadních vod do vod povrchových a do kanalizací a o citlivých oblastech, ve znění nařízení vlády č. 229/2007 Sb., v platném znění, stanovuje ukazatele a hodnoty přípustného znečištění odpadních vod; ukazatele a hodnoty přípustného znečištění odpadních vod pro citlivé oblasti a pro vypouštění odpadních vod do povrchových vod ovlivňujících kvalitu vody v citlivých oblastech; ukazatele a hodnoty přípustného znečištění povrchových vod, které jsou vhodné pro život a reprodukci původních druhů ryb a dalších vodních živočichů.

Pro potřeby vytvoření Realizačního programu ČR č. 2: Specifické odpady ze zdravotnictví bylo provedeno šetření jednotlivých druhů zdravotnických odpadů, které jsou odstraňovány jako nebezpečný odpad v 19 velkých zdravotnických zařízeních vedených Ministerstvem zdravotnictví. Nepoužitelná cytostatika byla tvořena v roce 2002 dvanácti původci nebezpečných odpadů o hmotnosti 5,53 tun a třemi původci bez udání váhy. Nepoužitelná cytostatika byla tvořena 0,45 tuny nebezpečného odpadu na jednoho původce (AQG 2003).

Tabulka 4 ukazuje rozdělení nakládání s odpadem ze skupiny 18 02 00 odpady z výzkumu, z léčení, diagnostiky nebo prevence nemocí zvířat a skupiny 18 01 00 - odpady z diagnostiky, z porodnické péče, z léčení nebo prevence nemocí lidí. Převládá produkce skupiny odpadů 18 01 00. Nejméně jsou odpady skládkovány, nejvíce převládají ostatní způsoby nakládání s odpady (ČSU 2003).

skupina odpadu	produkce celkem	využití celkem	odstranění celkem	skládkování	spalování	ostatní způsoby	skladování
1801	18 564,5	461,5	2 634,8	16,5	2 496,9	15 468,1	196,5
1802	316,9	0	2,1	0,3	1,8	314,8	3,5
Celkem	18 881,4	461,5	2 636,9	16,8	2 498,7	15 782,9	200,0

Tab. 4 Nakládání s odpady skupiny 18 01 00 a 18 02 00 Katalogu odpadů v roce 2002 v tunách (ČSU 2003).

3. 3 Rozšíření léčiv v životním prostředí

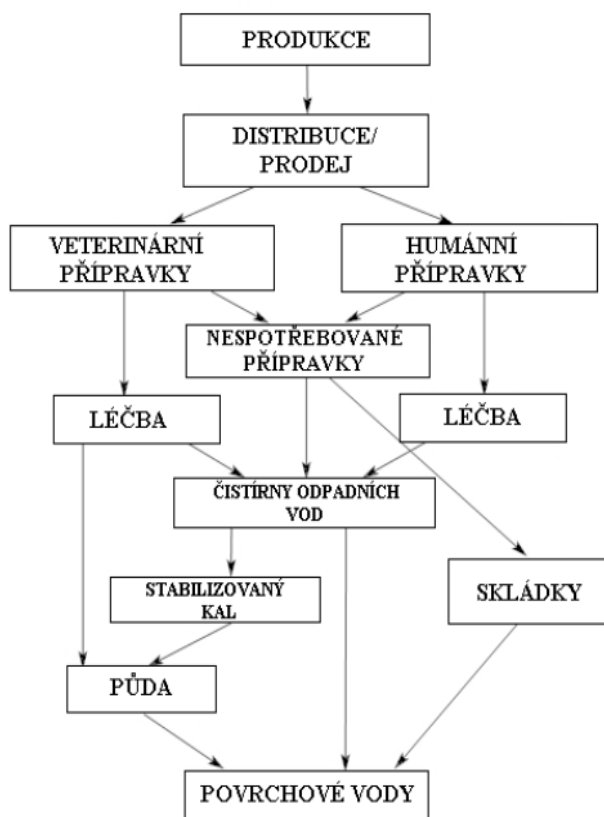
První výzkumy léčiv v životním prostředí byly provedeny již v 70. letech 20. století (Tabak et Bunch 1970). Zbytky látek v koncentraci ng/l až µg/l byly objeveny v řekách (Labe, Dunaj, Rýn, Neckar, Pád) (Zuccato et al. 2005), v jezerech (Bodamské jezero, jezera ve Švýcarsku) (Poiger et al. 2001), v podzemních vodách, v Severním moři a v Jaderském moři (Zuccato et al. 2005).

Výzkumu zbytků farmak v životním prostředí nejvíce věnují pozornost Švýcarsko, USA, Německo a dalších země západní Evropy. V projektu pro posouzení rizik léčiv na životní prostředí, spravovaným National Centers for Coastal Ocean Science (NCCOS), byly nalezeny aktivní substance léčiv ve všech složkách prostředí v koncentračním rozmezí od 1 ng/l až po 1 mg/l (NCCOS 2003). Ort et al. (2010) zkoumali vylučování 59 léčiv z nemocnic do městské čistírny odpadních vod pro 45 000 obyvatel (kontrastní látky nebyly v této studii zahrnuty). Modelová nemocnice byla tvořena přibližně 200 nemocničními lůžky, což odpovídá hustotě 4,4 lůžek na 1 000 obyvatel (typická hodnota pro rozvinuté země světa). Bylo zjištěno, že 28 z 59 zkoumaných látek farmaceutických reziduí z více než 85 % nepocházejí z nemocnice. Pouze pro 2 látky, trimethoprim (18 %) a roxithromycin (56 %), byla naměřena hodnota pozorování více než 15 %. Pět sloučenin bylo detekováno pouze v nemocniční odpadní vodě, 24 z nich nebylo detekováno ani v nemocniční odpadní vodě ani na přítoku do městské čistírny odpadních vod.

Detekované sloučeniny ve vodách jsou tvořeny hlavně antibiotiky, antiepileptiky, hormony, analgetiky, cytostatiky a antihypertenzivy (Ayscough et al. 2000).

Primární zdroje odpadních léčiv a metabolitů jsou tvořeny pacienty. Aktivní látky jsou z těla vylučovány ve formě metabolitů z výkalů a moči (Kotyza et al. 2009). Část cytostatik je z těla pacienta vyloučena do odpadu mimo nemocniční zařízení (Schwabe et Paffrath 2000). Komunální odpadní vody jsou postupovány do čistíren odpadních vod (ČOV). Zde nejsou všechny zachycovány a jsou vypouštěny do recipientu (obr. 3), kde mohou ovlivňovat říční biocenózu a transportovat se do dalších ekosystému. Zbytky léčiv mohou způsobit kontaminaci podzemních vod či pitných zdrojů. Pokud jsou čistírenské kaly používány jako hnojivo na zemědělských plochách, mohou zbytky léčiv kontaminovat zemědělské

plodiny sloužící pro obživu. Nepoužitá léčiva jsou umístována na skládky, odkud jsou transportována ve formě průsaků ze skládek do půdy. Léčiva mohou být neodborně odstraněna při spláchnutí do odpadu spotřebitelem (Kotyza et al. 2009).



Obr. 3: Tok léčiv do životního prostředí (Kotyza et al. 2009).

Druhy a množství léčiv používaných se v nemocnicích jsou odlišné od spotřeby léčiv běžné populace v domácnostech (Kümmerer 2001), proto lze nemocnice nebo domovy pro seniory považovat za bodové zdroje znečištění a odstranění léčiv z těchto bodových zdrojů je předmětem diskuzí (Heinzmann et al. 2008).

Přestože většina protinádorových léčiv je aplikována v nemocnicích, skutečný dopad nemocničních odpadních vod na zatížení komunálních odpadních vod je obtížné posoudit. Podávání některých sloučenin v rámci ambulantní péče a stejně jako pomalé vylučování některých látek (např. kapecitabinu, 5-fluorouracilu) znamená vylučování protinádorových léčiv a jejich metabolitů mimo nemocnice (Johnson et al. 2008). Zvyšující se trend aplikování cytostatických látek v ambulantní péči byl nedávno potvrzen ve Francii (Besse et al. 2012). Jejich analýza údajů

o spotřebě z místního centra onkologie poukázala na to, že 50 % cytostatik spotřebovaných v centru bylo předepsáno ambulantně a pouze 20 % z předepsaných léků bylo pacienty vyloučeno na místě. Tento trend znamená, že nemocnice již nepatří mezi hlavní zdroje vstupu cytostatik do životního prostředí. V případě, že by pacienti byli léčeni pouze v rámci dlouhodobější hospitalizace, mohlo by dojít k malému snížení hladin protinádorových léků v komunálních odpadních vodách. Alternativou pro snížení množství specifických toxických látek vypouštěných do odpadních vod z nemocničních oddělení pro léčbu onkologických onemocnění je oddělení moči pacientů léčených chemoterapeutiky (Lienert et al. 2007). Vhodnost separace doporučuje i Eitel et al. (2000). Na rozdíl od výše uvedených autorů Kümmerer et Al-Ahmad (2010) nedoporučují oddělení exkrementů pacientů vzhledem k vyššímu riziku ohrožení toxickými látkami pro případnou obsluhu toalet. Zaměstnanci by totiž při sběru byli vystaveni většímu riziku toxicity než běžná populace při vypouštění výkalů do komunálních odpadních vod.

Při nízkých průtocích v urbanizované zástavbě mohou koncentrace cytostatik dosáhnout úrovně několika ng/l. Existuje důvod předpokládat, že většinu léčiv nelze odstranit v čistírně odpadních vod a tudíž se mohou vyskytovat i v pitných vodách. Průměrně 75 % těchto léčiv je podáváno ambulantně a zbytek je použit pro hospitalizované pacienty, z toho průměrně 80 % léků je podáváno intravenózně a 20 % perorálně (Allwood et al. 2002). V příštích 10 - 20 letech by mohl být posun tohoto trendu směrem k většímu perorálnímu podání vzhledem k předpokládanému zvýšení podílu cytostatik podávaných v domácí léčbě i v počtu jejich dávek. Jedním z faktorů zvýšení počtu perorálního podání cytostatik je širší škála léků a kombinace chemoterapie. Cytostatická léčiva jsou tvořena tak, aby byla rychle z těla eliminována prostřednictvím vylučování.

V Evropě jsou udělovány licence pro cytotoxické látky Evropskou lékovou agenturou (EMA) od roku 1995. Evropská léková agentura navrhla jako hraniční hodnotu (předpokládanou koncentraci v prostředí) pro další posouzení nebezpečí pro životní prostředí koncentraci 10 ng/l pro jednotlivý lék (EMA 2006).

3. 3. 1 Množství používaných léčiv

V rámci Evropské unie je spotřebováno okolo 3 000 druhů látek v humánní medicíně a okolo 2 500 tun veterinálních léčiv, z toho je možné 180 z nich detekovat ve vodách. V Německu je registrováno 50 000 druhů léčiv, přičemž 90 % celkové spotřeby medikamentů je tvořeno 2 700 z nich. V Německu je registrováno 900 druhů různých účinných látek v léčivech (Kümmerer 2001), v Anglii dokonce 3 000 účinných látek (Ayscough et al. 2000). V České republice je registrováno 60 000 druhů léčiv, přičemž aktivně je obchodováno okolo 8 000 variant léků (SUKL 2014). Do těchto statistik nejsou zahrnuta léčiva z internetových prodejn, tudíž počet těchto léčiv je vyšší (Kümmerer 2001). Většina léčiv putuje tělem pacienta v nezměněné podobě a spolu s exkrementy jsou tyto léčiva dodávány do odpadních vod (Kümmerer 2001).

IMS health (2004) porovnávali ve Švýcarsku výskyt léčiv v nemocniční odpadní vodě s jejich reálnou spotřebou pro jednotlivé druhy léčiv. V odpadní vodě z nemocnic našli pouze 18 % z celkového seznamu 100 nejprodávanějších druhů léčiv.

3. 3. 2 Rozložitelnost a odstranění cytostatik

Je potřeba důsledně se věnovat hrozbě uniknutí léčiv do životního prostředí, proto se velká pozornost vědců zaměřuje na odstranění těchto léčiv při procesech v čistírnách odpadních vod. Jako slibný prostředek pro odstranění léčiv se jeví terciální čištění pomocí ozonizace odpadní vody v čistírnách odpadních vod nebo přidání práškového aktivního uhlí (Reungoat et al. 2010). Dávkami práškového aktivního uhlí o koncentraci 10 - 20 mg/l bylo odstraněno široké spektrum mikropolutantů (Snyder et al. 2007). Eliminace cytostatik adsorpcí (například na aktivovaný kal) je uskutečnitelná pouze u menšího počtu látek, jako jsou např. epirubicin a mitoxantron (Kümmerer et Al-Ahmad 1999).

Biologická rozložitelnost chemoterapeutik je závislá na způsobu jejich účinku a chemické struktuře. Většina chemoterapeutik je charakterizována nízkou biologickou rozložitelností, protože cytotoxické léky jsou hydrofilní a snadno jsou absorbovány do kalu, některé molekuly obsahují atomy halogenů, které jsou problematické pro biodegradaci a tato léčiva mohou být toxická pro bakterie přítomné v čistírnách odpadních vod (Johnson et al. 2008) Z tohoto důvodu mnoho látek prochází čistírnou odpadních vod v nezměněné podobě. Proces biologického čištění vody mohou snižovat přítomná antibiotika (Lenz et al. 2007).

NoMix toalety mohou přispět k snížení vtoku léčiva do městských odpadních systémů z domácností. Tyto toalety by měly v průměru snížit o 60 až 70 % hmotnost vylučovaného léčiva a přibližně o 50 % ekotoxikologická rizika humánních léčiv pro odpadní vody (Lienert et Larsen 2010).

3. 3. 3 Evropské projekty pro zjišťování výskytu léčiv v životním prostředí

Projekt Evropské unie Poseidon se zabýval hodnocením technologií pro odstraňování přípravků pro osobní hygienu a pro odstraňování léčiv. Projekt prokázal, že výskyt látek v odpadních vodách odpovídá množství použitých přípravků na vybraném území. Projekt se zabýval čištěním odpadních vod a optimalizací metod pro odstranění léčiv z odpadních vod (flotací, koagulací, flokulací) (Ternes et al. 2004).

CytoThreat (Fate and effects of cytostatic pharmaceuticals in the environment and identification of biomarkers for an improved risk assessment on environmental exposure) je zacílen na potřebu posouzení rizik léčiv uvolněných do životního prostředí se zaměřením na cytostatika. Cytostatika uvolněná do životního prostředí mohou vést ke zvýšenému výskytu rakoviny, snížení plodnosti a malformaci plodu. CytoThreat zkoumá působení cytostatik na vodní organismy na různých trofických úrovních i možné kombinační účinky cytostatik v životním prostředí. Projekt poskytne znalosti o hrozbě cytostatik a navrhne doporučení a legislativu pro zacházení s léčivy. CytoThreat probíhá v roce 2011 - 2014. Partnery tvoří pět členských států Evropské unie s odborníky v oblasti analytické chemie, vodní a genetické toxikologie a bioinformatiky (Filipič 2011).

The Pharmas Project (Ecological and human health risk assessments of antibiotics and anti-cancer drugs found in the environment) je zacílen na posouzení vlivu rizika léčiv v životním prostředí plynoucího pro volně žijící organismy a lidskou populaci. Projekt je zaměřen na léčivé přípravky antibiotik a léků proti rakovině. Posuzuje vzniklá rizika pro vodní organismy, způsobená koncentrací léčiv v životním prostředí, zkoumá chování léčiv ve vodách a navrhuje potřebnou úpravu legislativy vzhledem k naměřeným hodnotám (Sumpter et Roig 2013).

Projekt Pills (Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources) se zabýval metodami pro snížení farmaceutických zbytků v odpadní vodě a výzkumu bakterií odolných vůči antibiotikům v odpadních vodách. Projekt měl za cíl získat ucelené znalosti o léčbě v nemocnicích a lokální léčbě pacientů v jejich domově. Projekt zjišťoval koncentrace farmaceutických reziduí u bodových zdrojů (např. v nemocnicích nebo pečovatelských domech) a testoval zde nové technologie čištění odpadních vod s cílem najít optimální podmínky pro odstraňování zbytků léčiv. Projekt probíhal v letech 2008 - 2012. Na projekt navazuje projekt No pills in waters, který má za cíl snížení znečištění ve vodách způsobené farmaceutickými rezidui. Tohoto cíle může být jednak částečně dosaženo technickými opatřeními, ale také především tím, že budou snižovány vstupní lékařské komponenty v odpadních vodách, cílenou výchovou spotřebitelů k trvale udržitelnému zneškodňování nepoužitých léčiv jejich donesením do lékáren a případně i technologickými inovacemi (Stemplewski 2013).

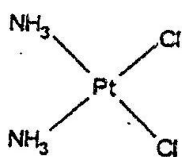
Kromě oficiálních projektů se výzkumem reziduí léčiv v životním prostředí zabývají i jednotlivé výzkumné týmy po celém světě.

3. 3. 4 Cytostatika platinové řady

Odpadní vody v nemocnicích jsou kontaminovány platinovými kovy od pacientů léčených cytostatiky platinové řady - cisplatinou, karboplatinou, oxaliplatinou a dalšími. Platina je vylučována do městských kanalizací z důvodu pozdního vyloučení cytostatik z těla pacientů po opuštění ambulantní léčby (Kümmerer et al. 1999). Hladina platiny v moči pacientů byla naměřena po 4 - 6 hodinách léčby v průměrné koncentraci 7,06 mg v jednom litru moči (Venitt et al. 1984).

Cisplatina

Cisplatina (obr. 4) je využívána pro léčbu u testikulárního karcinomu (kombinace neomycinu s viblastinem), u karcinomu dělohy a vaječníků (v kombinaci s cyklofosfamidem nebo doxorubicinem) a u léčby plic (v kombinaci s etoposidem). Poločas eliminace cisplatiny je kolem třiceti minut. Nežádoucí účinky jsou tvořeny zvracením, neurotoxicitou a útlumem krvetvorby (Hynie 2003).



Obr. 4: Strukturální vzorec cisplatiny (Hynie 2003).

Cisplatina je z 90 % vyloučena močí a z 10 % žlučí, ze 2 % je vyloučena do stolice, z toho 10 - 40 % cisplatiny je vyloučeno do moči během 24 hodin. Dalších 35 % až 50 % je vyloučeno močí do 5 dní od podání. Oxaliplatin je z 50 % vyloučena močí, ze 2 % vyloučena stolicí. Karboplatina je vylučována močí v nezměněné podobě v 70 %. Ve formě metabolitů je v 60 % až 70 % vyloučena močí během 24 hodin (Zimová et al. 2012). Cisplatina je ze 75 % metabolizována v lidském organismu na aktivní akvakomplexy. Podobně je metabolizována oxaliplatin. Karboplatina je naopak velmi stabilní (Lenz et al. 2007). Tabulka 5 ukazuje spotřebu počtu balení a hmotnost cytostatik platinové řady v České republice. Největší objem balení léčiv je spotřebován u cisplatiny (Zimová et al. 2012).

Rok	Léčivá látka	Kg	počet bal.
2007	CISPLATIN	1,5480	43608
	CARBOPLATIN	9,0382	37816
	OXALIPLATIN	2,3989	29698
2008	CISPLATIN	1,7071	49804
	CARBOPLATIN	9,4384	38868
	OXALIPLATIN	2,3477	29563
2009	CISPLATIN	1,6605	45982
	CARBOPLATIN	9,9181	41229
	OXALIPLATIN	2,6775	32221
2010	CISPLATIN	1,8407	49145
	CARBOPLATIN	10,4274	40937
	OXALIPLATIN	3,2442	36485
2011	CISPLATIN	1,7324	47275
	CARBOPLATIN	10,5240	38496
	OXALIPLATIN	2,9773	35059

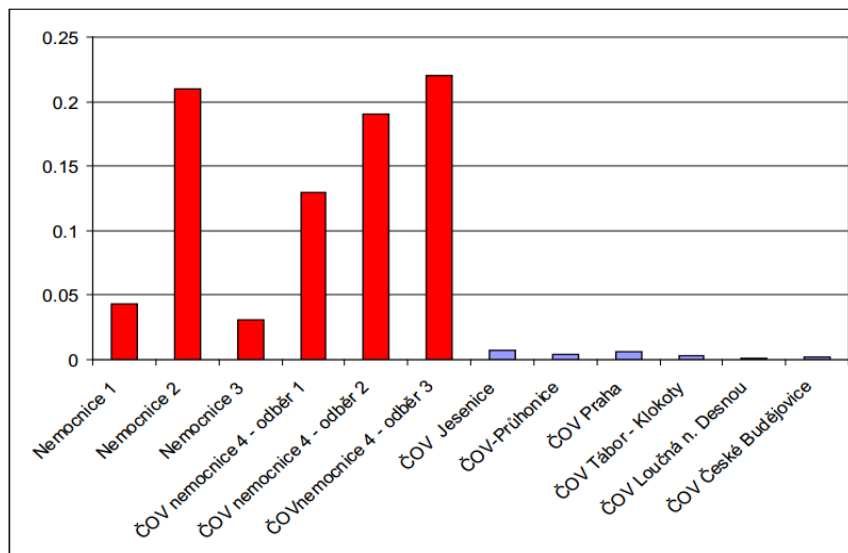
Tab. 5: Spotřeba cytostatik platinové řady v České republice od roku 2007 do roku 2011 (Zimová et al. 2012).

U cytostatik platinové řady převládá v České republice ambulantní způsob léčby. Pacienti tudíž většinu léčiv vyloučí do městské kanalizace, do odpadní vody z nemocnic je vyloučeno minimum těchto látek. V roce 2010 bylo v ambulantní péči aplikováno 78 % karboplatiny, 83 % cisplatiny a 89 % eloxatinu (tab. 6).

rok	název	celkem spotřeba	spotřeba pro lůžkové pacienty mg	spotřeba pro ambulantní pacienty mg	% ambulantní pacienti
2008	Carboplatin Eb.	25 700	10 800	14 900	58
	Cisplatin Eb.	37 140	9 470	27 670	75
	Eloxatin	86 350	150	86 200	99,8
2009	Carboplatin Eb.	69 400	6 250	63 150	91
	Cisplatin Eb.	74 535	8 675	65 860	88
	Eloxatin	269 200	117 320	151 880	56
2010	Carboplatin Eb.	90 550	20 250	70 300	78
	Cisplatin Eb.	70 170	11 750	58 420	83
	Eloxatin	137 450	15 350	122 100	89

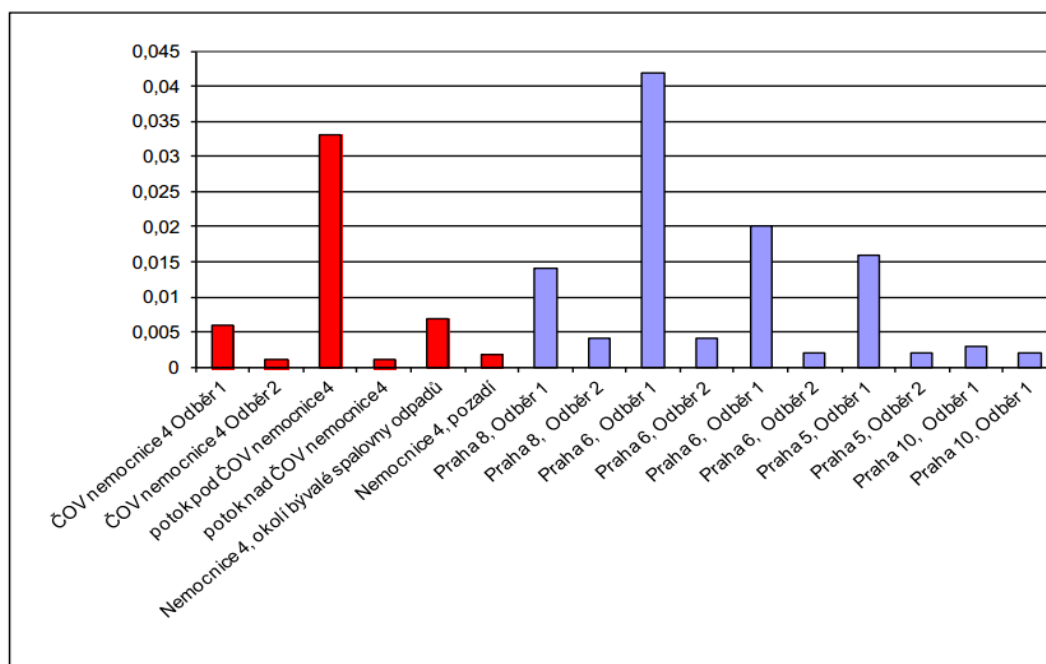
Tab. 6: Počet pacientů docházejících na ambulantní ošetření cytostatiky platinové řady v procentech (Zimová et al. 2012).

Zimová et al. (2012) vyhodnocovali data o obsahu platiny v odpadních kalech z čistírny odpadních vod a z nemocnic. V odpadních kalech z městských čistíren odpadních vod se obsah platiny pohyboval od 0,01 do 0,02 mg/kg. V odpadních kalech z nemocnic se obsah platiny pohyboval od 0,03 mg/kg po 0,23 mg/kg, což poukazuje na zvýšenou kontaminaci kalu platinou z nemocnic (obr. 5).



Obr. 5: Obsah platiny v kalu z čistíren odpadních vod z nemocnicí a měst (Zimová et al. 2012).

Obsah platiny v zemině v areálu nemocnic se pohyboval od 0,001 po 0,033 mg/kg, v pozadové oblasti kolísal od 0,002 do 0,042 mg/kg (obr. 6).



Obr. 6: Obsah platiny v zeminách (mg/kg) (Zimová et al. 2012).

Zimová et al. (2012) zkoumali i sedimenty a usazovací nádrže. Obsah platiny se pohyboval v sedimentu ve vodočtu od 0,002 mg/kg po 0,018 mg/kg.

V dešťových usazovacích nádržích se obsah platiny pohyboval od 0,001 mg/kg do 0,012 mg/kg.

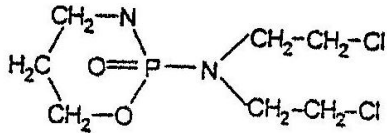
Kümmerer et al. (1999) měřili obsah platiny v odpadních vodách. Koncentrace platiny kolísala v odpadních vodách z nemocnic za dobu dvou hodinového sběru dat mezi 20 a 3580 ng/l. Denní průměr činil mezi 10 a 600 ng/l. Menší koncentrace platiny byly nalezeny v nemocnicích s menší kapacitou pacientů. Použití látek s platinou pro léčbu jednoho pacienta za rok se pohybuje od 14 mg (nejnižší podávaná léčebná dávka) do 150 mg (nejvyšší podávaná léčebná dávka). Celkový objem platiny v městské kanalizaci byl v roce 1996 v Německu kalkulován na 14,3 kg ročně, což představuje 12 % emisí platiny do životního prostředí ročně. V Nizozemí platina z nemocnic představuje 6 % zátěže ročně, v Rakousku 3,3 % zátěže ročně.

Lenzová et al. (2007) pomocí membránového bioreaktoru a následné adsorpci na aktivovaný kal a UV ošetřením snížili koncentraci platiny v odpadní vodě z lůžkového oddělení onkologie ve Vídni z 3 - 250 µg/l na 2 - 150 µg/l, v závislosti na vstupní koncentraci systém pracoval s účinností 51 - 63 %.

3. 3. 5 Cyklofosfamid

Cyklofosfamid (obr. 7) je metabolicky aktivován v játrech, při této aktivaci vzniká toxický akrolein. Cyklofosfamid je využíván pro léčbu solidních nádorů a hematologických malignit. Pro imunosupresivní účinky je využíván v léčbě v nefrologii, dermatologii a revmatologii. Nežádoucí účinky jsou tvořeny zvracením, průjmy, alopecií. Lék se podává v infuzi v dávce 400 - 800 mg/m², perorálně v dávce 50 - 200 mg denně (Hynie 2003). Cyklofosfamid je z těla vylučován močí v nezměněné podobě z 10 % (Anderson et al. 2005).

V Německu byla odhadnuta každoroční spotřeba na 200 - 400 kilogramů cyklofosfamidu a ifosfamidu (Kümmerer et al. 2000).



Obr. 7: Strukturní vzorec cyklofosfamidu (Hynie 2003).

Výskyt cyklofosfamidu v životním prostředí

Steger-Hartmann et al. (1996) stanovili hodnotu cyklofosfamidu ve vzorku odpadních vod z nemocnic o koncentraci 20 - 4500 ng/l, na přítoku do čistírny odpadních vod byla koncentrace naměřena v hodnotě 143 ng/l, v čistírně odpadních vod koncentrace poklesla na 17 ng/l. Kümmerer (2001) zjistil koncentraci 0,02 - 4,5 µg/l cyklofosfamidu v odpadní vodě z onkologického oddělení. Yin et al. (2010) zkoumali odpadní vody z 21 nemocnic různé velikosti v Pekingu v Číně v rozmezí 1 - 7 dnů. Z 65 analyzovaných vzorků odpadních vod byl cyklofosfamid zjištěn ve 47 vzorcích o koncentraci v rozmezí 46 - 2000 ng/l (medián 100 ng/l). Catastini et al. (2008) naměřili koncentraci 30 - 900 ng/l v nemocniční vodě, v čistírně odpadních vod koncentrace poklesla na 300 ng/l.

Zuccato et al. (2000) zjistili koncentraci cyklofosfamidu odpovídající 2 - 10 ng/l v řece Lambro poblíž Milána v Itálii v roce 1997, ale v opakovaném měření v roce 2001 cyklofosfamid nebyl detekován (Calamari et al. 2003). Valcárcel et al. (2011) analyzovali cyklofosfamid v řekách ve Španělsku. Koncentrace cyklofosfamidu byla naměřena pod 3 ng/l. Koncentrace cyklofosfamidu v povrchových vodách byly naměřeny v rozmezí od nejnižší 50 pg/l až do 10,1 ng/l (Buerge et al. 2006). Moldovan (2006) naměřil hodnotu cyklofosfamidu v povrchové vodě o koncentraci 64,8 ng/l, Ternesem v roce 1998 byla zjištěna koncentrace 80 ng/l.

Cyklofosfamid byl zjištěn ve výtoku ze skládky v rozmezí 97 až 192 ng/l (Jjemba 2008).

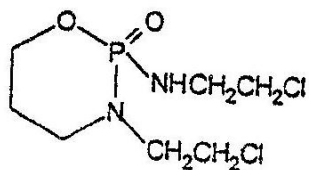
Buerge et al. (2006) testovali eliminaci cyklofosfamidu a ifosfamidu na dvou švýcarských čistírnách odpadních vod s použitím analytické metody založené na extrakci pevné fáze a kapalinové chromatografie. Sloučeniny byly detekovány v koncentracích < 0,3 až 11 ng/l, což odpovídalo koncentraci vypočtené z údajů o spotřebě látek a jejich vylučování. V povrchových vodách se koncentrace cyklofosfamidu a ifosfamidu pohybovaly v rozmezí $\leq 50 - 170$ pg/l, což jsou nižší naměřené hodnoty než hodnoty pro akutní ekotoxikologické účinky (mg/l).

Buerge et al. (2006) dále simulovali v laboratorních podmínkách adsorpci cyklofosfamidu na aktivovaný kal. Sbírali směsné vzorky o počáteční koncentraci cyklofosfamidu 100 ng/l denně, degradace cyklofosfamidu nebyla prokázána. V laboratoři také simulovali přirozený rozklad cyklofosfamidu v jezerní vodě, poloviční koncentrace byla dosažena při teplotě 20 °C po 80 dnech ve tmě a po 44 dnech při umělém osvětlení. Navrhli využít fotochemickou metodu pro degradaci léčiv v čistírnách odpadních vod.

Steger-Hartmann et al. (1997) hodnotili v čistírně odpadních vod biologickou rozložitelnost cyklofosfamidu. Pro posouzení biologické rozložitelnosti cyklofosfamidu bylo využito standardizovaných testovacích systémů Zahn-Wellens/EMPA. Cyklofosfamid byl detekován v odpadní vodě o koncentraci v rozmezí od 20 ng/l do 4,5 µg/l. Cyklofosfamid vykazoval nízkou rozložitelnost, na výtoky čistírny odpadních vod koncentrace byla tvořena v rozmezí 7 - 143 ng/l. Dále simulovali v laboratorních podmínkách adsorpci cyklofosfamidu na aktivovaný kal. V průběhu 39 denní nepřetržité aplikace kontaminantu bylo v odpadních vodách přítomno více než 83 % cyklofosfamidu v nezměněné podobě.

3. 3. 6 Ifosfamid

Ifosfamid (obr. 8) je analog cyklofosfamidu. Ifosfamid je využíván u nádorů prsu, ovaria, varlat a sarkomů. Nežádoucí účinky jsou tvořeny poškozením srdce a ledvin, vznikem sekundárních nádorů. Vždy je nutné aplikovat uroprotektivum. Lék je podáván parenterálně v dávkovém rozmezí 700 - 5000 mg/m² (Hynie 2003).



Obr. 8: Strukturální vzorec ifosfamidu (Hynie 2003).

Výskyt ifosfamidu v životním prostředí

Steger-Hartmann et al. (1996) stanovili hodnotu ifosfamidu ve vzorcích odpadních vod o koncentraci 24 ng/l. Kümmerer (2001) zjistil koncentraci 0,006 až 1,9 µg/l ifosfamidu v odpadních vodách z onkologického oddělení. Na přítoku komunálních čistíren odpadních vod byly naměřeny hodnoty ifosfamidu o koncentracích 0,01 - 0,03 µg/l bez předčištění. V předcházející studii Kümmerera et Al-Ahmada (1997) průměrná koncentrace ifosfamidu byla stanovena na 109 ng/l v odpadní vodě z nemocnic a na přítoku do čistírny odpadních vod 40 ng/l. Na přítoku komunálních čistíren odpadních vod byly naměřeny hodnoty ifosfamidu o koncentraci 6,2 - 8,5 ng/l, Ternes (1998) naměřil hodnotu na přítoku čistírny odpadních vod pro 15 000 obyvatel o koncentraci 2 900 ng/l. Catastini et al. (2008) vyhodnotili koncentraci ifosfamidu na 30 - 900 ng/l v odpadní vodě z nemocnic a v čistírně odpadních vod na 100 ng/l.

Negreira et al. (2013) analyzovali vzorky 17 cytostatik a jejich metabolitů v čistírně odpadních vod v průběhu 8 dnů. Ifosfamid byl naměřen v koncentraci od 7,3 po 43,3 ng/l. Yin et al. (2010) zkoumali odpadní vody z 21 nemocnic různé velikosti v Pekingu v Číně v rozmezí 1 - 7 dnů. Z 65 analyzovaných vzorků odpadních vod byl ifosfamid zjištěn v 38 vzorcích o koncentraci v rozmezí 4 - 10 647 ng/l (medián 151 ng/l).

Valcárcel et al. (2011) analyzovali ifosfamid v řekách ve Španělsku. Koncentrace ifosfamidu byla v řece Guadarrama naměřena o koncentraci 41 ng/l, v ostatních řekách pod 1 ng/l. Takto vysoká koncentrace mohla být způsobena výtokem čistírny odpadních vod z nemocnice v Guadarramě. Ternes (1998) naměřil hodnotu povrchové vodě 20 ng/l, Buerge et al. (2006) naměřili koncentraci od 0,05 do 0,14 ng/l.

Ifosfamid byl zjištěn ve výtoku ze skládky v rozmezí 42 až 32 ng/l (Jjemba 2008).

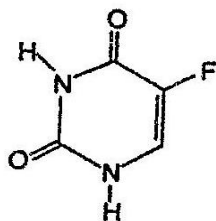
Schecker et al. (1998) zkoumali chování ifosfamidů pomocí lysimetru v laboratorních podmínkách. Pomocí methanu odstranili po 120 dnech až 50 % ifosfamidů.

Kümmerer et al. (2000) vypočítali odhad koncentrace v životním prostředí (PEC) na 0,8 ng/l pro ifosfamid v německých povrchových vodách.

3. 3. 7 5-fluorouracil

5-fluorouracil (obr. 9) blokuje syntézu kyseliny thymidylové a syntézu DNA. Je využíván u kožních nádorů, metastáz v játrech, karcinomu trávicího traktu, žaludku a pankreatu. V kombinaci je využíván pro léčbu rakoviny prsu, karcinomu ovaria a močového měchýře. Podává se ve velké dávce po dobu několika dní (400 - 500 mg/m² kůže denně po dobu 5 dní). Nežádoucí účinky jsou tvořeny zvracením, průjmy, alopecií, dermatitidou (Hynie 2003). 5-fluorouracil se vylučuje z těla močí v nezměněné podobě z 11 - 20 % (Anderson et al. 2005).

Za předpokladu, že populaci Británie tvoří 59 milionů lidí, v roce 2002 odhadnuli Allwood et al. (2002) spotřebu 5-fluorouracilu na 125 µg denně na osobu. Buerge et al. (2006) odhadnuli spotřebu cyklofosfamidů na 20,5 µg denně na osobu ve Švýcarsku.



Obr. 9: Strukturální vzorec 5-fluorouracilu (Hynie 2003).

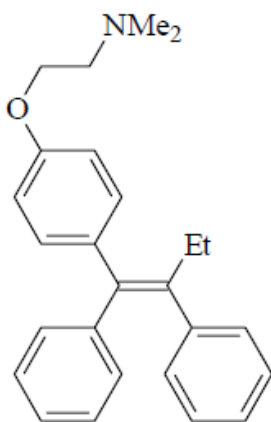
Výskyt 5-fluorouracilu v životním prostředí

Maximální koncentrace pro 5-fluorouracil byla naměřena v 10 odpadních vodách z nemocnic o koncentraci 27 ng/l (Kovalova et al. 2009). Ve studii Mullota et al. (2009) byla koncentrace nezměněného 5-fluorouracilu naměřená v rozmezí 0,09 - 4,0 µg/l. V další studii (Mahnik et al. 2004) byl naměřen 5-fluorouracil v odpadních vodách z onkologických ambulancí o koncentraci 20 - 122 µg/l. Tauxe-Wuerschová et al. (2006) detekovali 5-fluorouracil v odpadních vodách z nemocnic, v komunální odpadní vodě a v čistírně odpadních vod. Detekce 5-fluorouracilu byla ve všech vodách pod zjištěným limitem zvolené metody. V několika dalších studiích se nepodařilo autorům změřit koncentraci 5-fluorouracilu z důvodu nedostatečně zvolené citlivosti metody.

Kümmerer et Al-Ahmad (1997) sledovali výskyt 5-fluorouracilu v pitné vodě z vodovodního řádu. Naměřili koncentraci větší než 128 mg/l.

3. 3. 8 Tamoxifen

Tamoxifen (obr. 10) je analogem klomifenu. Tamoxifen snižuje hladinu fibrinogenu a cholesterolu, zvyšuje denzitu kostní tkáně. Je využíván u žen po menopauze pro léčení nádorů prsu. Nežádoucí účinky jsou tvořeny návaly, nauzeou, tromboflebitidou. Je dávkován v rozmezí 10 - 20 mg dvakrát denně (Hynie 2003).



Obr. 10: Strukturní vzorec tamoxifenu (Hampl et Paleček 2002).

Výskyt tamoxifenu v životním prostředí

Roberts et Thomas (2006) sledovali výskyt tamoxifenu, léku využívaného k léčbě rakoviny prsu, v odpadních vodách v Anglii. Koncentrace na přítoku do čistírny odpadních vod činila 0,15 µg/l, na odtoku 0,20 µg/l. Koncentrace tamoxifenu v zahuštěném kalu byla naměřena od 146 do 369 ng/l. V ústí řeky Tyne v Anglii byla naměřena koncentrace od 27 do 212 ng/l.

Negreira et al. (2013) analyzovali vzorky 17 cytostatik a jejich metabolitů v čistírně odpadních vod v průběhu 8 dnů. Tamoxifen byl naměřen v koncentraci od 3,5 po 17,2 ng/l. Tauxe-Wuerschová et al. (2006) detekovali tamoxifen v odpadních vodách z nemocnic, v komunální odpadní vodě a v čistírně odpadních vod. Tamoxifen byl zjištěn v odpadních vodách z nemocnic, v komunální odpadní vodě o koncentraci 6 - 15 ng/l, avšak po průchodu čistírnou již nebyl detekován.

Ashton et al. (2004) vypočítali odhad koncentrace v životním prostředí (PEC) na 63 ng/l pro tamoxifen v povrchových vodách, ale v reálném prostředí naměřili koncentraci < 10 ng/l.

3. 3. 9 Výskyt ostatních druhů cytostatik v životním prostředí

Aherne et al. (1990) zjistili přítomnost 8,5 ng/l bleomycinu v řekách v jihovýchodní Anglii, na přítoku do čistírny byla koncentrace naměřena o hodnotě 15,8 ng/l. Mahnik et al. (2004) naměřili hodnotu bleomycinu v odpadních vodách z onkologického oddělení od 8 600 do 124 000 ng/l.

Catastini et al. (2008) naměřili hodnotu methotrexátu v čistírně odpadních vod o koncentraci 30 ng/l, zatímco v odpadní vodě z nemocnic hodnota činila až 200 ng/l. Methotrexát byl v odpadní vodě z nemocnic pozorován pouze u 21,5 % vzorků v maximální koncentraci 4 689 ng/l, ale hodnota 80 percentilu byla 245 ng/l Yin et al. (2010).

Negreira et al. (2013) analyzovali vzorky 17 cytostatik a jejich metabolitů v čistírně odpadních vod v průběhu 8 dnů. Ve vybrané čistírně objevili přítomnost pouze pěti z nich. Capeticabin byl naměřen v koncentraci od 8,2 po 27 ng/l.

Metotrexát byl naměřen v koncentraci od 2,1 po 20,1 ng/l. 6(α)-hydroxypaclitaxel byl naměřen v koncentraci 4,4 ng/l.

Mahnik et al. (2007) naměřili koncentraci 260 - 1 350 ng/l daunorubicinu v nemocniční odpadní vodě.

Catastini et al. (2008) naměřili koncentraci 110 - 600 ng/l etoposidu v nemocniční odpadní vodě, zatímco Yin et al. (2010) naměřili koncentraci v rozmezí pouze od 6 do 380 ng/l.

Maximální koncentrace pro gemcitabin a jeho metabolit 20,20-difluorodeoxyuridine byly naměřeny v 10 odpadních vodách z nemocnic o koncentraci 38 a 840 ng/l (Kovalova et al. 2009).

Yin et al. (2010) zkoumali odpadní vody z 21 nemocnic různé velikosti v Pekingu v Číně v rozmezí 1 - 7 dnů. Bylo testováno devět cytostatických látek (methotrexát, azathioprin, doxorubicin, doxorubicinol, vinkristin, ifosfamid, cyklofosfamid, etoposid a prokarbazin). Azathioprin byl detekován o koncentraci 15 ng/l. Doxorubicin, doxorubicinol, vinkristin a prokarbazin nebyly v této studii zjištěny.

Weissbrodt et al. (2009) analyzovali spotřebu jodové RTG kontrastní látky (ICM) a cytostatik při lékařských aplikacích na radiologii a onkologii a jejich vypouštění do nemocničních odpadních vod a nakonec do odpadních vod na komunální čistírně odpadních vod. Bylo zjištěno, že úroveň emisí v rámci jednoho dne i v intervalu několika dní byly korelovány s farmakokinetikou léčiv a se spotřebovaným množstvím léčiv v nemocnici. Celkové emise ICM byly během dne naměřeny od 255 až po 1 259 g/den. Cytostatické látky byly naměřeny v maximálních emisích 8 - 10 mg/den. Celkem 1,1 % (5-fluorouracilu), 1,4 % (gemcitabinu), 3,7 % (2',2'-difluorodeoxyuridine - hlavního metabolitu gemcitabinu) z množství použité dané látky bylo nalezeno v nemocničních odpadních vodách. Celkové emise ICM byly nalezeny ze 49 % z celkového použití. Nízký podíl léčiv nacházejících se v odpadních vodách ze zdravotnických zařízení je vysvětlen především počtem léčiv spotřebovaných v nemocnici, ale hlavním faktorem vzniku odpadu z léčiv je vylučování v domácím prostředí od ambulantních pacientů (50 % ambulantních pacientů vylučuje kontrastní látky podávané při ozařování a 70 % podávaných cytostatik).

3. 4 Toxicita cytostatik pro vodní organismy

Efekt působení těchto látek na organismy by měl být posuzován standardními testy na toxicitu. Speciální pozornost je nutno věnovat látkám jako cytostatikům (karcinogenní, mutagenní, embryotoxické účinky), antibiotikům (potencionální bakteriální toxicita), hormonům (vysoký práh účinku), chlorfenolům (adsorpce organických sloučenin halogenů) a těžkým kovům (rtuť, platina, gadolinium, kontrastní látky - vysoká toxicita) (Kümmerer 2001).

Zounková et al. (2007) zkoumali pět cytostatických látek používaných ve vysokých dávkách v České republice (cyklofosfamid, cisplatina, 5-fluorouracil, doxorubicin a etoposid). Jejich ekotoxicita byla studována na třech trofických úrovních. Zástupcem bezobratlých konzumentů byl korýš *Daphnia magna* (hrotnatka velká) - test akutní imobilizace, zástupcem producentů byla řasa *Pseudokirchneriella subcapitata* (test inhibice růstu) a destruentem byla bakterie *Pseudomonas putida* (test inhibice růstu). Genotoxicita byla hodnocena u *Escherichia coli* pomocí SOS-chromotestu (s metabolickou aktivací i bez ní) a testu na modifikovaném kmenu kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* (pivní kvasinky). Testované sloučeniny vykazovaly efekt při většině biologických testů s EC50 (střední účinná koncentrace) a LOC (nejnižší koncentrace, při kterém je zaznamenán vliv testované látky) v hodnotách od µg/l po mg/l. Nejtoxičtější sloučeninou byl vyhodnocen 5-fluorouracil v testech s *Pseudomonas putida* (EC50 = 0,027 mg/l) a *Pseudokirchneriella subcapitata* (EC50 = 0,11 mg/l), naopak cisplatina a doxorubicin byly vyhodnoceny jako nejtoxičtější sloučeniny pro *Daphnia magna* (EC50 = 0,64 a 2,0 mg/l). Tyto dvě sloučeniny byly vyhodnoceny jako nejvíce genotoxické v SOS-chromotestu [minimální koncentrace genotoxicity (MGC) = 0,07 až 0,2 mg/l] a 5-fluorouracil byl nejvíce genotoxický v testu s kvasinkami *Saccharomyces cerevisiae* (MGC = 0,02 mg/l).

Zounková et al. (2010) zkoumali ekotoxicitu a genotoxicitu u ze tří běžně používaných cytostatik 5-fluorouracilu, cytarabinu a gemcitabinu a jejich hlavní metabolity fluoro-b-alanin, uracil-1-BD-arabinofuranosid a 20,20-difluorodeoxyuridine. Účinky byly studovány se zástupcem bezobratlých konzumentů *Daphnia magna* (test akutní imobilizace), se zástupcem producentů řasy *Desmodesmus subspicatus* (test inhibice růstu) a s destruentem bakterií *Pseudomonas*

putida (test inhibice růstu). Genotoxicita byla hodnocena u *Salmonella choleraesuis* Umu testem. Hodnoty EC50 (střední účinná koncentrace) byly naměřeny v rozmezí od 44 µg/l (5-fluorouracilu v testu s *Pseudomonas putida*) a 200 mg/l (cytarabin při testu akutní toxicity s *Daphnia magna*). Nejvíce toxickou sloučeninou byl 5-fluorouracil. Při studiu metabolitů byla naměřena nízká nebo žádná toxicita, pouze při metabolitu 5-fluorouracilu (fluoro-b-alanin) byla způsobena nízká toxicita pro *Desmodesmus subspicatus* a *Pseudomonas putida* s EC50 hodnotou 80 a 140 mg/l. U všech cytostatik byly naměřeny genotoxické koncentrace (MGC) v rozmezí 40 - 330 mg/l.

Akutní toxicita metotrexátu ovlivňuje *Tetrahymena pyriformis* (hruštičku maloústou), střední účinná koncentrace byla naměřena EC50 (48 h) = 45 mg/l. Teratogenita v rybích embryích byla pozorována při ještě vyšších koncentracích pro EC50 (48 h) = 85 mg/l (Henschel et al, 1997). Pro chronické údaje toxicity tamoxifenu pro *Acartia tonsa* činila střední účinná koncentrace 49 µg/l (Andersen et al. 2001).

Overbeck et al. (1996) zkoumali působení genotoxických účinků cisplatinu a karboplatiny na *Escherichia coli*. Bylo zjištěno, že karboplatina vykazuje méně cytotoxický účinek (kritériem byla ztráta schopnosti tvořit kolonie). Pro stejný toxický účinek byla potřebná dávka karboplatiny zvětšena 60 krát.

Sanderson et Thomsen (2004) měřili střední účinnou koncentraci methotrexátu, kapecitabinu, lapatinibu, 5-fluorouracilu a thiotepy pro *Algae* (řasy), *Daphnia* (hrotnatky) a *Osteichthyes* (ryby). Střední účinná koncentrace thiotepy pro *Daphnia* byla naměřena EC50 = 546 mg/l. Střední účinná koncentrace lapatinibu pro *Daphnia* byla naměřena EC50 = 0,17 mg/l. Střední účinná koncentrace methotrexátu pro *Algae*, *Daphnia* a *Osteichthyes* byla naměřena EC50 = 260, > 1000 a 85 mg/l. Střední účinná koncentrace 5-fluorouracilu pro *Algae*, *Daphnia* a *Osteichthyes* byla naměřena EC50 = 0,11, 25 a > 1000 mg/l. Střední účinná koncentrace kapecitabinu pro *Algae*, *Daphnia* a *Osteichthyes* byla naměřena EC50 = 0,58, 850 a 870 mg/l.

Cytostatická léčiva ovlivňují vztah mezi parazitem a hostitelem. Pokud je hostitel léčen cytostatikou, jejich účinek může napomoci hostiteli v obraně proti organismu. Doxorubicin, tamoxifen, methotrexát byly označeny jako účinné parazitocidní činidla proti mnoha druhům prvoků (Morley 2009). Methotrexát nevykazoval účinnost proti *Toxoplasma gondii* (Harris et al. 1988), *Babesia bovis* (klíštěnka hovězí) (Nott et Bagnara 1993) ani *Leishmania tropica* (Sanchez et al. 1994).

Methotrexát a cyklofosfamid působí negativně, účinky způsobené parazitem jsou zvětšovány a prodlužují dobu infekce. U ptáků způsobují potlačení tělesné hmotnosti, změny v cholesterolu, globulinu, albuminu a plazmatické hladině proteinu. Cyklofosfamid v těle savců podporuje odolnost parazita (Johnson et al. 1974).

3. 5 Výskyt cytostatik v pracovním prostředí

Mezi osoby, které mohou být vystavené vlivu cytostatik, je možné zařadit zdravotnický personál, který denně připravuje roztoky skládající se z několika druhů cytostatik, pracovníky vykonávající sanitaci hygienických zařízení onkologických pacientů a zdravotnický personál aplikující cytostatika (Sorsa et Anderson 1996). Účinky cytostatik lze rozdělit na akutní a chronické. Mezi akutní účinky lze zařadit nevolnost, průjemy, podráždění pokožky a očí, padání vlasů. Tyto reverzibilní symptomy se vyskytují u pacientů léčených cytostatikou, anebo při akutní expozici personálu (při úniku cytostatik vlivem havárií) (Sessink et Bos, 1999). Největší riziko pro personál pracující s cytostatikou je tvořeno kontaktem cytostatik s kůží, a proto jsou sledovány kontaminace pracovních povrchů, vybavení a oděvů (ASHP 2006). Cytogenetické metody mohou určit poškození DNA. Mezi základní testy mutagenity, které jsou využívány pro hodnocení změn genetické informace pracovníků ve zdravotnictví, je využíván test výměny sesterských chromatid v periferních lymfocytech a test aberace chromosomu. Tyto testy prokázaly genotoxicitu cytostatik pro exponovaný personál manipulující s cytostatikou (Sessink et al. 1994). Znalosti o propustnosti cytostatik přes různé materiály jsou využívány pro výrobu ochranných pomůcek pro práci s cytostatikou. Cytostatika jsou připravována v digestořích s filtry, sloužících pro omezení kontaminace prostředí a personálu (Turci et al. 2003).

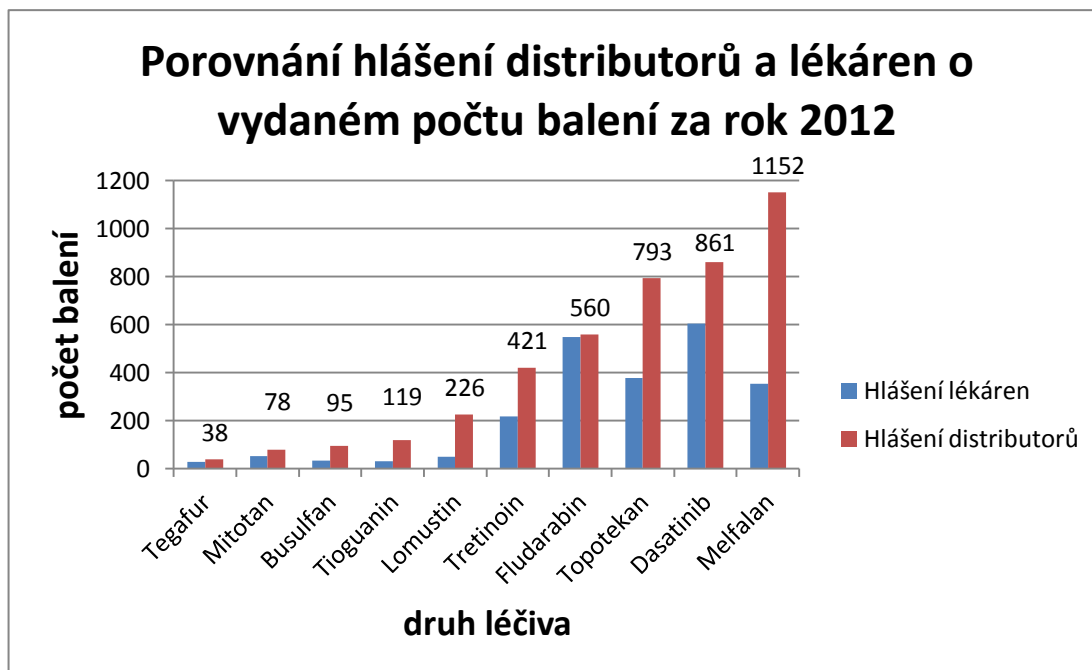
Rizikům spojených s podáváním cytostatik jsou vystaveni nejen zdravotní pracovníci, ale i rodinní příslušníci pacientů. Yuki et al. (2012) zkoumali vzorky moči pacientů léčených cyklofosfamidem a 5-fluorouracilem společně se vzorky moči rodinných příslušníků. U pacientů léčených 5-fluorouracilem byl analyzován jeho metabolit fluor-b-alanin. Byly prováděny i stěry v domácnostech. Léčiva byla nalezena ve všech vzorcích moči. Cyklofosfamid byl zjištěn na úrovních od 0,03 do 7,34 ng/cm² v 8 z 12 stěrů získaných z domova pacientů. 5-fluorouracil nebyl detekován.

3. 6 Spotřeba cytostatik v České republice

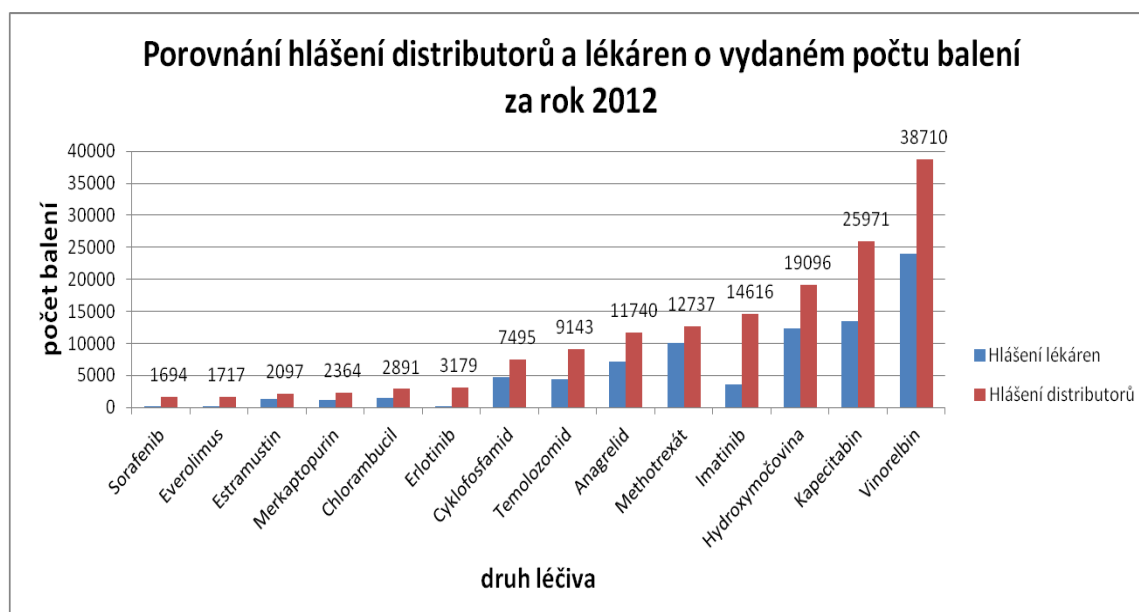
Data pro analýzu poskytl Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL). SUKL eviduje výdeje balení jednotlivých druhů léčiv až od roku 2003 a údaje aktualizuje čtvrtletně. Tyto údaje jsou tvořeny hlášením distributorů. Od roku 2010 Státní ústav pro kontrolu léčiv eviduje jednotlivé výdeje léčiv dle hlášení lékařů. Počet lékařů vytvářejících hlášení o výdeji léčiv je zvyšován (rok 2010 hlášení od 1750 lékařů, rok 2012 hlášení od 2054 lékařů z celkového počtu 2513 lékařů a 241 odloučených oddělení výdeje léčiv a zdravotnických prostředků) (SUKL 2012).

V České republice funguje 37 lékařů oprávněných připravovat cytostatika. Většinou se jedná o nemocniční lékárny. Lékárny evidují pouze 37 léčiv z celkového počtu 85 užívaných cytostatik (za první tři čtvrtletí roku 2013) (SUKL 2013). Cytostatika vyrábí v České republice firma Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Na obr. 11 a 12 je porovnáváno hlášení lékařů a distributorů o spotřebě jednotlivých balení cytostatik. Pouze u fludarabicinu a tegafuru odpovídá hlášení lékařů údajům od distributorů. Etoposid je hlášen pouze z výdejů lékařů. Hlášení distributorů neodpovídá reálné spotřebě léčiv z lékárny. Jelikož nebyly k dispozici údaje ze všech lékařů, je těžké odhadnout, do jaké míry spotřeba balení odpovídá skutečnému výdeji léčiv pacientů. Cytostatika se připravují pacientovi na míru v kombinacích v přípravných cytostatik, a proto nemusí hlášení od distributorů přesně odpovídat hlášením z lékařů. Data byla rozdělena na 2 skupiny dle počtu balení (SUKL 2012).



Obr. 11: Porovnání hlášení distributorů a lékáren o vydaném počtu balení cytostatik za rok 2012 I. (SUKL 2012).



Obr. 12: Porovnání hlášení distributorů a lékáren o vydaném počtu balení cytostatik za rok 2012 II. (SUKL 2012).

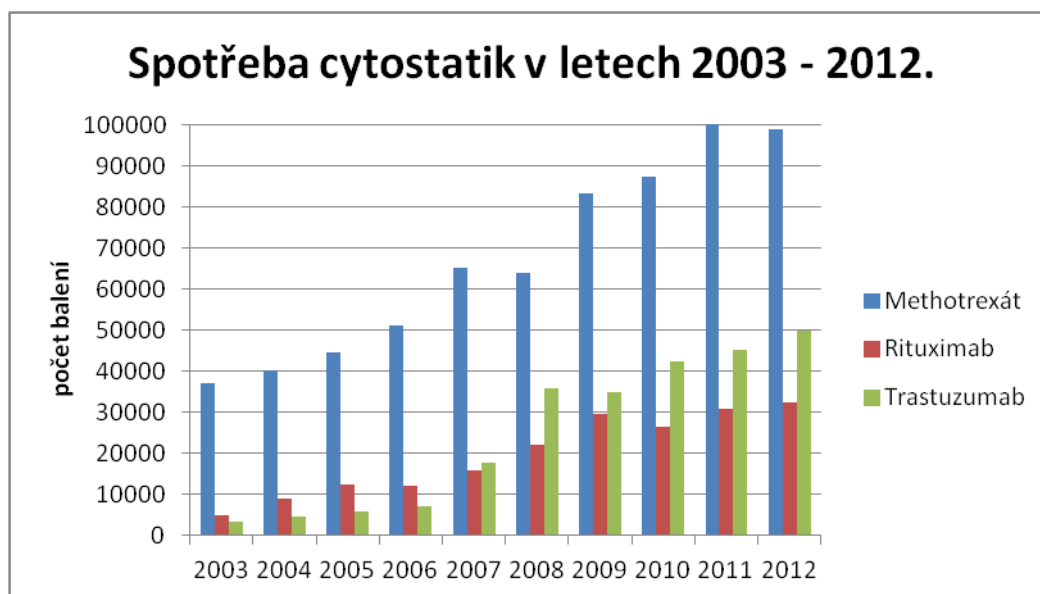
V roce 2013 bylo používáno 8 nových druhů cytostatik (tegafur - kombinace, brentuximab vedotin, vemurafenib, krizotinib, axitinib, ruxolitinib, regorafenib, eribulin) oproti roku 2012. V roce 2013 se oproti roku 2012 přestaly využívat 4 druhy cytostatik (tioguanin, alemtuzumab, katumaxomab, temoporfin - údaje k třetímu čtvrtletí roku 2013) (SUKL 2013).

Ve skupinách jsou počty balení cytostatik značně nevyrovnané (obr. 13). Je to způsobeno jednak rozdílným počtem druhů v jednotlivých skupinách, ale i odlišným způsobem užití cytostatika. Největší počet balení za rok 2012 byl tvořen dle hlášení distributorů analogy pyrimidinu (176558 balení), nejmenší počet balení tvořily senzitivizéry používané při radioterapii i fototerapii (334 balení). Za rok 2013 v době analýzy nebyla vydána kompletní data (SUKL 2012).



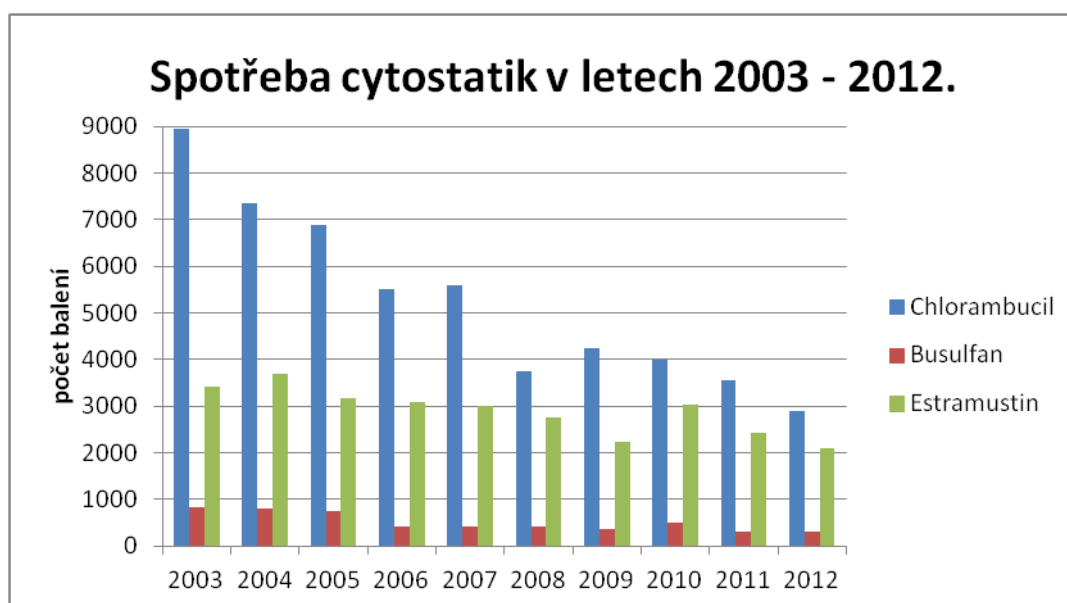
Obr. 13: Počet balení cytostatik dle hlavních skupin za rok 2012 (SUKL 2012).

Rostoucí trend spotřeby balení cytostatik vykazuje za roky 2003 až 2012 methotrexát, ritoximab, trastuzumab (obr. 14). Obdobný trend vykazuje mitomycin, cetuximab, bevacizumab, imatinib, oxaliplatin, hydroxymočovina, bexaroten, bortezomib, anagrelid, docetaxel, kapecitabin, fludarabin, pemetrexed, methotrexát, temolozomid, fotemustin (SUKL 2012).



Obr. 14: Rostoucí spotřeba nejvíce využívaných cytostatik od roku 2003 do roku 2012 (SUKL 2012).

Klesající trend spotřeby balení cytostatik za roky 2003 až 2012 vykazují chlorambucil, busulfan, estramustin (obr. 15). Obdobný trend vykazují raltitrexed, 5-fluorouracil, tegafur, vinkristin, paklitaxel, doxorubicin, bleomycin, idarubicin, etoposid, cyklofosfamid (příloha č. 3 Přehled spotřeby počtu balení cytostatik od roku 2003 do roku 2012 dle hlášení distributorů).



Obr. 15: Klesající spotřeba nejvíce využívaných cytostatik od roku 2003 do roku 2012 (SUKL 2012).

4 Diskuze

Ačkoliv mortalita onkologických pacientů vykazuje klesající tendence díky moderní protinádorové léčbě, výskyt zhoubných nádorů v České republice vykazuje dlouhodobě vzrůstající tendenci zejména u karcinomu prsu, karcinomu děložního hrdla a karcinomu tlustého střeva a konečníku (MZ 2013). Incidence zhoubných novotvarů v České republice je vyšší než evropský standard a dle Světové zdravotnické organizace počty onemocnění rakovinou budou i nadále stoupat, tudíž i spotřeba léčiv bude mít rostoucí tendenci, je potřeba se komplexněji zaměřit na vyhodnocení nepříznivých vlivů chemoterapeutik v životním prostředí.

Evropská léková agentura uvádí jako hraniční hodnotu pro další posouzení nebezpečí pro životní prostředí koncentraci 10 ng/l pro jednotlivý lék (EMA 2006). Zjištěné hodnoty cytostatik v povrchových vodách byly naměřeny několikanásobně vyšší. Zuccato et al. (2000) zjistili koncentraci cyklofosfamidu odpovídající 2 - 10 ng/l v řece, Buerge et al. (2006) naměřili koncentraci v rozmezí od 50 pg/l až 10,1 ng/l, Moldovan (2006) naměřil hodnotu cyklofosfamidu v povrchové vodě o koncentraci 64,8 ng/l, Ternes v roce 1998 zjistil koncentraci 80 ng/l. Valcárcel et al. (2011) analyzovali ifosfamid v řekách, naměřili koncentraci 41 ng/l, Ternes (1998) naměřil hodnotu povrchové vodě 20 ng/l. Kümmerer et Al-Ahmad (1997) sledovali výskyt 5-fluorouracilu v pitné vodě z vodovodního řádu. Naměřili koncentraci větší než 128 mg/l. Roberts et Thomas (2006) sledovali výskyt tamoxifenu v ústí řeky, kde byla naměřena koncentrace od 27 do 212 ng/l. V České republice musí být cytostatika odstraněna pouze spálením ve spalovnách nebezpečných odpadů. Ve Spojených státech amerických jsou cytostatika odstraněna ukládáním na skládky. Z tohoto důvodu byl zjištěn cyklofosfamid ve výtoku ze skládky v rozmezí 97 až 192 ng/l, ifosfamid byl zjištěn ve výtoku ze skládky v rozmezí 42 až 32 ng/l (Jjemba 2008).

Toxicita na akvatická společenstva těmito látkami byla zkoumána pouze u několika druhů organismů a pouze u vybraných druhů cytostatik. Některá cytostatika působí velmi toxicky na organismy. Nejtoxičtější sloučeninou byl vyhodnocen 5-fluorouracil v testech s *Pseudomonas putida* (EC50 = 0,027 mg/l)

a *Pseudokirchneriella subcapitata* ($EC_{50} = 0,11$ mg/l), cisplatina a doxorubicin byly vyhodnoceny jako nejtoxičtější sloučeniny pro *Daphnia magna* ($EC_{50} = 0,64$ a 2,0 mg/l). Tyto dvě sloučeniny byly vyhodnoceny jako nejvíce genotoxické v SOS - chromotestu [minimální koncentrace genotoxicity (MGC) = 0,07 až 0,2 mg/l] a 5-fluorouracil byl nejvíce genotoxický v testu s kvasinkami *Saccharomyces cerevisiae* (MGC = 0,02 mg/l) (Zounková et al. 2007). Střední účinná koncentrace lapatinibu pro *Daphnia* byla naměřena $EC_{50} = 0,17$ mg/l (Sanderson et Thomsen 2004).

Dle Směrnice Evropské unie 93/67/EEC lze chemické sloučeniny rozdělit do různých skupin podle jejich toxicity pro organismy v životním prostředí. Ukazatelem jsou hodnoty EC_{50} , podle nichž jsou látky označovány za velmi vysoce toxické (< 0,1 mg/l), vysoce toxické (0,1 - 1 mg/l), toxické (1 - 10 mg/l) a škodlivé (10 - 100 mg/l), tudíž testy s výše uvedenými cytostatiky lze považovat za hrozbu pro životní prostředí v kombinaci s naměřenými hodnotami cytostatik vyskytujících se v reálném prostředí. Bylo by vhodné i nadále se věnovat testování reálných ekosystémů na přítomnost a působení cytostatik, poněvadž léčiva dlouhodobě používaná v medicíně až na výjimky nebyla zpětně testována na ekotoxicitu (Johnson et al. 2008).

V různých studiích byl zjištěn výskyt reziduí léčiv v množství až do 1 μ g na litr v povrchových vodách. Aby bylo zkonsumováno množství léčiva odpovídající tabletě s nízkou dávkou účinné látky (např. 10 mg), člověk by musel vypít najednou 10 000 litrů této vody. Také je potřeba zaměřit se na zlepšení ochrany zdraví vůči expozici cytostatik pro zdravotníky a pro pomocný personál, poněvadž cytostatika prokazatelně způsobují změnu v genetické informaci zaměstnanců (Sessink et al. 1994).

Je nutné se věnovat výzkumu účinnějších technologií čištění odpadních vod nejen pro cytostatická léčiva, ale i pro ostatní léčiva vyskytující se v odpadních vodách (antibiotika, antiepileptika, hormony, analgetika a antihypertenziva) (Ayscough et al. 2000).

5 Závěr

Lidská populace bude navyšovat svůj počet, tudíž počet nemocných se bude také nadále zvyšovat, a proto i koncentrace léčiv v přírodě bude zvyšována. Jak ukazuje studie ministerstva zdravotnictví (2013), počet nádorových onemocnění za rok 2005 až 2009 stoupl o 30 %. Tento trend je možné pozorovat celosvětově. Velkou zátěž pro životní prostředí představují velkoměsta (obyvatelé o počtu více než 10 milionů), kdy hlavně v málo rozvinutých státech může být problémem nedostatečná kapacita čistírny odpadních vod, případně její nedostačující funkce. Při povodních může vzniknout zvýšená koncentrace nebezpečných látek na konkrétním místě a může zde dojít k poškození akvatického společenstva. Pokud by se z tohoto místa např. těžily sedimenty za účelem vytvoření stavebních materiálů, mohlo by nastat potenciální ohrožení obyvatel.

Rozvinuté státy nevynakládají finance pro výzkum léčiv v životním prostředí, a proto nejsou relevantní informace o výskytu těchto léčiv v životním prostředí ani o potenciálním riziku pro vodní organismy. V těchto státech nemusí být zajištěna dostatečná kvalita pitné vody, a proto mohou být obyvatelé těchto zemí ohroženi zvýšeným rizikem mutagenity, matky a jejich nenarozený plod zvýšeným rizikem teratogenity.

Je nutné se i nadále věnovat výzkumu reziduí léčiv v životním prostředí. Je vhodné vytvářet legislativu s nakládáním s léčivými na základě dalších výzkumů jejich toxicity. Je vhodné věnovat se výzkumu nových léčiv se stejným účinkem, ale s menším rizikem pro životní prostředí, pokoušet se snížit toxicitu těchto léčiv, pokud chceme zachovat přírodu pro budoucí generace.

Státní politika musí apelovat na své občany, aby využívali preventivní programy pro včasné objevení onemocnění, z čehož plyne větší možnost úplného vyléčení a úspora financí vzhledem ke kratší době léčby. Státní politika by měla vést občany k předcházení vzniku nemocí propagací zdravého životního stylu, například podporovat výstavbu sportovišť a motivovat občany zvýšením daní alkoholu a cigaret pro jejich omezení. Prevencí stát ušetří výdaje za náročnou léčbu obyvatel. Stát také musí apelovat osvětou na své občany o zpětném odběru nepoužitých či prošlých

léciv na místech k tomu určených, jako jsou lékárny anebo sběrné dvory, pokud tato léčiva přijímají.

Je nutné i nadále se věnovat inovaci technologií čištění odpadních vod. Některé nemocnice v zahraničí nemají vlastní čistírnu odpadních vod, a proto by bylo vhodné vynaložit investice do nových čistíren odpadních vod, poněvadž obsah látek, např. platiny, je v kalech z nemocnic nacházen ve větším množství než v kalech z měst. Dále pozitivně motivovat čistírny odpadních vod dotacemi pro využívání nejnovějších technologií a zároveň je motivovat různými sankcemi za nedodržení limitů pro vypouštění odpadních vod. Ve zdravotnických zařízeních jsou již ojediněle zavedeny samočistící toalety, které pomáhají odstranit nebezpečné látky z povrchu toalety, takže další pacient, popřípadě pomocný personál, není těmito látkami ohrožen.

Zimová et al. (2012) vynalézají zařízení ve formě tablet aktivního uhlí, které bude přidáváno do toalet onkologických pacientů a bude adsorbovat toxické látky, tudíž cytostatika budou vylučována do kanalizace v nižší koncentraci. Tablety bude vhodné využít u pacientů s ambulantní léčbou, poněvadž cytostatika a jejich metabolity jsou u ambulantně léčených pacientů z větší míry vyloučeny do městských odpadních vod z důvodu pozdního vylučování cytostatik.

Moje práce přinesla analýzu dat vývoje použití počtu cytostatik v české zdravotní péči. V České republice je dle počtu balení nejvíce využíván methotrexát, gemcitabin a cisplatina. Mnoho léčiv vykazuje rostoucí spotřebu balení (například methotrexát, ritoximab, trastuzumab). Klesající spotřebu balení léčiv vykazuje například chlorambucil, busulfan a estramustin. Bylo by vhodné sledovat veškeré výdeje léčiv z lékáren (monitorováno pouze 2054 lékáren z celkového počtu 2513 lékáren a 241 odloučených oddělení výdeje léčiv a zdravotnických prostředků). Také jsem se pokusila objasnit osud cytostatik v životním prostředí a jejich konkrétní výskyt v jednotlivých složkách životního prostředí. V bakalářské práci jsem se pokusila popsat působení vybraných druhů cytostatik na vodní organismy. Nejvíce toxicky působil 5-fluorouracil. Z přehledu výskytu jednotlivých koncentrací léčiv v životním prostředí je patrné, že je i nadále nutné věnovat tomuto výzkumu pozornost. Léčba cytostatiky je nezbytnou součástí léčby nádorových onemocnění v době současné a budoucí.

6 Přehled literatury a použitých zdrojů

AHERNE G. W., HARDCASTLE A., NIELD A. H., 1990: *Cytotoxic drugs and the aquatic environment - estimation of bleomycin in river and water samples*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 42/10: 741 - 742.

AL-AHMAD A., KÜMMEMER K., SCHÖTEON G., 1997: *Biodegradation and toxicity of the antineoplastics mitoxantron hydrochloride and threosulfane in the closed bottle test*. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 58/5: 704 - 711.

ALLWOOD M., STANLEY A., WRIGHT P. (eds), 2002: *The Cytotoxics Handbook*. Radcliffe Medical Press, Abingdon.

ANDERSEN H., WOLLENBERG L., HALLING-SOERENSEN B., KUSK K., 2001: *Development of copepod nauplii to copepodites - a parameter for chronic toxicity including endocrine disruption*. Environmental Toxicology and Chemistry 20/12: 2821 - 2829.

ANDERSON D., BISHOP J. B., GARNER R. C., OSTROSKYWEGMAN P., SELBY P. B., 1995: *Cyclophosphamide - review of its mutagenicity for an assessment of potential germ - cell risks*. Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 330/1-2: 115 - 181.

ASHP, 2006: *Guidelines on Handling Hazardous Drugs*. American Journal of Health - System Pharmacy 63/12: 1172 - 1193.

ASHTON D., HILTON M., THOMAS K. V., 2004: *Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom*. Science of The Total Environment 333/1-3: 167 - 84.

AQG, 2003: *Realizační program ČR č. 2: Specifické odpady ze zdravotnictví. Materiál zpracovaný na základě zakázky MŽP ČR pro realizační program nakládání se zdravotnickými odpady*. AQG s.r.o, Praha.

AYSCOUGH N. J., FAWELL J., FRANKLIN G., YOUNG W., 2000: *Review of Human Pharmaceuticals in the Environment*. UK Environmental Agency, Bristol.

BESSE J - P., LATOUR J - F., GARRIC J., 2012: *Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs?* Environment International 39/1: 73 - 86.

BOLOGNA M., VICENTINI C., MUZI P., PACE G., ANGELUCCI A., 2011: *Cancer Multitarget Pharmacology in Prostate Tumors: Tyrosine Kinase Inhibitors and Beyond*. Current Medicinal Chemistry 18/19: 2827 - 2835.

- BUERGE I., BUSER H., POIGER T., MÜLLER M., 2006: *Occurrence and Fate of the Cytostatic Drugs Cyclophosphamide and Ifosfamide in Wastewater and Surface Waters*. Environmental Science and Technology 40/23: 7242 - 7250.
- CALAMARI D., ZUCCATO E., CASTIGLIONI S., BAGNATI R., FANELLI R., 2003: *Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy*. Environmental Science and Technology 37/7: 1241 - 1248.
- CATASTINI C., MULLOT J-U., BOUKARI S., MAZALLIER P., LEVI Y., CERVANTES P., ORMSBY J-N., 2008: *Identification de molécules anticancéreuses dans les effluents hospitaliers*. Journal Européen d'Hydrologie 39/2: 171 - 80.
- ČSN 75 6406 Odvádění a čištění odpadních vod ze zdravotnických zařízení.
- ČSU, 2003: *Produkce nebezpečných odpadů dle druhu odpadu (v kg)*. Český statistický úřad, Praha.
- DUŠEK L., MUŽÍK J., KUBÁSEK M., KOPTÍKOVÁ J., ŽALOUDEK J., VYZULA R., 2007: *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*. Masarykova univerzita, Brno, online: <http://www.svod.cz>, staženo 25. 1. 2014.
- EITEL A., SCHERRER M., KÜMMEMER K. (eds), 2000: *Handling cytostatic drugs: a practical guide*. Bristol-Myers Squibb, Freiburg.
- EMA, 2006: *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. European medicines agency, London.
- Filipič M., 2011: *Fate and effects of cytostatic pharmaceuticals in the environment and identification of biomarkers for an improved risk assessment on environmental exposure (CytoThreat)*. National Institute of Biology, Ljubljana, online: <http://www.cytothreat.eu/>, staženo 9. 11. 2013.
- HAMPL F., PALEČEK J., 2002: *Farmakochemie*. Vydavatelství VŠCHT Praha, Praha.
- HARRIS C., SALGO M. P., TANOWITZ H. B., WITTNER M., 1988: *In vitro assessment of antimicrobial agents against Toxoplasma gondii*. The Journal of Infectious Diseases 157/1: 14 - 22.
- HEINZMANN B., SCHWARZ R. J., SCHUSTER P., PINEAU C., 2008: *Decentralized collection of iodinated x-ray contrast media in hospitals - results of the feasibility study and the practice test phase*. Water Science Technology 57/2: 209 - 215.
- HENSCHEL K. P., WENZEL A., DIETRICH M., FLIENDER A., 1997: *Environmental hazard assessment of pharmaceuticals*. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25/3: 220 - 225.
- HYNIE S., 2003: *Speciální farmakologie - Díl VII/A, Protinádorová chemoterapeutika a imunomodulační látky*. Karolinum, Praha.

- IARC, 2005: *Agents classified by the IARC Monographs*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>, staženo 1. 11. 2013.
- IMS, 2004: *Situationsplan*. IMS Health GmbH, Hergiswil, online: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth>, staženo 1. 2. 2014.
- JJEMBA P. K., 2008: *Pharma - ecology the occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care products in the environment*. Wiley, Hoboken.
- JOHNSON J. R., HANSEN M. F., NASSAR R. F., 1974: *Ascaridia galli: effects of immunosuppressive drugs or bursectomy in chickens*. *Experimental Parasitology* 35/3: 337 - 349.
- JOHNSON A., JÜRGENS M., WILLIAMS R., KÜMMEMER K., KORTENKAMP A., SUMPTER J., 2008: *Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study*. *Journal of hydrology* 348/1-2: 167 - 175.
- KLENER P., 1994: *Úspěšnost léčby nádorových onemocnění cytostatiky*. *Vesmír* 73/4: 205 - 207.
- KOTYZA J., SOUDEK P., KAFKA Z., VANĚK T., 2009: *Léčiva - „nový“ environmentální polutant*. *Chemické listy* 103/7: 540 - 547.
- KOVALOVA L., MCARDELL C. S., HOLLENDER J., 2009: *Challenge of high polarity and low concentrations in analysis of cytostatics and metabolites in wastewater by hydrophilic interaction chromatography/tandem mass spectrometry*. *Journal of Chromatography A* 1216/7: 1100 - 1108.
- KÜMMEMER K., 2001: *Drugs in the environment: emissions of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - a review*. *Chemosphere* 45/6-7: 957 - 969.
- KÜMMEMER K., AL-AHMAD A., 1997: *Biodegradability of the Anti-tumour Agents 5-Fluorouracil, Cytarabine, and Gemcitabine: Impact of the Chemical Structure and Synergistic Toxicity with Hospital Effluent*. *Acta hydrochimica et hydrobiologica* 25/4: 166 - 172.
- KÜMMEMER K., AL-AHMAD A., 1999: *Epirubicinhydrochlorid in der aquatischen Umwelt - Biologische Abbaubarkeit und Wirkung auf aquatische Bakterien*. 7. Nordwestdeutscher Zytostatika - Workshop Proceedings, Hamburg.
- KÜMMEMER K., AL-AHMAD A., 2010: *Estimation of the cancer risk to humans resulting from the presence of cyclophosphamide and ifosfamide in surface water*. *Environmental Science and Pollution Research* 17/2: 486 - 96.

KÜMMEMER K., HELMERSB E., HUBNERA P., MASCART G., MILANDRID M., REINTHALERE F., ZWAKENBERGF M., 1999: *European hospitals as a source for platinum in the environment in comparison with other sources*. Science of The Total Environment 225/1-2: 155 - 165.

KÜMMEMER K., AL-AHMAD A., BERTRAM B., WIEBLER M., 2000: *Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry*. Chemosphere 40/7: 767 - 773.

LIENERT J., LARSEN T., 2010: *High acceptance of urine source separation in seven European countries: a review*. Environmental Science & Technology 44/2: 556 - 566.

LENZ K., MAHNIK S. N., WEISSENBACHER N., MADER R. M., KRENN P., HANN S., KOELLENSPERGER G., UHL M., KNASMÜLLER S., FERK F., BURSCH W., FUERHACKER M., 2007: *Monitoring, removal and risk assessment of cytostatic drugs in hospital wastewater*. Water Science a Technology 56/12: 141 - 149.

MAHNIK S. N., LENZ K., WEISSENBACHER N., MADER R. M., FUERHACKER M., 2007: *Fate of 5-fluorouracil, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in hospital wastewater and their elimination by activated sludge and treatment in a membrane-bio-reactor system*. Chemosphere 66/1: 30 - 37.

MOLDOVAN Z., 2006: *Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania*. Chemosphere 64/11: 1808 - 17.

MORLEY N. J., 2009: *Environmental risk and toxicology of human and veterinary waste pharmaceutical exposure to wild aquatic host-parasite relationships*. Environmental Toxicology and Pharmacology 27/2: 161 - 175.

MECHL Z., BRANČÍKOVÁ D., 2009: *Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba*. Medicína pro praxi 6/6: 325 - 329.

MULLOT J. U., KAROLAK S., FONTOVA A., HUART B., LEVI Y., 2009: *Development and validation of a sensitive and selective method using GC/MS-MS for quantification of 5-fluorouracil in hospital wastewater*. Analytical and Bioanalytical Chemistry 394/8: 2203 - 2212.

MZ, 2013: *Systém podpory prevence vybraných nádorových onemocnění v České republice*. Ministerstvo zdravotnictví České republiky, Praha.

MŽP, 2007: *Metodické doporučení k nakládání s odpady ze zdravotnictví - z nemocnic a z ostatních zdravotnických zařízení nebo jim podobných zařízení*. Ministerstvo životního prostředí, Praha.

Nařízení vlády č. 23/2011 Sb., kterým se mění nařízení vlády č. 61/2003 Sb., o ukazatelích a hodnotách přípustného znečištění povrchových vod a odpadních vod, náležitostech povolení k vypouštění odpadních vod do vod povrchových a do kanalizací a o citlivých oblastech, ve znění nařízení vlády č. 229/2007 Sb., v platném znění.

- NCCOS, 2003: *Pharmaceuticals in the Environment*. National Centers for Coastal Ocean Science, Silver Spring, online:
<http://products.coastalscience.noaa.gov/peiar/search.aspx>, staženo 1. 1. 2014.
- NEGREIRA N., LÓPEZ DE ALDA M., BARCELÓ D., 2013: *On-line solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples*. *Journal of Chromatography A* 1280: 64 -74.
- NOTT S. E., BAGNARA A. S., 1993: *The toxicity of antipolates in Babesia bovis*. *International Journal for Parasitology* 23/3: 399 - 402.
- ORT C., LAWRENCE M. G., REUNGOAT J., EAGLESHAM, G., CARTER S., KELLER J., 2010: *Determining the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital*. *Water Research* 44/2: 605 - 615.
- OVERBECK T., KNIGHT J. M., BECK D. J., 1996: *A comparison of the genotoxic effects of carboplatin and cisplatin in Escherichia coli*. *Mutation Research* 362/4: 249 - 259.
- POIGER T., BUSER H. R., MÜLLER M. D., 2001: *Photodegradation of the pharmaceutical drug diclofenac in a lake: Pathway, field measurements, and mathematical modeling*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 20/2: 256 - 263.
- PRÜSS A., GIROULT E., RUSHBROOK P., 1999: *Safe management of wastes from healthcare activities*. Department of Protection of the Human Environment, Geneva.
- REUNGOAT J., MACOVA M., ESCHER B. I., CARSWELL S., MUELLER J. F., KELLER J., 2010: *Removal of micropollutants and reduction of biological adverse effects in a full scale reclamation plant using ozonation and activated carbon filtration*. *Water Research* 44/2: 625 - 637.
- ROBERTS P. H., THOMAS K. V., 2006: *The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surfacewaters of the lower Tyne catchment*. *Science of The Total Environment* 356/1-3: 143 - 153.
- SANDERSON H., THOMSEN M., 2009: *Comparative analysis of pharmaceuticals versus industrial chemicals acute aquatic toxicity classification according to the United Nations classification system for chemicals. Assessment of the (Q)SAR predictability of pharmaceuticals acute aquatic toxicity and their predominant acute toxic mode-of-action*. *Toxicology Letters* 187/2: 84 - 93.
- SANCHEZ A., CASTANY S., GAMMARO F., 1994: *Increased P-type ATPase activity in Leishmania tropica resistant to methotrexate*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 199/2: 855 - 861.
- SESSINK P. J. M., TIMMERMANS J. L., ANZION R. B. M., BOS R. P., 1994: *Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of α -fluoro- β -alanine in urine*. *Journal of Occupational Medicine* 36/1: 79 - 83.

SESSINK P. J. M., BOS R. P., 1999: *Drugs Hazardous to Healthcare Workers: Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs*. Drug Safety 20/4: 347 - 359.

SCHECKER J., AL-AHMAD A., BAUER M., ZELLMANN H., KÜMMEMER K., 1998: *Elimination des Zytostatikums Ifosfamid während der simulierten Zersetzung von Hausmüll im Labormaßstab*. Umweltwissenschaften und Schadstoff - Forschung 10/6: 339 - 344.

SCHWABE U., PAFFRATH D., 2000: *Arzneiverordnungs - Report 2000: Aktuelle Daten, Kosten, Trends Und Kommentare*. Springer, Heidelberg.

Směrnice Komise 93/67/EHS ze dne 20. července 1993, kterou se stanoví zásady posuzování rizik pro člověka a životní prostředí u látek oznámených v souladu se směrnicí Rady 67/548/EHS, v platném znění.

SNYDER S. A., ADHAM S., REDDIG A. M., CANNON F. S., DECAROLIS J., OPPENHEIMER J., WERT E. C., YOON Y., 2007: *Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals*. Desalination 202/1-3: 156 - 181.

SORSA M., ANDERSON D., 1996: *Monitoring of occupational exposure agents to cytostatic anticancer*. Mutation Research 35/1-2: 253 - 261.

STEGER-HARTMANN T., KÜMMEMER K., SCHECKER J., 1996: *Trace analysis of the antineoplastics ifosfamide and cyclophosphamide in sewage water by two-step solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry*. Journal of Chromatography A 726/1-2: 179 - 184.

STEGER-HARTMANN T., KÜMMEMER K., HARTMANN A., 1997: *Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water*. Ecotoxicology and Environmental Safety 36/2: 174 - 179.

STEMPLEWSKI J., 2013: *The noPILLS project*. CEO Emschergenossenschaft, Essen, online: http://www.nopills.eu/?page_id=9, staženo: 2. 2. 2014.

SUKL, 2012: *Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle léčivé látky a cesty podání*. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha, online: <http://www.sukl.cz/rok-2012>, staženo: 8. 12. 2013.

SUKL, 2013: *Souhrnné údaje o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení dle léčivé látky a cesty podání*. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha, online: <http://www.sukl.cz/rok-2013>, staženo: 5. 12. 2013.

SUKL, 2014: *Dostupnost léčiv v České republice*. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha, online: <http://www.olecich.cz/encyklopedie/jak-je-to-s-dostupnosti-leku-v-ceske-republice>, staženo: 4. 4. 2014.

SUMPTER J., ROIG B., 2013: *Ecological and human health risk assessments of antibiotics and anti-cancer drugs found in the environment*. Brunel University, London, online: <http://www.pharmas-eu.org/>, staženo: 12. 12. 2013.

ŠÍDLOVÁ P., PODLIPNÁ R., VANĚK T., 2011: *Cytostatická léčiva v životním prostředí*. Chemické listy 105/1: 8 - 14.

TABAK H. H., BUNCH R. L., 1970: *Steroid hormones as water pollutants. I. Metabolism of natural and synthetic ovulation-inhibiting hormones by micro-organisms of activated sludge and primary settled sewage*. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology 21/11: 367 - 376.

TAUXE-WUERSCHA A., DE ALENCASTROA L. F., GRANDJEANA D., TARRADELLASA J., 2006: *Trace determination of tamoxifen and 5-fluorouracil in hospital and urban wastewaters*. International Journal of Environmental Analytical Chemistry 86/7: 473 - 485.

TERNES T. A., 1998: *Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers*. Water Research 32/11: 3245 - 60.

TERNES T., JANEX-HABIBI M-L., KNACKER T., KREUZINGER N., SIEGRIST H., 2004: *Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Sewage and Drinking Water Facilities to Improve the Indirect Potable Water Reuse: Project POSEIDON*. University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, online: <http://www.szennyviztudas.bme.hu/files/Final-Report-POSEIDON-May2006.pdf>, staženo 20. 1. 2014.

TURCI R., SOTTANI C., SPAGNOLI G., MINOIA C., 2003: *Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods*. Journal of Chromatography B 789/2: 169 - 209.

UZIS, 2006: *Trendy vývoje zdravotnických dat v SR a ČR v letech 1994 - 2004*. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha.

UZIS, 2010: *Novotvary ČR 2010*. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha.

VALCÁRCEL Y., GONZÁLEZ ALONSO S., RODRÍGUEZ-GIL J. L., GIL A., CATALÁ M., 2011: *Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk*. Chemosphere 84/10: 1336 - 1348.

VENITT S., CROFTON-SLEIGHT C., HUNT J., SPEECHLEY V., BRIGGS K., 1984: *Monitoring of exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs: urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption*. Lancet 323/8368: 74 - 77.

Vyhláška č. 374/2008 Sb., o změně vyhlášky č. 381/2001 Sb., kterou se stanoví Katalog odpadů, v platném znění.

WEISSBRODT D., KOVALOVA L., PAZHEPURACKEL V., ORT C., MOSER R., HOLLENDER J., SIEGRIST H., MCARDELL C. S., 2009: *Mass flows of X-ray contrast media and cytostatics in hospital wastewater*. Environmental Science and Technology 43/13: 4810 - 4817.

WHO, 2013: *Cancer mortality and morbidity*. World Health Organization, Geneva, online: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/, staženo 10. 12. 2013.

WHOC, 2013: *International language for drug utilization research ATC/DDD*. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, online: <http://www.whoc.no>, staženo: 10. 1. 2014.

YIN J., SHAO B., ZHANG J., LI K., 2010: *A Preliminary Study on the Occurrence of Cytostatic Drugs in Hospital Effluents in Beijing, China*. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 84/1: 39 - 45.

YUKI M., SEKINE S., TAKASE K., ISHIDA T., SESSINK P. J. M., 2012: *Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients*. Journal of Oncology Pharmacy Practice 19/3: 208 - 217.

Zákon č. 275/2013 Sb., kterým se mění zákon č. 274/2001 Sb., o vodovodech a kanalizacích pro veřejnou potřebu a o změně některých zákonů (zákon o vodovodech a kanalizacích), v platném znění.

Zákon č. 169/2013 Sb., kterým se mění zákon č. 185/2001 Sb., O odpadech, v platném znění.

ZIMOVÁ M., CIDLINOVÁ A., WITTLINGEROVÁ Z., 2012: *Výzkum technologií a metod odstraňování těžkých kovů platinové skupiny z biologických odpadů a možnostmi jejich recyklace, Projekt FR - T II/494*. Státní zdravotní ústav, Praha, online: <http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/prednasky/puda/zimova2012a.pdf>, staženo: 11. 11. 2013.

ZOUNKOVÁ R., ONDRÁŠKA P., DOLEŽALOVÁ L., HILSCEROVÁ K., MARŠÁLEK B., BLÁHA L., 2007: *Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytostatic pharmaceuticals*. Environmental Toxicology and Chemistry 26/10: 2208 - 2214.

ZOUNKOVÁ R., KOVALOVÁ L., BLÁHA L., DOTT W., 2010: *Ecotoxicity and genotoxicity assessment of cytotoxic antineoplastic drugs and their metabolites*. Chemosphere 81/2: 253 - 260.

ZUCCATO E., CASTIGLIONI A., FANELLI R., 2005: *Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment*. Journal of Hazardous Materials 122/3: 205 - 209.

ZUCCATO E., CALAMARI D., NATANGELO M., FANELLI R., 2000: *Presence of therapeutic drugs in the environment*. Lancet 355/9217: 1789 - 1790.

7 Seznam tabulek a obrázků

Seznam obrázků

Obr. 1: Incidence zhoubných novotvarů v České a Slovenské republice v letech 1994 - 2002 (UZIS 2006).....	11
Obr. 2: Incidence zhoubných novotvarů v České republice v letech 1986 - 2010 (UZIS 2010).....	12
Obr. 3: Tok léčiv do životního prostředí (Kotyza et al. 2009).....	21
Obr. 4: Strukturní vzorec cisplatiny (Hynie 2003).....	26
Obr. 5: Obsah platiny v kalu z čistíren odpadních vod z nemocnicí a měst (Zimová et al. 2012).....	28
Obr. 6: Obsah platiny v zeminách (mg/kg) (Zimová et al. 2012).....	29
Obr. 7: Strukturní vzorec cyklofosfamidů (Hynie 2003).....	30
Obr. 8: Strukturní vzorec ifosfamidů (Hynie 2003).....	32
Obr. 9: Strukturní vzorec 5-fluorouracilu (Hynie 2003).....	34
Obr. 10: Strukturní vzorec tamoxifenu (Hampl et Paleček 2002).....	35
Obr. 11: Porovnání hlášení distributorů a lékáren o vydaném počtu balení cytostatik za rok 2012 I. (SUKL 2012).....	42
Obr. 12: Porovnání hlášení distributorů a lékáren o vydaném počtu balení cytostatik za rok 2012 II. (SUKL 2012).....	42
Obr. 13: Počet balení cytostatik dle hlavních skupin za rok 2012 (SUKL 2012).....	43
Obr. 14: Rostoucí spotřeba nejvíce využívaných cytostatik od roku 2003 do roku 2012 (SUKL 2012).....	44
Obr. 15: Klesající spotřeba nejvíce využívaných cytostatik od roku 2003 do roku 2012 (SUKL 2012).....	44

Seznam tabulek

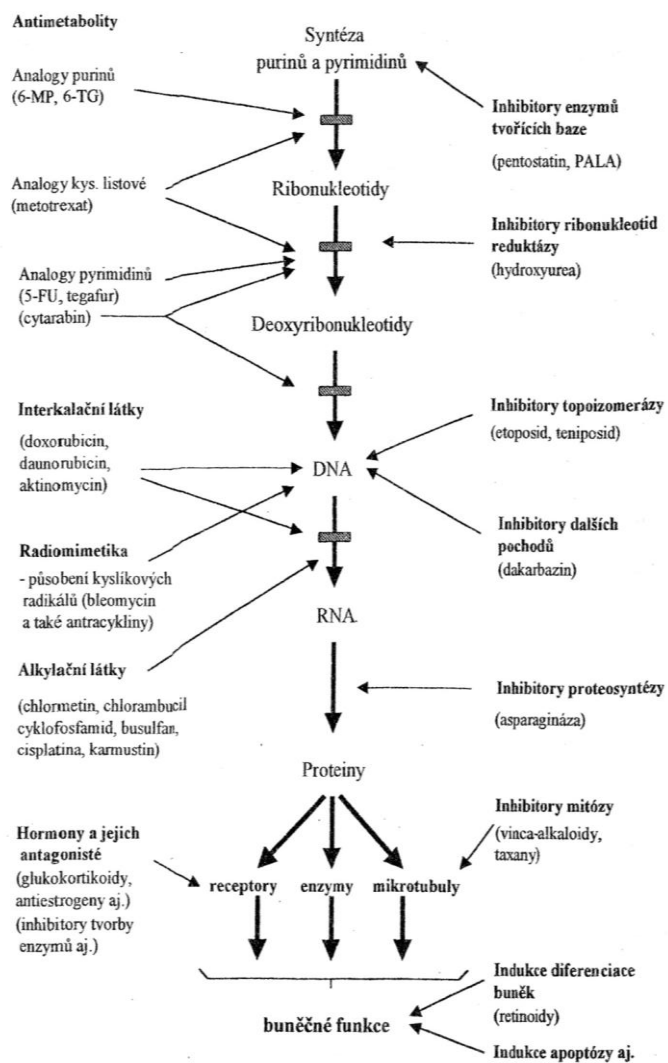
Tab. 1: Klasifikace cytostatik do skupin dle IARC (IARC 2005).....	15
Tab. 2: Vytváření zdravotnického odpadu v závislosti na příjmu státu (Prüss et al. 1999).....	18
Tab. 3: Vytváření zdravotnického odpadu v závislosti na velikosti zdroje (Prüss et al. 1999).....	18
Tab. 4: Nakládání s odpady skupiny 18 01 00 a 18 02 00 Katalogu odpadů v roce 2002 v tunách (ČSU 2003).....	20
Tab. 5: Spotřeba cytostatik platinové řady v České republice od roku 2007 do roku 2011 (Zimová et al. 2012).....	27
Tab. 6: Počet pacientů docházejících na ambulantní ošetření cytostatiky platinové řady v % (Zimová et al. 2012).....	28

8 Přílohy

Příloha č. 1 Přehled používaných léčiv pro různé typy nádorů (Hampel et Paleček 2002).

Diagnóza	Léčivo první volby	Ostatní vhodné látky
akutní leukémie	metotrexát	doxorubicin
	vinkristin	karmustin
	merkaptopurin	cytarabin
	cyklofosfamid	
chronické leukémie	busufan	vinkristin
	chlorambucil	melfalan
		doxorubicin
		merkaptopurin
nádory lymfatického systému	mechloretoamin	vinblastin
	vinkristin	lomustin
	doxorubicin	karmustin
	cyklofosfamid	
karcinom plic	cisplatina	metotrexát
		vinkristin
		vinblastin
		doxorubicin
karcinomy ženských pohlavních orgánů	cyklofosfamid	melfalan
	cisplatina	vinkristin
	karboplatina	lomustin
	loboplatina	metotrexát
	oxaliplatina	doxorubicin
	tamoxifen	
	gestageny	
karcinomy prsu	tamoxifen	cyklofosfamid
		vinkristin
		metotrexát
		doxorubicin
karcinomy mužských pohlavních orgánů	cisplatina	metotrexát
	estrogeny	vinblastin
	bikulatumid	cyklofosfamid
		fluorouracil
karcinomy zažívacího traktu	fluorouracil	cyklofosfamid
	doxorubicin	cisplatina
		lomustin

Příloha č. 2 Přehled mechanismů a míst zásahů cytostatik (Hynie 2003).



Příloha č. 3 Přehled spotřeby počtu balení cytostatik od roku 2003 do roku 2012 dle hlášení distributorů (SUKL 2012).

	senzitiéry
	inhibitory proteinkinasi
	jiná cytostatika
	alkylační látky
	deriváty kyseliny listové
	analogy purinu
	analogy pyrimidinu
	rostlinná léčiva a alkaloidy
	cytotoxická antibiotika
	platínová cytostatika
	monoklonální protilátky

ATC	název	počet balení / rok										
		2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013

L01XD03	Methyl-aminolevulinát	0	0	47	33	64	137	2011	153	271	241	71
L01XD04	Kyselina aminolevulinová	0	0	0	0	0	0	0	0	54	93	74
L01XE01	Imatinib	1932	3071	4663	5871	7488	7831	7109	10232	10042	14616	8515
L01XE02	Gefinitib	0	0	0	0	0	0	0	0	145	721	514
L01XE03	Erlotinib	0	0	0	176	1154	2091	2971	3521	3257	3179	2721
L01XE04	Sunitinib	0	0	0	0	451	1596	2354	3796	4836	4373	3054
L01XE05	Sorafenib	0	0	0	5	486	924	1067	898	1716	1694	1053
L01XE06	Dasatinib	0	0	0	0	352	541	523	785	656	861	858
L01XE07	Lapatinib	0	0	0	0	0	7	624	1588	1845	1873	870
L01XE08	Nilotinib	0	0	0	0	0	125	292	420	560	655	982
L01XE09	Temsirolimus	0	0	0	0	0	0	202	516	391	210	274
L01XE10	Everolimus	0	0	0	0	0	0	0	0	1102	1717	1307
L01XE11	Pazopanib	0	0	0	0	0	0	0	0	256	2785	1975
L01XX02	Asparagináza	0	0	0	0	0	0	5253	0	1	6	4
L01XX05	Hydroxymočovina	10616	10879	12745	13108	15728	15155	12802	18294	17633	19096	13622
L01XX11	Estramustin	3415	3680	3160	3097	3002	2765	2226	3039	2414	2097	1482
L01XX14	Tretinoin	274	190	210	219	197	260	100	855	327	421	254
L01XX17	Topotekan	6583	9149	11486	862	953	1029	1219	735	2065	1770	1753
L01XX19	Irinotekan	24736	23285	26925	26011	30459	36223	35565	34908	34986	31986	25320
L01XX23	Mitotan	0	0	0	0	0	0	2	51	142	78	63
L01XX25	Bexaroten	0	0	0	73	120	155	244	377	269	335	334
L01XX27	Oxid arsenitý	0	3	0	0	5	7	42	37	31	34	10
L01XX32	Bortezomib	0	0	897	1198	2366	1916	4546	5318	6499	7139	5414
L01XX35	Anagrelid	56	0	2482	3567	5325	6914	7792	9360	10734	11740	9790

ATC	název	počet balení / rok										
		2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
L01AA01	Cyklofosfamid	33657	32681	50206	43605	59311	36070	47515	46973	42366	41910	30653
L01AA02	Chlorambucil	8962	7344	6887	5522	5582	3757	4247	4005	3564	2891	1651
L01AA03	Melfalan	4345	3682	4636	15043	4312	2642	3689	5204	6484	3431	2577
L01AA06	Ifosfamid	18395	16489	16110	11005	13083	9274	10850	11025	9359	9944	6896
L01AA08	Bendamustin	0	0	0	0	0	0	0	91	190	51	50
L01AB01	Busulfan	826	793	748	407	413	407	360	509	318	299	107
L01AC01	Thiotepa	0	0	0	0	0	0	0	0	74	168	207
L01AD01	Karmustin	2181	1751	1391	1326	1112	1329	1400	2543	2250	2344	1749
L01AD02	Lomustin	82	107	109	107	114	0	86	146	153	226	92
L01AD05	Fotemustin	69	85	73	78	107	113	174	261	271	42	89
L01AX03	Temolozomid	4500	4936	6890	4774	7620	6513	7974	8228	7226	9143	6354
L01AX04	Dakarbazin	1651	1474	1372	1317	1540	1508	817	1595	1948	1745	851
L01BA01	Methotrexát	37215	40168	44643	51237	65247	63861	83213	87442	100284	98952	77992
L01BA03	Raltitrexed	7540	5941	4372	3489	1866	1526	1035	748	690	583	446
L01BA04	Pemetrexed	0	0	86	258	1104	1632	2266	2989	3583	3649	2683
L01BB02	Merkaptopurin	2441	2580	2719	2599	2901	2790	2985	2178	3418	2364	3023
L01BB04	Kladribin	369	453	471	420	380	328	507	527	515	388	292
L01BB05	Fludarabin	2067	1777	2326	2070	1726	1368	1899	3304	2756	2957	2698
L01BB06	Klofarabin	0	0	0	0	0	0	0	0	10	30	21
L01BC01	Cytarabin	22102	20356	19315	17241	21532	20835	19476	14822	18022	20859	21013
L01BC02	Fluorouracil	119174	107357	84307	77511	87869	99312	91734	83819	82086	73144	34205
L01BC03	Tegafur	755	587	729	1240	535	469	342	95	48	38	22
L01BC05	Gemcitabin	42528	39006	48127	49711	53816	62608	58123	58845	54238	51401	40292
L01BC06	Kapecitabin	7133	8222	10257	9954	14650	18341	19873	35246	34282	25971	18095
L01BC07	Azacitidin	0	0	0	0	0	0	664	2377	5966	5145	4418
L01CA01	Vinblastin	3786	4837	2943	2957	2982	2975	4340	2677	2560	2038	1362
L01CA02	Vinkristin	28081	25382	14581	12277	11849	11026	9255	10034	10677	9504	7172
L01CA04	Vinorelbin	7062	14175	19468	19144	33623	30901	49857	41419	40565	41551	27220
L01CA05	Vinflunin	0	0	0	0	0	0	0	20	29	92	138
L01CB01	Etoposid	50872	40072	31587	28700	29301	28891	34575	34643	32121	33672	19581
L01CD01	Paklitaxel	32431	80759	63141	35904	37055	40442	51197	39759	37028	34614	27301
L01CD02	Docetaxel	19541	20810	28596	28846	35661	49317	27126	41428	29071	30554	20360
L01CX01	Trabectedin	0	0	0	0	0	98	12138	171	351	348	288
L01DB01	Doxorubicin	61752	63861	55811	46967	51006	48770	37615	43459	44071	40045	28110
L01DB03	Epirubicin	21807	22409	17787	15245	17631	18061	11841	12545	13589	20474	12350
L01DB06	Idarubicin	3704	3226	2760	1855	1912	1861	1457	1225	1274	1912	706
L01DC01	Bleomycin	10198	9602	9821	8604	8923	7958	5798	7463	5233	4628	4719
L01DC03	Mitomycin	1267	1140	1433	1282	1261	1398	1249	1347	2984	5786	8461
L01XA01	Cisplatina	32748	32588	30440	33498	43608	49804	44976	48855	47275	35808	35093
L01XA02	Karboplatina	34582	41265	35171	32990	37816	38868	39867	40867	38496	33114	25919
L01XA03	Oxaliplatin	9858	14184	6082	13706	29698	29563	28464	36410	35059	34303	26392
L01XC02	Rituximab	4881	8831	12442	12019	15736	22060	29723	26603	30888	32427	22529
L01XC03	Trastuzumab	3207	4575	5897	7181	17623	35811	34790	42303	45211	49755	33389
L01XC06	Cetuximab	0	264	5137	8538	17413	21037	22032	24075	28041	32048	21542
L01XC07	Bevacizumab	0	0	636	3528	9377	18092	24665	33297	35463	31637	23142
L01XC08	Panitumumab	0	0	0	0	0	512	5493	8806	9698	9650	10898
L01XC10	Ofatumumab	0	0	0	0	0	0	0	0	50	92	85
L01XC11	Ipilimumab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	388	56