

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Fakulta rybářství a ochrany vod

Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický

Bakalářská práce

**Odhad rizik spojených s výskytem syntetických
hormonů štítné žlázy ve vodě pro ryby – přehledová
studie**

Autor: Michal Pech

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Hana Kocour Kroupová, Ph.D.

Konzultant bakalářské práce: Vimal Kumar Hatwal, Ph.D.

Ing. Pavel Šauer

Studijní program a obor: Ekologie a ochrana prostředí, Ochrana vod

Forma studia: Prezenční

Ročník: 4.

České Budějovice, 2017

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury. Prohlašuji, že, v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění, souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě. Zveřejnění probíhá elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

Datum:

Podpis studenta

.....

Poděkování

Rád bych tímto poděkoval své vedoucí Ing. Haně Kocour Kroupové, Ph.D. a konzultantům Ing. Pavlu Šauerovi a Dr. Vimalu Kumaru Hatwalovi, za metodické vedení, odbornou pomoc, poskytnuté rady, cenné připomínky a věnovaný čas při vypracování této bakalářské práce. Také bych rád poděkoval své rodině a všem, kteří mě během mého studia podporovali a povzbuzovali.

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michal PECH**
Osobní číslo: **V13B020P**
Studijní program: **B1601 Ekologie a ochrana prostředí**
Studijní obor: **Ochrana vod**
Název tématu: **Odhad rizik spojených s výskytem syntetických hormonů štítné žlázy ve vodě pro ryby - přehledová studie**
Zadávací katedra: **Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Hypofunkce štítné žlázy patří zejména v České republice mezi velmi rozšířená chronická onemocnění u lidí. Pacientům s touto diagnózou se obvykle podávají syntetické hormony štítné žlázy, které tak patří k nejčastěji předepisovaným humánním léčivům. Vzhledem k frekvenci předepisování těchto léčiv lze předpokládat, že se jejich část bude dostávat přes čistírny odpadních vod povrchových.

Cílem práce je proto poskytnout ucelený přehled o publikovaných poznatcích týkajících se distribuce/prodeje syntetických hormonů štítné žlázy, jejich stability ve vodním prostředí a vlivu na ryby. Na základě informací o prodeji těchto hormonů a jejich koncentraci v odpadních vodách budou odhadnuty koncentrace, které by se mohly běžně vyskytovat v povrchových vodách. Tyto koncentrace pak budou použity k odhadu možných rizik pro ryby.

Metodický postup:

Bude provedena analýza dat o distribuci syntetických hormonů štítné žlázy v České republice v průběhu jednoho roku s cílem získat informace o vydaném množství jednotlivých účinných látek. Data potřebná k této analýze budou získána z webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz). Dále budou zpracována data z dostupné vědecké literatury ve formě rešerše poznatků o stabilitě těchto látek ve vodním prostředí, jejich výskytu v odpadních vodách a vlivu na ryby. Podle práce Keller et al. (2014) bude proveden odhad koncentrací, které by se mohly běžně vyskytovat v povrchových vodách a na základě získaných poznatků bude odhadnuto, zda představují syntetické hormony štítné žlázy riziko pro ryby.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **30 - 50 stran**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury: **viz příloha**

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Hana Kocour Kroupová, Ph.D.**
Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický
Konzultant bakalářské práce: **Dr. Vimal Kumar**
Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický

Datum zadání bakalářské práce: **12. prosince 2014**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. dubna 2016**


prof. Ing. Otomar Linhart, DrSc.
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
FAKULTA RYBÁŘSTVÍ A OCHRANY VOD
Zátiší 728/II
389 25 Vodňany (2)


doc. Ing. Pavel Kozák, Ph.D.
ředitel

dne

Příloha zadání bakalářské práce

Seznam odborné literatury:

- Blanton, M. L., Specker, J. L., 2007. The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis in Fish and Its Role in Fish Development and Reproduction, *Critical Reviews in Toxicology* 37, 97-115 s.
- Brausch, J. M., Connors, K. A., Brooks, B. W., Rand, G. M., 2012. Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Review of Recent Toxicological Studies and Considerations for Toxicity Testing, *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 218, 1-99 s.
- Corcoran, J., Winter, M. J., Tyler, C. R., 2010. Pharmaceuticals in the aquatic environment: a critical review pharmaceuticals, *Critical Reviews in Toxicology* 40 (4), 287-304 s.
- Dong, Z., Senn, D. B., Moran, R. E., Shine, J. P., 2013. Prioritizing environmental risk of prescription pharmaceuticals, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 65 (1), 60-67 s.
- Fick, J., Lindberg, R. H., Tysklind, M., Larsson, D. G., 2010. Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals, *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58, 516-523 s.
- Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B., Fent, K., 2010. Highly active human pharmaceuticals in aquatic system: A concept for their identification based on their mode of action, *Aquatic Toxicology* 96, 167-181 s.
- Jjemba, P. K., 2008. *Pharma-ecology: The Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment*, John Wiley & Sons, 320 s.
- Keller, V. D. J., Williams, R. J., Lofthouse, A. C., 2014. Worldwide estimation of river concentrations of any chemical originating from sewage-treatment plants using dilution factors, *Environmental Toxicology and Chemistry* 33 (2), 447-452 s.
- Lüllman, H., Mohr, K., Wehling, M., 2004. *Farmakologie a toxikologie*, Grada, 728 s.
- Svanfelt, J., Eriksson, J., Kronberg, L., 2010. Analysis of thyroid hormones in raw and treated waste water, *Journal of Chromatography A* 1217 (42), 6469-6474 s.
- Svanfelt, J., Eriksson, J., Kronberg, L., 2011. Photochemical transformation of the thyroid hormone levothyroxine in aqueous solution, *Environmental Science and Pollution Research* 18 (6), 881-876 s.
- Zoeller, R. T., Tan, S. W., Tyl, R. W., 2007. General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis, *Critical Reviews in Toxicology* 37, 11-53 s.

Obsah

1. Úvod	9
2. Štítná žláza člověka	10
2.1. Anatomie štítné žlázy	10
2.2. Metabolismus jodu	11
2.3. Hormony štítné žlázy	11
2.4. Hypotalamo-hypofyzární systém a regulace funkce štítné žlázy	14
3. Onemocnění štítné žlázy	15
3.1. Hypotyreóza	15
3.2. Hypertyreóza	16
3.3. Struma	17
3.4. Záněty štítné žlázy	18
3.5. Uzly štítné žlázy	18
3.6. Nádory štítné žlázy	19
4. Štítná žláza ryb	20
4.1. Anatomie štítné žlázy	20
4.2. Metabolismus jodu	21
4.3. Hormony štítné žlázy	22
4.4. Tvorba a vylučování hormonů štítné žlázy	24
5. Syntetické hormony štítné žlázy pro léčbu tyreopatií	26
5.1. Spotřeba syntetických hormonů štítné žlázy ve světě	26
5.2. Spotřeba syntetických hormonů štítné žlázy v České republice v letech 2011 – 2015	27
6. Farmaka ve vodním prostředí	30
6.1. Rizika spojená s výskytem farmak ve vodním prostředí	30
7. Hormony štítné žlázy ve vodním prostředí	34
7.1. Výskyt hormonů štítné žlázy ve vodním prostředí ve světě	34
7.2. Výskyt hormonů štítné žlázy ve vodním prostředí – odhad pro Českou republiku	35
7.2.1. Odpadní vody	35

7.2.2. Povrchové vody	39
7.3. Stabilita hormonů štítné žlázy	42
8. Vliv hormonů štítné žlázy na ryby	44
8.1. Posouzení možného vlivu hormonů štítné žlázy na ryby v povrchových vodách České republiky	47
9. Závěr	49
10. Seznam použité literatury	52
11. Seznam zkratk	60
12. Přílohy	62
13. Abstrakt	69
14. Abstract	71

1. Úvod

Štítná žláza je životně důležitý orgán, neboť produkuje hormony štítné žlázy, které se podílejí na mnoha metabolických a fyziologických dějích v těle člověka. Mezi jedno z nejčastějších onemocnění štítné žlázy patří hypofunkce štítné žlázy neboli hypotyreóza, která je charakterizovaná nedostatečnou produkcí hormonů štítné žlázy. V České republice patří hypotyreóza mezi velmi rozšířená chronická onemocnění. Pacientům s tímto a některými dalšími onemocněními štítné žlázy se proto podávají syntetické hormony štítné žlázy, které tak patří mezi jedny z nejčastěji předepisovaných humánních léčiv. Vzhledem k frekvenci a množství předepisování těchto přípravků lze předpokládat, že se jejich část bude prostřednictvím splaškových vod dostávat skrze čistírny odpadních vod (ČOV) až do vod povrchových, poněvadž většina ČOV není na odstraňování farmak stavěna. Účinné koncentrace farmak jsou obvykle nízké a je proto vysoce pravděpodobné, že mohou mít negativní vliv na nejrůznější vodní organismy včetně ryb.

Z tohoto důvodu byla provedena analýza dat o distribuci syntetických hormonů štítné žlázy v České republice v průběhu pěti po sobě jdoucích let (2011 – 2015) se záměrem získat informace o spotřebovaném množství jednotlivých účinných látek a zjistit, v jakých koncentracích by se tedy syntetické hormony štítné žlázy mohly vyskytovat v povrchové vodě a zda tyto koncentrace představují potenciální riziko pro ryby. Také byl utvořen z různých již dostupných vědeckých publikací souhrnný přehled o výskytu těchto léčiv ve vodním prostředí a jejich vlivu na ryby.

2. Štítná žláza člověka

Štítná žláza (*glandula thyroidea*) patří mezi žlázy s vnitřní sekrecí a je součástí endokrinního systému (Guyton a Hall, 2006). Žlázové buňky štítné žlázy jsou uzavřeny do váčků (tzv. folikulů), které jsou hlavními funkčními jednotkami štítné žlázy. Tyto folikuly produkují hormony, které významně ovlivňují mnoho metabolických dějů v lidském těle jako je spotřeba kyslíku, rychlost látkové výměny, růst a celkový vývoj (Dylevský, 2000). Štítná žláza má také značný vliv na metabolismus lipidů, sacharidů, minerálních látek a činnost mnoha jiných hormonů (adrenalin, kortizol) a systémů (kostní, svalový, reprodukční) (Vávrová, 2012). Štítná žláza je na rozdíl od ostatních endokrinních žláz ojedinelá v tom smyslu, že nedílnou součástí hormonů štítné žlázy je mikrobiogenní prvek jod a tudíž pro její funkci je jeho dostatečný přísun zcela nezbytný. Hormony jiných endokrinních žláz jsou utvářeny z látek, jež jsou v těle běžně obsaženy (Zamrazil a Čerovská, 2014).

2.1. Anatomie štítné žlázy

Štítná žláza se nachází v oblasti hrtanu na přední části krku těsně pod štítnou chrupavkou (*cartilago thyroidea*). Skládá se z levého a pravého elipsovitého laloku (*lobus dexter et lobus sinister*), které jsou umístěny po stranách průdušnice (*trachea*) a v dolních místech jsou v oblasti 2. – 4. prstence průdušnice spojeny můstkem (*istmus glandulae thyreoideae*) (Límanová a kol., 2006; Jiskra, 2011; Čihák, 2013). Laloky mají trojboký tvar připomínající pyramidu. Pyramidový lalok tvoří asi 30 % štítné žlázy. (DeGroot a kol., 1995). V zadních částech štítné žlázy se vyskytují dva páry příštítných tělísek, jejichž hlavní funkcí je vyrovnávání hladiny vápníku v organismu (Vávrová, 2012).

Mikroskopickou strukturu štítné žlázy tvoří zmíněné folikuly, jejichž velikost se obvykle pohybuje v rozmezí 20 – 500 μm (Zoeller a kol., 2007). Mezi buňkami folikulů jsou buňky difúzního endokrinního systému (APUD – systém), tzv. parafolikulární buňky také označované jako C – buňky, které jsou uspořádány do skupin v intercelulárním prostoru. Tyto buňky slouží k produkci hormonu kalcitoninu a podílí se na regulaci kalciofosfátového metabolismu (DeGroot a kol., 1995; Malinová, 2007).

Uvnitř folikulů se nachází tekutina neboli koloid. Stěna folikulů je tvořena jednou vrstvou folikulárních buněk (tyreocytů) a celé toto uskupení se nazývá folikulární struktura. Význam folikulárních buněk spočívá v produkci hormonů štítné žlázy, které jsou navázány peptidovou vazbou na molekuly tyreoglobulinu (thyroglobulin, TG) a uloženy v koloidu (DeGroot, 1995; Zoeller a kol., 2007; Jiskra, 2011). Koloidy tedy slouží jako zdroj hormonů štítné žlázy a v případě jejich nedostatku jsou využity zásoby těchto hormonů z tyreoglobulinu (tvoří 50 – 75 % hmotnosti štítné žlázy), které stačí zhruba na 100 dní (Trojan a kol., 2003).

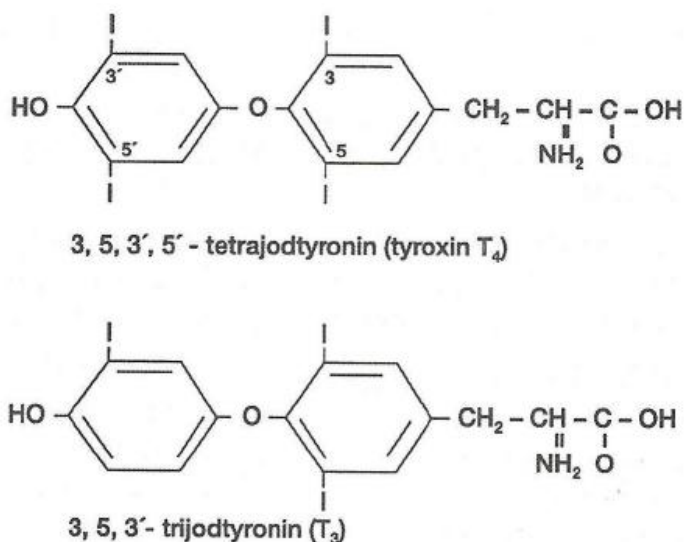
2.2. Metabolismus jodu

Jod se do těla dostává potravou a vodou. Pro správnou funkci štítné žlázy by množství přijatého jodu u dospělého člověka mělo činit alespoň 200 μg za den (Lüllmann, 2004). Přijatý jod je téměř kompletně vstřebán (asi z 90 %) již v tenkém střevě (Vávrová, 2012). Po absorpci jodidy cirkulují v těle a zhruba 20 % z nich prochází štítnou žlázou, v níž jsou vychytávány folikulárními buňkami na membránách. Zde jsou pak využívány k tvorbě hormonů štítné žlázy (Skalický, 2005). Na rozdíl od štítné žlázy většina tkání není vybavena speciálním transportním systémem pro přepravu jodu, a tudíž nejsou schopny jod nikterak využívat. Štítná žláza využívá aktivního transportu a jod z krevní plazmy koncentruje (20 – 100x) do koloidu (Zamrazil a Čeřovská, 2014). Tento transport je zprostředkován jodidovou pumpou (Natrium Iodid Symporter, NIS), což je membránový glykoprotein, který transportuje jodidy a sodné ionty do folikulární struktury štítné žlázy, přičemž využívá energii z adenosintrifosfátu (ATP) (Dohan a kol., 2003). Sodné ionty jsou následně „pumpovány“ do intersticia (Ganong, 2005; Plecová, 2007).

2.3. Hormony štítné žlázy

Hormony štítné žlázy – 3,5,3' trijodtyronin (T_3) a 3,5,3',5' tetrajodtyronin (tyroxin, T_4) se vyskytují zejména v L – formě. Existují také D – formy, ty jsou však biologicky mnohem méně účinné. Tyto hormony a jejich metabolity jsou jediné známé molekuly v těle, které obsahují jód (Hulbert, 2000). U dospělých lidí se množství T_4 v krevní plazmě běžně pohybuje kolem 8 μg na 100 ml (103 nmol.l^{-1}) a T_3 0,15 μg na 100 ml

(2,3 nmol.l⁻¹). Označení T₃ a T₄ souvisí s počtem atomů jodu v molekule (Hulbert, 2000; Jiskra, 2011). Hormony T₃ a T₄ jsou řazeny mezi biogenní aminy, které jsou odvozeny z aminokyseliny tyrosinu (Shames, 2001). Struktura těchto hormonů je znázorněna na obrázku 1.



Obrázek 1 Struktura hormonů štítné žlázy (Trojan a kol., 2003)

Štítná žláza produkuje asi desetkrát více T₄, avšak T₃ je přibližně 4 krát silnější, a proto je hlavním účinným hormonem právě T₃. T₃ vzniká odštěpením jednoho atomu jodu z tyroxinu, k němuž dochází prostřednictvím enzymu, jež se nazývá tyreoidální deiodáza (thyroid peroxidase, TPO) (Shames, 2001; Čihák, 2013). Jodidy se dále prostřednictvím enzymu TPO oxidují na jod a následně se váží na tyrosinové molekuly TG (Trojan a kol., 2003; Dřížhalová, 2014), který funguje jako substrát pro syntézu hormonů štítné žlázy. Polypeptidový řetězec TG je syntetizován z aminokyselin na ribozomech folikulárních buněk a jeho běžná koncentrace v krvi odpovídá pouze 6 ng·ml⁻¹ (Zoeller a kol., 2007; Ganong, 2007).

Tímto způsobem také vzniká i reverzní trijodtyronin (rT₃), který je však metabolicky inaktivní a tudíž biologicky nevýznamný (Skalický, 2005). Převádění T₄ na jeho účinnější formu je silně závislé na dostatečném přísunu selenu, jelikož jeho množství má značný vliv na správnou funkci deiodáz. Selen je obsažen především v mase, mořských rybách a vnitřnostech. Některé problémy se štítnou žlázou, tak mohou úzce souviset právě s nedostatkem selenu v potravě (Shames, 2001; Jiskra, 2011).

Vytvořené hormony připojené k molekule TG jsou uchovávány v koloidu v lumenu folikulů. Do folikulárních buněk jsou uvolňovány endocytózou až po signálu hormonu tyreotropinu (thyroid stimulating hormone, TSH). Poté jsou hormony štítné žlázy vlivem proteolytického enzymu (lyzozomální proteáza) uvolňovány a exocytózou přecházejí do krve (Trojan a kol., 2003). Ganong (2005) uvádí, že štítná žláza vylučuje zhruba 80 μg (103 nmol) T_4 , 4 μg (7 nmol) T_3 a 2 μg (3,5 nmol) rT_3 denně. Nicméně přibližně 80 % denní produkce T_4 se v cílových tkáních převede na T_3 a zbylých 20 % je z těla vylučováno, především jako sulfátové a glukuronové konjugáty. Člověk s běžným jídelníčkem vyloučí denně průměrně $20 \pm 12 \mu\text{g}$ T_4 ve výkalech (D'ascenzo a kol., 2003), zatímco močí se denně průměrně vyloučí nekonjugovaného T_4 1,41 μg , T_3 0,63 μg a rT_3 0,06 μg (Faber a kol., 1981).

V krvi jsou hormony štítné žlázy v naprosté většině případů vázány na bílkoviny. Mezi proteiny vázající T_4 a T_3 patří tyreoglobulin (thyroid binding globulin, TBG), prealbumin vázající tyroxin (thyroxin binding prealbumin, TBPA) a albumin (human serum albumin, HSA). Pouze 0,3 % T_3 je přítomno ve volné formě (FT_3). Volného T_4 (FT_4) je přibližně třikrát méně než FT_3 (Trojan a kol., 2003). Pouze volná forma hormonů štítné žlázy je v plazmě fyziologicky účinná (Hulbert, 2000; Ganong, 2005).

Hormony T_3 a T_4 hrají významnou roli v rané ontogenezi, zejména ve vývoji mozkové tkáně (Shames, 2001). U savců se uplatňují již v prenatalním období jako důležitý morfogenetický faktor a v případě jejich nedostatku může dojít k poškození mozku a vzniku kongenitálního kretenismu (Trojan a kol., 2003; Inoue a kol., 2009).

Účinky hormonů štítné žlázy se dělí do dvou základních skupin, a to na účinky oběhové a metabolické. Hormony štítné žlázy zrychlují srdeční činnost a jejich nadbytek může tedy způsobit poruchy srdečního rytmu. Naopak nedostatek těchto hormonů způsobuje zpomalení srdečního pulsu, což může vyvolat až zástavu srdce. Hormony štítné žlázy se rovněž podílejí na zvyšování energetického výdeje organismu. Pokud těchto hormonů není optimální množství, tak zpravidla dochází k poklesu či zvýšení hmotnosti. Při nadbytku hmotnost klesá (5 – 10 kg) a v případě jejich nedostatku obvykle dochází k mírnému vzestupu hmotnosti (do 5 kg) kvůli zadržování tekutin v těle (Jiskra, 2011).

Vzhledem k tomu, že štítná žláza patří mezi žlázy s vnitřní sekrecí, jsou její hormony vylučovány přímo do krve, kde jsou ve volné či vázané formě transportovány až k cílovým buňkám. Cílové buňky jsou vybaveny speciálními receptory pro hormony štítné žlázy – $\text{TR-}\alpha$ a $\text{TR-}\beta$ (Vávrová, 2012).

2.4. Hypothalamo-hypofyzární systém a regulace funkce štítné žlázy

Hypothalamo-hypofyzární systém je středovým bodem mezi centrálním nervovým systémem a endokrinním systémem. Je složen z části mezimozku (*diencefalon*) – hypothalamu, předního laloku hypofýzy (*glandula pituitaria*) nazývaném adenohypofýza jež produkuje tropní hormony a zadního laloku hypofýzy nazývaném neurohypofýza. Všechny výše zmíněné části jsou spolu propojeny (Trojan a kol., 2003). Vlastní regulace a produkce hormonů štítné žlázy tj. T_3 a T_4 je zajištěna TSH (Jiskra, 2011). Tento hormon je tvořen v adenohypofýze a významně ovlivňuje činnost štítné žlázy, jelikož stimuluje folikulární buňky, aby vychytávaly jod z krevního oběhu. Hormony štítné žlázy jsou tak vytvářeny podstatně rychleji (Lüllmann, 2004). Vylučování TSH je regulováno hormonem tyreoliberinem (thyrotropin releasing hormone, TRH), který je tvořen v hypothalamu (Lüllmann, 2004; Zamrazil a Čeřovská, 2014). Regulace funkce štítné žlázy funguje v rámci tzv. negativní zpětné vazby. V případě poklesu hormonů T_3 a T_4 v krvi se zvyšuje tvorba TSH v adenohypofýze, což zvyšuje produkci hormonů štítné žlázy, a naopak (Ganong, 2005).

3. Onemocnění štítné žlázy

Poruchy činnosti štítné žlázy patří mezi nejčastější choroby v České republice i ve většině zemí světa. Onemocnění štítné žlázy se většinou projevuje změnami funkce štítné žlázy (hypotyreóza a hypertyreóza), strumou, uzly, zánětlivým postižením (tyreoiditidy) a benigními či maligními nádory (Plecová, 2007; Jiskra, 2011).

Udává se, že celosvětově více než 5 % populace trpí nějakým druhem onemocnění štítné žlázy (Plecová, 2007; Šarapatková, 2013; Zamrazil, 2013). V oblastech s nedostatkem jodu mohou postihovat dokonce 80 – 90 % obyvatelstva (Plecová, 2007). Tyto choroby také někdy souvisí s jinými autoimunitními nemocemi (diabetes mellitus I. typu, autoimunitní Addisonova choroba, perniciózní anémie aj.) a vyskytují se podstatně častěji u žen než u mužů, přibližně 6 – 8krát (Plecová, 2007; Jiskra, 2011). Postiženo je 9 – 15 % žen a menší procento mužů. Nicméně s přibývajícím věkem se přítomnost těchto onemocnění zvyšuje i u mužů, zejména v osmé dekádě života a potom jejich výskyt může být obdobný jako u žen (Klein a Danzi, 2007). U mužů je obvykle nárůst prevalence plynulý, zatímco u žen značně kolísá v závislosti na období, jako je puberta, těhotenství, porod nebo klimakterium (Zamrazil, 2013).

3.1. Hypotyreóza

Hypotyreóza je označení pro sníženou funkci štítné žlázy, kdy organismus má nedostatek hormonů štítné žlázy. Pro zcela vyvinutý klinický syndrom hypotyreózy se používá termín myxedém (Plecová, 2007). Jestliže se nejedná o vrozenou hypotyreózu, obvykle bývá nejčastější příčinou autoimunitní onemocnění štítné žlázy (Zamrazil a Čerovská, 2014; Vávrová, 2012). Mezi jednu z hlavních příčin hypotyreózy patří nedostatek jodu v těle. Podle Světové zdravotnické organizace (World health organization, WHO) trpí v dnešní době nedostatkem jodu až 25 % lidstva. Nejčastějším projevem mírného nedostatku jodu bývá struma (Jiskra, 2011). Ke snížené funkci štítné žlázy také dochází po operacích štítné žlázy anebo při nedostatečném vyšetření s následnou léčbou specifickými léky jako je amiodaron, cytosiny či lithium (Foltýnová, 2012). Například 5 – 10 % lidí léčených amiodaronem postihuje amiodaronová hypotyreóza (Plecová, 2007). Na vznik hypotyreózy mají také velký vliv nemoci

hypofýzy a hypothalamu jako jsou nádory, úrazy, operace nebo vrozené poruchy (Jiskra, 2011).

Vzhledem k tomu, že hormony štítné žlázy ovlivňují většinu orgánů a tkání v lidském těle, jsou příznaky hypotyreózy velice různorodé a nespecifické, ale také nemusí být žádné (Chadimová, 2012). U dospělých lidí mezi hlavní projevy snížené funkce štítné žlázy patří kupříkladu častá únava, tloustnutí, suchá pokožka, zpomalení srdeční činnosti anebo bolesti svalů (Martiník, 2015). Neléčená hypotyreóza zpravidla vede k myxedému a může způsobit i smrt. Pokud je však brzy diagnostikována a správně léčena, nezanechává žádné trvalé následky (Jiskra, 2011).

Zda člověk trpí hypotyreózou lze nejspíše zjistit na základě množství TSH v krvi a poklesu FT₄ a FT₃, případně lze doplnit vyšetření o stanovení protilátek působících proti štítné žláze TGAb (proti TG) a TPOAb (proti TPO) (Jiskra, 2011; Foltýnová, 2012).

Celková prevalence hypotyreózy v České Republice podle epidemiologické studie provedené Mayerem a kol. (2005) na náhodném populačním vzorku, činila 6,8 % u mužů a 13,8 % u žen. Prevalence subklinické hypotyreózy se pohybuje mezi 2 – 6 % (Foltýnová, 2012). Pravidlem bývá, že se zvyšujícím se věkem stoupá i riziko vzniku hypotyreózy (Jiskra 2011; Foltýnová, 2012).

Léčba hypotyreózy se provádí orálním podáváním chybějícího hormonu štítné žlázy ve formě tablet. Obvykle se do těla dodává syntetický T₄, dříve se u těžších případů ojediněle používal i syntetický T₃ (Jiskra, 2011). Léčba léky nestačí, pokud se jedná o silné hypotyreózy, které přešly v myxedém. V těchto případech bývá vyžadována tzv. parenterální terapie, kdy jsou účinné látky vpraveny do těla jinou cestou než trávicím traktem (injekce, infúze, inhalace). U pacientů mladších 50 let bez žádného srdečního onemocnění se obvykle používá dávka levothyroxinu (T₄) odpovídající 1,6 μg·kg⁻¹ tělesné hmotnosti (Klein a Danzi, 2007). Léčba hypotyreózy je v naprosté většině případů doživotní (Jiskra, 2011).

3.2. Hypertyreóza

Hypertyreózou nazýváme zvýšenou funkci štítné žlázy, při které štítná žláza produkuje nadměrné množství hormonů štítné žlázy. Pro organismus jsou pak účinky

těchto hormonů škodlivé až toxické. Z tohoto důvodu se toto onemocnění také označuje jako tyreotoxikóza (Vávrová, 2012).

Mezi nejčastější původce hypertyreózy se řadí Gravesova – Basedowova choroba (GB), tyreoiditidy (Hashimotova, silentní, poporodní), tyreoidální uzly (solitární nebo mnohočetné) a vznik hypertyreózy zapříčiněný specifickými léky (amiodaron, cytokiny, jod) (Límanová a kol., 2006; Foltýnová, 2012). Velmi častou exogenní příčinou také bývá předávkování hormony štítné žlázy. U starších lidí jsou hlavním důvodem uzly ve štítné žláze, zatímco u mladších osob bývá nejobvyklejší příčinou hypertyreózy GB. Během GB se v organismu syntetizují protilátky (tzv. TRAK), které stimulují štítnou žlázu k nadměrné tvorbě hormonů štítné žlázy. V případě uzlů štítné žlázy je zvýšená produkce hormonů vyvolána ztrátou regulačního vlivu TSH (uzly se stávají tzv. autonomní). Hypertyreóza se projevuje stejně, bez ohledu na příčinu. Mezi příznaky patří např. zrychlená srdeční aktivita a poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, pocení, špatná snášenlivost tepla a jiné (Jiskra, 2011).

Tento typ onemocnění se na rozdíl od hypotyreózy více objevuje i u osob mladšího a středního věku (Plecová, 2007). Prevalence hypertyreózy se na základě komunitních studií odhaduje na 2 % u žen a 0,2 % u mužů (Reid a Wheeler, 2005). Výskyt subklinické hypertyreózy se obecně pohybuje mezi 0,2 – 3,2 % populace (Foltýnová, 2012).

Léčba hypertyreózy má dvě fáze – tzv. iniciační zklidnění a definitivní řešení. V průběhu první fáze je cílem co nejrychleji snížit tvorbu hormonů štítné žlázy podáváním léků – tyreostatiky. V dnešní době se využívají především dvě látky: thiamazol (Thyrozol) a propylthiouracyl (Propycil) (Zamrazil, 2013; Jiskra, 2011). Tímto způsobem léčby se vyléčí asi 30 – 50 % pacientů s GB chorobou. U zbývajících 50 – 70 % nemocných dochází k recidivám a je zapotřebí rozhodnout o jedné z forem definitivního řešení. Řešením je buďto operace štítné žlázy, anebo léčba radiojodem, kdy se využívá izotopu jodu ^{131}I pro vnitřní ozáření štítné žlázy (Jiskra, 2011).

3.3. Struma

Struma (např. *struma simplex* nebo *struma nodosa*) je jakékoliv zvětšení štítné žlázy, jejíž funkce může být zcela normální, zvýšená i snižená. Nejčastější příčinou vzniku strumy je nedostatek jodu, což má za následek sníženou tvorbu hormonů štítné žlázy.

Při snížené hladině hormonů zvyšuje hypofýza sekreci TSH, čímž štítnou žlázu stimuluje. Tato stimulace má za následek zvýšení sekrece hormonů, avšak současně se zvětšuje i objem štítné žlázy a vzniká struma. Pokud se struma neléčí, může dojít k nevratnému poškození struktury štítné žlázy (Vávrová, 2012).

Léčebný postup zcela závisí na příčině. Vyléčením původce strumy se vyléčí i struma samotná. Nejčastěji se léčí dodáváním T_4 do těla nebo podáváním jodu. V případě, že struma na T_4 nereaguje, je zapotřebí operace (Zeman, 2010). Prevalence strumy v oblastech, kde je vyřešený jodový deficit se pohybuje mezi 2 – 5 % s poměrem výskytu 4 – 5krát vyšším u žen (Zamrazil a Němec, 2001).

3.4. Záněty štítné žlázy

Záněty štítné žlázy (tyreoiditidy) jsou v České republice poměrně častá onemocnění. Nejčastěji jsou způsobeny autoimunitním onemocněním (chronická autoimunitní tyreoiditida) (Zamrazil a Čerovská, 2014). Jedná se o stav, kdy vlastní imunitní systémem považuje štítnou žlázu za „cizí“ a poškozuje ji stejným způsobem (vytváří protilátky), jako by šlo např. o virovou nebo bakteriální infekci (Jiskra, 2011). Toto onemocnění se může projevit například strumou, zvýšenou teplotou nebo se mohou projevit i známky hypotyreózy v důsledku destrukce folikulů zánětem a následném uvolnění T_4 (Hrbková, 2000).

Léčba zánětů štítné žlázy se provádí podáváním salicylátů (Acylpyrin) nebo nesteroidních antiflogistik. Při neúspěšné léčbě nebo v těžších případech se používá prednizon. Výhodou léčení prednizonem je rychlý ústup nemoci, ale zároveň byl pozorován vyšší výskyt relapsů zánětů. Proto se v první řadě doporučuje postupná léčba Acylpyrinem a po týdnu nasazením levothyroxinu v dávce 50 – 100 mg denně jako supresní léčba (Hrbková, 2000).

3.5. Uzly štítné žlázy

Uzlem je nazýván kterýkoliv uzlovitý útvar ve štítné žláze. Nejčastěji se vyskytují u populace žen starších 50 let (30 – 40 %). Většina z nich (90 – 95 %) je ovšem benigního nenádorového charakteru. Pouze 5 – 10 % jsou pravé nádory (benigní adenomy, zhoubné karcinomy, lymfomy, metastázy a sarkomy) (Jiskra, 2011).

Pokud je vyloučena zhoubnost uzlů a štítná žláza má normální funkci stačí pacienty pravidelně kontrolovat. To zahrnuje zejména sledování velikosti a struktury uzlu. Alternativní metodou je pak perkutánní injekce etanolu nebo léčba pomocí ^{131}I (Čáp, 2011). Pokud se nepřistoupí k operaci, neexistuje léčba, která by uzly ve štítné žláze odstranila (Jiskra, 2011).

3.6. Nádory štítné žlázy

Zhoubné nádory štítné žlázy (karcinom štítné žlázy) patří mezi poměrně vzácná onemocnění (představují pouze 1 % všech maligních nádorů). Většina karcinomů štítné žlázy se řadí mezi karcinomy diferencované. Pokud jsou tyto nádory zjištěny v raných stádiích, jejich léčba není nikterak obtížná. Méně časté jsou nediferencované karcinomy anaplastické (3 – 15 %) a medulární (3 – 12 %). Jejich prognóza je však podstatně horší a léčba náročnější (Jiskra, 2011). Diagnóza se stanovuje na základě histologického vyšetření tkáně (Astl, 2002).

Léčba karcinomu štítné žlázy se obvykle skládá z chirurgické léčby, ozařování a medikamentózní (hormonální supresní) léčby s vysokými dávkami T_4 . Základní metodou u diferencovaného karcinomu je léčba ^{131}I , zatímco u nediferencovaného je na prvním místě operace (Astl, 2002; Jiskra, 2011).

Prevalence nádorů štítné žlázy je vysoce variabilní a silně závisí na věku a pohlaví. Riziko těchto chorob stoupá se zvyšujícím se věkem a jsou častěji diagnostikovány u žen (Jiskra, 2011).

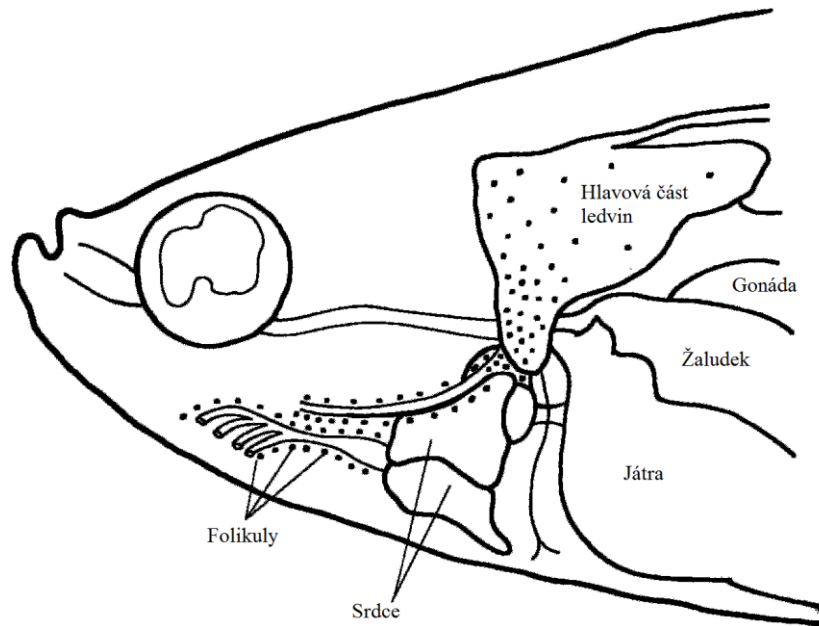
4. Štítná žláza ryb

Z hlediska anatomie, fyziologie, reprodukční strategie, chování i ekologie jsou ryby velice různorodé. Jejich rozdílnost je dána především obýváním široké škály prostředí. Nejrozsáhlejší a hospodářsky nejvýznamnější skupinou jsou ryby kostnaté (*Teleostei*), které zahrnují zhruba 95 % všech ryb. Z tohoto důvodu je většina studií zabývajících se štítnou žlázou zaměřena právě na tuto třídu (Blanton a Specker, 2007).

4.1. Anatomie štítné žlázy

Štítná žláza vzniká během rané ontogeneze z epitelu mediálně uložených výchlipek na dolní straně hltanu mezi prvním a druhým žaberním obloukem. Její vývoj začíná velice brzy, dokonce ještě dříve, než jsou proraženy první žaberní štěrbin (Baruš a Oliva, 1995). Uložení štítné žlázy může být jednoduché, za které je běžně označováno uložení folikulů v subpharyngeální oblasti, nebo rozptýlené. Jednoduchá stavba štítné žlázy se vyskytuje například u úhoře říčního (*Anguilla anguilla*) a rozptýlená u kapra obecného (*Cyprinus carpio*) (Jelínek, 1995; Geven a kol., 2007; Chanet a Meunier, 2014). V některých případech, jako je tomu třeba u embryí pstruha obecného (*Salmo trutta*), má funkční jednotka štítné žlázy tvar trubkovitý, nikoliv folikulární a tato morfologie je ještě zachována u juvenilních stadií (Raine a kol., 2005; Geven a kol., 2007). U většiny kostnatých ryb má však štítná žláza rozptýlenou strukturu, která je tvořena malými skupinkami folikulů v okolí tepenného násadce (*bulbus arteriosus*), ventrální aorty (*aorta ventralis*) a přívodných žaberních tepen (*arteriae branchialis afferens*). Folikuly však migrují i do vzdálenějších míst, jako jsou játra, jícen, ledviny, mozek a jiné orgány (Jelínek, 1995; Norris, 2007; Naser, 2012; Chanet a Meunier, 2014). Tyto folikuly, které jsou umístěné mimo subpharyngeální oblast se označují jako heterotropní folikuly štítné žlázy (Geven a kol., 2007). Jejich uložení se však v rámci různých skupin ryb liší (Bone a Moore, 2008). Heterotropní folikuly bylo popsány u ryb z různých řádů zahrnující kupříkladu sumce (*Siluriformes*), ostnoploutvé (*Perciformes*) nebo halančíkovce (*Cyprinodontiformes*). Většina druhů ryb, u kterých byly popsány heterotropní folikuly patří do čeledi kaprovití (*Cyprinidae*). Obecně se předpokládá, že heterotropní folikuly fungují v součinnosti se subpharyngeálními folikuly a napomáhají

ke správné funkci štítné žlázy (Geven a kol., 2007). Příklad rozptýlené struktury štítné žlázy je znázorněn na obrázku 2.



Obrázek 2 Rozptýlená struktura štítné žlázy (Norris, 2007)

Stěna folikulů štítné žlázy ryb je, tak jako u člověka, tvořena jednou vrstvou folikulárních buněk. Vnitřek folikulů je pak vyplněn koloidem, do kterého se ze stěn vylučují dva hormony – T_3 a T_4 (Blanton a Specker, 2007).

4.2. Metabolismus jodu

Ryby se od savců zásadně liší v metabolismu jodu. Získávají jodidy hlavně ze stravy, ale studie s pstruhem obecným, jenž byl ponechán několik týdnů hladu, ukázala, že i po této době byly ryby schopné udržet si zvýšenou hladinu jodidů v plazmě. Důvodem je vysoce vaskularizovaný žaberní povrch s žaberní jodidovou pumpou, která umožňuje účinnou absorpci jodidů z vody. Žaberní jodidové pumpy jsou velice účinné i ve sladké vodě, kde je obsaženo mnohem méně jodidových aniontů než ve vodě slané. Obecně platí, že koncentrace jodidů v plazmě ryb je vyšší než u lidí. Na rozdíl od lidí, ryby v přírodních a ve většině umělých podmínkách netrpí nedostatkem jodu (Blanton a Specker, 2007).

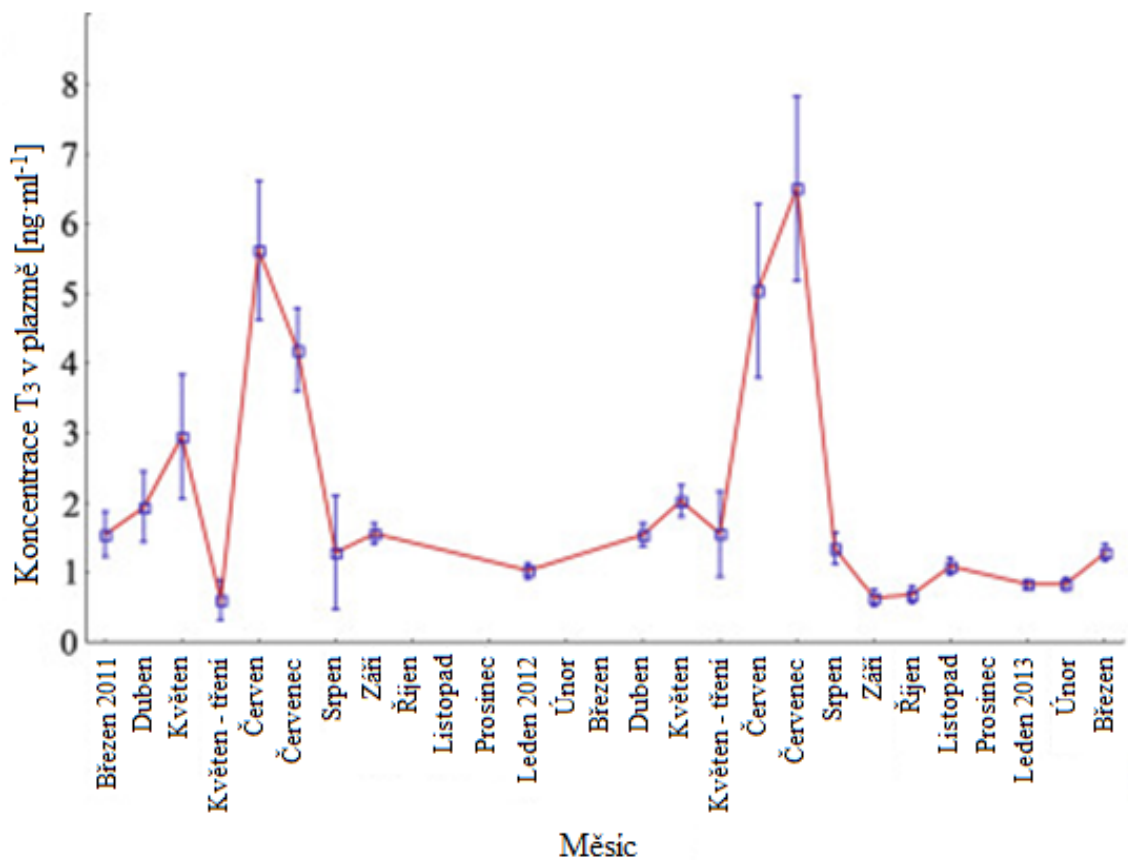
4.3. Hormony štítné žlázy

Hormony štítné žlázy se u ryb podílejí na osmoregulaci, somatickém růstu, rozmnožování a metamorfóze (Abbas a kol., 2012). Jelínek (1995) uvádí, že T_4 u některých ryb, jako je například úhoř říční urychluje přechod larválního stadia do juvenilního. Dále má T_4 také vliv na regulaci metabolismu proteinů, tuků a s největší pravděpodobností i na ukládání guaninu (Dvořák a kol., 2014).

Hladina hormonů štítné žlázy v těle ryb závisí na různých faktorech. Mezi tyto faktory patří reprodukční stav, denní doba, salinita, hodnota pH, teplota vody i lokalita (Dvořák a kol., 2014). Na homeostazi hormonů štítné žlázy má také podstatný vliv stres. Bylo například zjištěno, že manipulace ryb při odběru krve měla vliv na plazmatickou hladinu hormonů štítné žlázy. Koncentrace T_3 a T_4 v plazmě rovněž klesala při omezení krmení u pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*), sumce velkého (*Silurus glanis*) a lezouna indického (*Anabas testudineus*) (Peter, 2011). Na halančíku diamantovém (*Cyprinodon variegatus*) bylo prokázáno, že se hladina hormonů štítné žlázy v průběhu vývoje ryb mění, což naznačuje, že jejich hladina v krevní plazmě souvisí s vývojem konkrétních morfologických struktur. V době před rýhováním jiker byly hormony štítné žlázy detekovány v koncentracích 630 ± 134 ng/g T_4 a 3 ± 1 ng/g T_3 suché hmotnosti. Nejvyšší hladina T_4 (nárůst 1,6krát) a T_3 (nárůst 10krát) ve srovnání s dobou před rýhováním, byla pozorována 12 – 15 dní po vylíhnutí, kdy vrcholila metamorfóza. Následně se koncentrace hormonů štítné žlázy opět snížila, s největší pravděpodobností z důvodu nižší potřeby těchto hormonů. První folikuly štítné žlázy byly pozorovány již při líhnutí a jejich velikost se za 12 dní po vylíhnutí zvětšila zhruba 2,25 krát. Předpokládá se, že v první fázi vývoje, kdy hormony štítné žlázy hrají klíčovou roli, jsou ryby nejcitlivější k různým toxickým látkám ovlivňujícím osu štítné žlázy (Schnitzler a kol., 2016).

Během dvouleté studie na plotici obecné (*Rutilus rutilus*) bylo zjištěno, že nejvyšší hladiny T_3 v krevní plazmě lze pozorovat v červnu a červenci – první rok $5,62 \pm 0,99$ ng·ml⁻¹ ($7,23 \pm 1,27$ nmol·l⁻¹) a druhý rok $6,50 \pm 1,32$ ng·ml⁻¹ ($8,37 \pm 1,70$ nmol·l⁻¹). Vyšší koncentrace T_3 v krevní plazmě byly pravděpodobně spojeny s aktivním vyhledáváním potravy a zvýšenou tvorbou zásobních látek před zimním obdobím, jak bylo prokázáno u lososa kisuč (*Oncorhynchus kisutch*) či sumečka amerického (*Ameiurus nebulosus*). Od konce července až do září se koncentrace T_3 postupně snižovaly. Během podzimu a zimy respektive od října do února bylo množství T_3

v krevní plazmě plotice obecné relativně nízké – první rok $0,68 \pm 0,12 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($0,88 \pm 0,15 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$) a druhý rok $0,83 \pm 0,07 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($1,07 \pm 0,09 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$). Progresivní zvyšování hladiny T_3 začalo v druhé polovině února a trvalo přibližně do konce května. Jeho koncentrace také vzrostla v období tření (Bolotovskiy a Levin, 2015a). Sezónní vývoj T_3 v krevní plazmě plotice obecné v průběhu dvou let je zobrazen na obrázku 3. Tento cyklus je podobný u všech kaprovitých ryb obývajících mírný pás zeměpisných šířek (Bolotovskiy a Levin, 2015a,b).



Obrázek 3 Sezónní změny koncentrace T_3 u plotice obecné (*Rutilus rutilus*) v průběhu 2 let (převzato a upraveno z Bolotovskiy a Levin, 2015a)

U dravých druhů ryb jako je štika obecná (*Esox lucius*) nebo okoun říční (*Perca fluviatilis*) byly zvýšené hladiny T_3 pozorovány především na podzim a v průběhu zimy. Plazmatické hladiny T_4 se mezi druhy výrazně liší s maximy u masožravých druhů ryb (Bau a Parent, 2000). Zvýšené hodnoty T_4 byly také pozorovány v těle lososovitých ryb v průběhu smoltifikace. Koncentrace T_4 se v tomto období obvykle pohybuje mezi 10 až $15 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ ($12,87$ až $19,3 \text{ nmol}\cdot\text{l}^{-1}$). Tyto hodnoty představují jedny z nejvyšších,

kteře byly u ryb dosud pozorovány (Blanton a Specker, 2007). Běžné plazmatické koncentrace T₃ a T₄ dospělých ryb několika vybraných druhů jsou uvedeny v tabulce 1. Koncentrace hormonů štítné žlázy v extraktech oplodněných jiker vybraných druhů ryb jsou zahrnuty v tabulce 2.

Tabulka 1 Běžné hladiny hormonů štítné žlázy u dospělých ryb několika druhů

Druh	Celkový T ₄ [nmol·l ⁻¹]	Celkový T ₃ [nmol·l ⁻¹]	Zdroj
Pstruh duhový (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	7,1	3,3	Hulbert, 2000
Siven obrovský (<i>Salvelinus namaycush</i>)	10,0	3,4	Hulbert, 2000
Losos obecný (<i>Salmo salar</i>)	11,0	5,6	Hulbert, 2000
Karas stříbřitý (<i>Carassius auratus</i>)	1,0	3,4	Hulbert, 2000
Jeseter amurský (<i>Acipenser schrenckii</i>)	20,9	3,1	Li a kol., 2012

Tabulka 2 Koncentrace hormonů štítné žlázy v extraktech oplodněných jiker (Power a kol., 2001)

Druh	Koncentrace T ₄ [ng·g ⁻¹]	Koncentrace T ₃ [ng·g ⁻¹]
Losos keta (<i>Oncorhynchus keta</i>)	15 – 20	9
Pstruh obecný (<i>Salmo trutta</i>)	Neměřeno	52
Mořčák pruhovaný (<i>Morone saxatilis</i>)	5,1	4,5
Úhořovec hvězdnatý (<i>Conger myriaster</i>)	5	0,15
Pražman zlatý (<i>Sparus aurata</i>)	2,5	16
Tlamoun mosambický (<i>Oreochromis mossambicus</i>)	2,1	11,4

4.4. Tvorba a vylučování hormonů štítné žlázy

Hlavním hormonem regulujícím produkci hormonů štítné žlázy je opět hypothalamický tripeptid TRH, který je vysoce konzervativní u všech skupin obratlovců. U vyšších obratlovců funkce TRH spočívá v regulaci uvolňování hypofyzárního TSH (Blanton a Specker, 2007). V tkáních štítné žlázy ryb byl popsán pouze jeden receptor pro TSH. Regulace uvolňování TRH a TSH u ryb není tak dobře popsána jako u člověka (Evans a Claiborne, 1997). Vylučování hormonů štítné žlázy je u ryb na rozdíl od vyšších obratlovců méně regulováno z hypofýzy a více periferními tkáněmi, jelikož v periferních tkáních probíhá samotná konverze T₄ na T₃ (Power a kol., 2001). Funkční aktivita TSH je omezena pouze na uvolňování T₄ a vylučování jodidu

folikulárními buňkami (Blanton a Specker, 2007). Ačkoliv folikulární buňky v subpharyngeální oblasti obvykle vychytávají jodid z krevního řečiště, u kapra obecného byla prokázána neaktivita těchto folikulů. Tyto folikuly neakumulují, nevytvářejí a ani neprodukují hormony štítné žlázy po stimulaci TSH. Tvorba a produkce hormonů štítné žlázy je u kapra obecného zajištěna heterotropními folikuly v ledvinách, kde je obsaženo zhruba 87 % tkáně štítné žlázy. U tohoto druhu jsou tedy ledviny pro štítnou žlázu nejdůležitějším anatomickým umístěním. Není ovšem jasné, proč se funkční endokrinní tkáň nachází u kapra obecného v ledvinách a ne v subpharyngeální oblasti (Geven a kol., 2007).

Karas zlatý (*Carassius auratus*) má stejně jako kapr obecný rozptýlenou strukturu štítné žlázy s tím rozdílem, že folikuly v subpharyngeální oblasti jsou u karasa zlatého aktivní a zodpovídají za akumulaci jodidu v rozsahu 11 – 40 % jeho celkového množství (Geven a kol., 2007).

Syntéza těchto hormonů je tedy závislá především na dostupnosti volného jodidu a sekrece je regulována pomocí TSH (Blanton a Specker, 2007). Přestože T_4 je hlavním cirkulujícím hormonem štítné žlázy, jedná se pouze o prohormon nutný pro tvorbu biologicky aktivního T_3 (Blanton a Specker, 2007; Abbas a kol., 2012). Samotná konverze na biologicky aktivní T_3 probíhá pomocí enzymu 5'-dejodázy, který odštěpí jeden atom jodu od vnějšího fenolového kruhu T_4 . Hormony štítné žlázy také mohou být procesem dejodace deaktivovány na biologicky neaktivní rT_3 . Konverze T_4 na T_3 probíhá v periferních tkáních, zejména v játrech, jelikož právě v tomto orgánu je u ryb nejvyšší dejodační aktivita. Dejodace ale probíhá i v jiných periferních tkáních jako je například mozek, ledviny nebo žábry (Power a kol., 2001). T_3 dále interaguje s receptorem v cytosolu cílových buněk a na rozdíl od steroidních hormonů komunikuje přímo s chromatinem. Cytosolové receptory tedy pravděpodobně zajišťují koncentrování T_3 uvnitř cílových buněk. Regulace hladiny T_3 se v různých periferních tkáních liší (Blanton a Specker, 2007).

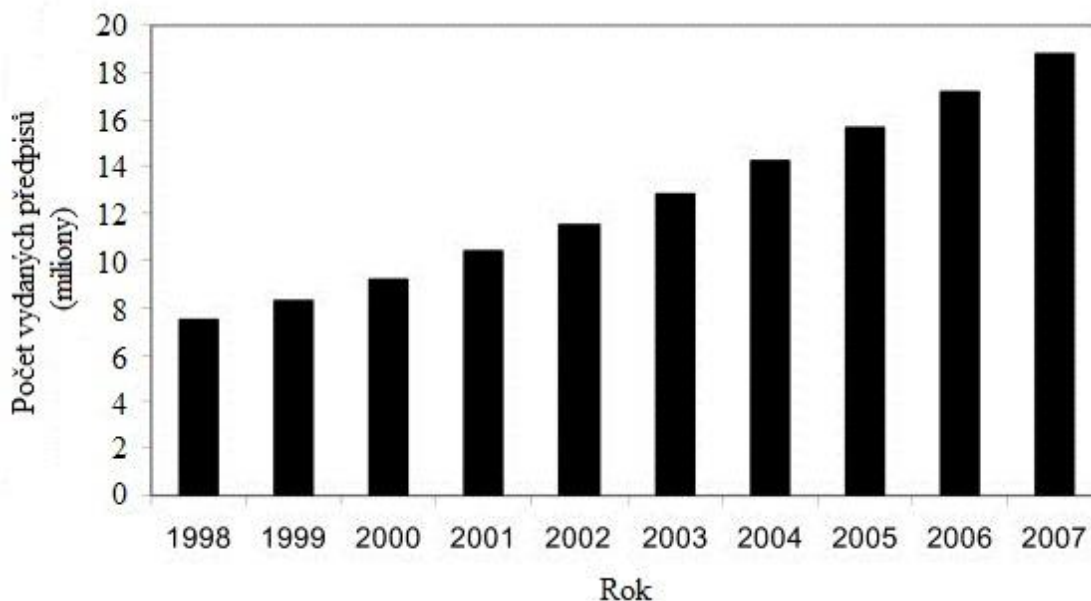
5. Syntetické hormony štítné žlázy pro léčbu tyreopatií

Synteticky vyráběnými hormony štítné žlázy jsou levothyroxin (T_4) a liothyronin (T_3), které představují ekvivalenty T_4 a T_3 a v organismu se chovají stejně jako hormony přirozené (Jjemba, 2008; Marek a kol., 2010). Tyto hormony se používají v případě jejich nedostatku v těle člověka (hypotyreóza), ke kterému může dojít například v důsledku autoimunitního onemocnění štítné žlázy, nedostatku jodu, operačního odstranění štítné žlázy nebo užíváním některých léků (Jiskra, 2011).

5.1. Spotřeba syntetických hormonů štítné žlázy ve světě

Jelikož nemoci štítné žlázy patří mezi jedny z nejčastějších onemocnění vůbec, řadí se preparáty, které obsahují syntetické hormony štítné žlázy, tedy levothyroxin (T_4) a liothyronin (T_3) mezi jedny z nejčastěji předepisovaných léčiv nejen v České republice (Jiskra, 2011), ale i v jiných zemích světa (Svanfelt a kol., 2010; Dong a kol., 2013).

Přestože mnohdy neexistují konkrétní informace o distribuci jednotlivých léčiv, lze jejich spotřebu alespoň odhadnout na základě počtu vydaných lékařských předpisů. Kupříkladu ve Velké Británii bylo v roce 1998 předepsáno zhruba 7 milionů receptů, přičemž více než 99,7 % receptů předepisujících léky obsahující syntetické hormony štítné žlázy tvořily léky s T_4 . Zbytek předpisů zahrnoval T_3 a léky obsahující kombinaci T_3 a T_4 . O devět let později se množství předepsaných receptů na léky obsahující syntetické hormony štítné žlázy zvýšilo na téměř 19 milionů (Mitchell a kol., 2009). Počet receptů vydaných v letech 1998 – 2007 ve Velké Británii je zobrazen na obrázku 4.



Obrázek 4 Počet vydaných lékařských předpisů na léky obsahující syntetické hormony štítné žlázy ve Velké Británii během let 1998 – 2007 (převzato a upraveno z Mitchell a kol., 2009)

V USA se T₄ v letech 2003 (75,1 milionů receptů), 2004 (80,7 milionů receptů) a 2005 (79,4 milionů receptů) zařadil mezi TOP 20 nejčastěji předepisovaných léčiv, přičemž počet vydaných receptů tvořil 2,9 – 3,5 % z celkového počtu všech receptů (Jjemba, 2008). V roce 2009 se T₄ umístil na páté příčce z TOP 20 předepisovaných léčiv v USA s přibližně 92,4 miliony receptů (Dong a kol., 2013).

Odhadovaná spotřeba T₄ za rok 2010 byla uveřejněná také pro Finsko a dosahovala 7,28 kg. T₃ se ve Finsku nevyužívá a jeho spotřeba byla tedy nulová (Svanfelt a kol., 2010).

5.2. Spotřeba syntetických hormonů štítné žlázy v České republice v letech 2011 – 2015

Spotřeba léků obsahující syntetické hormony štítné žlázy v České republice byla odhadnuta na základě dat o jejich distribuci. Tyto informace jsou shromažďovány a volně dostupné na webových Stránkách státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL; www.sukl.cz) ve formě Excel souborů. Státní ústav pro kontrolu léčiv poskytuje údaje o tom, kolik léků bylo distribuováno za daný rok, nikoliv však, jaké množství jednotlivých účinných látek bylo distribuováno. Pro zjištění celkové spotřeby účinných

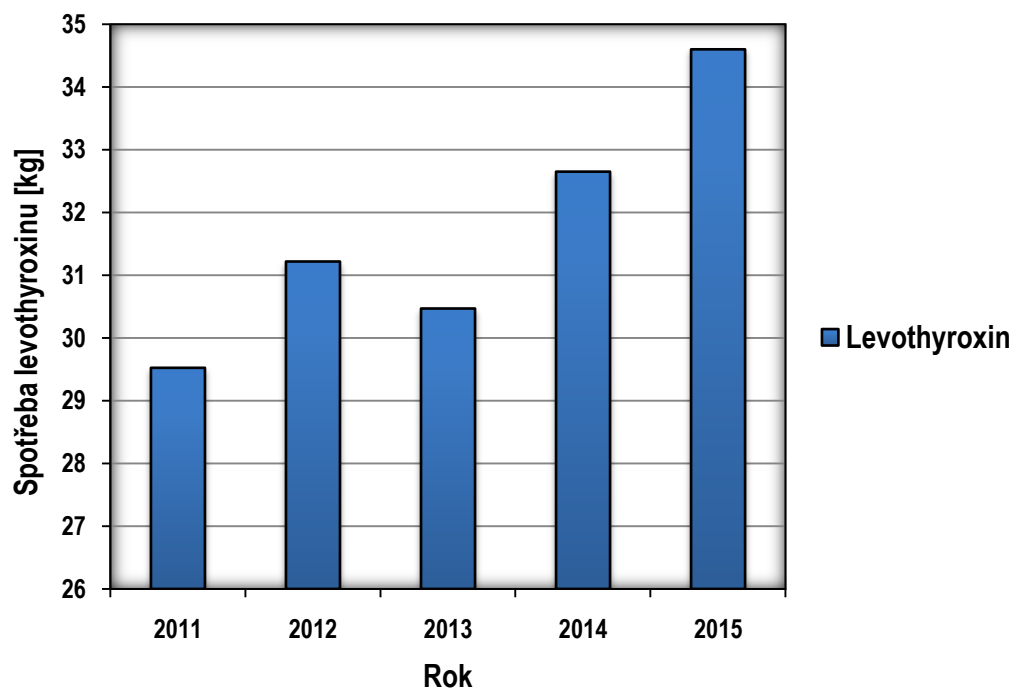
látek za rok, proto bylo zapotřebí provést další výpočty a analýzy. Metodika výpočtu distribuce syntetických hormonů štítné žlázy v České republice během let 2011 – 2015 je detailně popsána v příloze č. 1.

V současnosti se v České republice využívá pouze syntetický T₄ (levothyroxin; zejména přípravky Euthyrox a Letrox), který v dnešní době patří mezi jednu z nejčastěji předepisovaných látek vůbec (Jiskra, 2011). Dalšími méně používanými léky, které se v České republice předepisují, jsou Eltroxin, Levothyroxine Teva, Jodthyrox a Syntroxine. Hlavní účinnou látkou všech výše zmíněných léků je levothyroxin sodný. Pouze Jodthyrox obsahuje další účinnou látku, kterou je jodid draselný (www.sukl.cz; SÚKL).

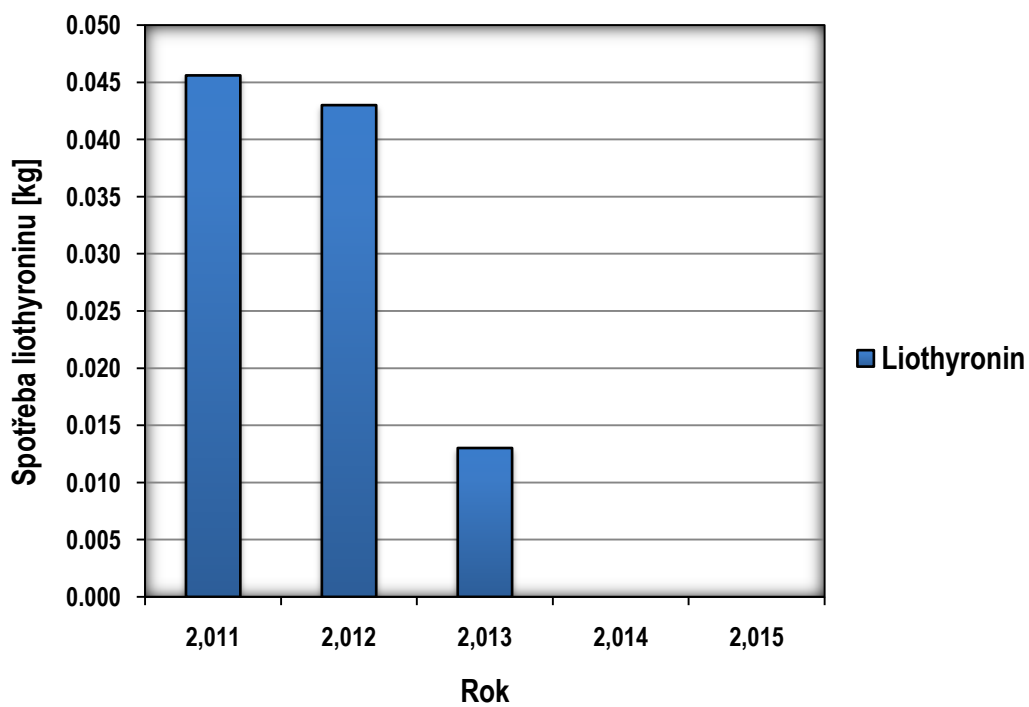
Syntetický T₃, jež byl dříve obsažen v přípravcích Thyreotom a Thyreotom Forte se v České republice více než 3 roky nevyužívá (www.sukl.cz; SÚKL). Účinnými látkami těchto přípravků byla kombinace levothyroxinu a liothyroninu v poměru 4:1 (www.sukl.cz; SÚKL). Směsné přípravky se však obecně kvůli pevně stanovenému poměru levothyroxinu a liothyroninu příliš nedoporučují (Lüllmann a kol., 2004).

Srovnání spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy za jednotlivé roky je znázorněno v grafu 1 a 2. Spotřeba T₄ v roce 2015 byla téměř 34,6 kg, což je zhruba o 5 kg více než v roce 2011 (29,5 kg). Jelikož spotřeba T₄ s výjimkou roku 2013 kontinuálně roste, je možné, že se zvýší i koncentrace T₄ v povrchových vodách.

Spotřeba T₃ je oproti T₄ zanedbatelná. Navíc přípravky s obsahem T₃ (Thyreotom a Thyreotom Forte) se v České republice přestaly distribuovat po skončení jejich registrace v září 2012, avšak Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) rozhodl, že tyto přípravky mohou být v českých lékárnách k dispozici až do konce září 2013 (Hána, 2012). V současné době tedy syntetický T₃ nepředstavuje žádné závažnější riziko pro vodní ekosystémy. Měsíční spotřeba hormonů štítné žlázy v letech 2011 – 2015 je uvedena v příloze č. 2 a 3. Přesná spotřeba hormonů štítné žlázy v mg je pak zobrazena v příloze č. 4 a 5.



Graf 1 Spotřeba levothyroxinu v letech 2011 – 2015



Graf 2 Spotřeba liothyroninu v letech 2011 – 2015

6. Farmaka ve vodním prostředí

Koncentrace farmak ve vodním prostředí závisí na jejich spotřebě, využití organismem, procentu odstranění na ČOV, biotransformaci, ředícím faktoru po vypuštění do povrchových vod, míře jejich perzistence a řadě dalších faktorů (Dong a kol., 2013). Mnoha studiemi bylo prokázáno, že farmaceuticky účinné látky (active pharmaceutical ingredients, API) se do vodního prostředí dostávají převážně přes ČOV (Fick a kol., 2010; Svanfelt a kol., 2010; Janošík, 2014). V rámci ČOV mohou být tyto látky odstraňovány, avšak obecně je účinnost jejich odstranění vysoce variabilní a někdy nemusí být také odstraněny vůbec. Vzhledem k rozmanité povaze API, nelze podstatné množství těchto látek na ČOV odstraňovat tak efektivně jako jiné látky přítomné v odpadní vodě, což může vést k jejich akumulaci ve vodních ekosystémech (Dong a kol., 2013). Přesto se nepředpokládá, že API dosáhnou vodního prostředí v takových koncentracích, které by způsobily akutní toxicitu vodních organismů (Sanderson a kol., 2003). Je zde ovšem potenciální riziko negativních účinků API způsobených chronickou expozicí. Z tohoto důvodu je zapotřebí jejich výskyt v životním prostředí sledovat (Svanfelt a kol., 2010).

6.1. Rizika spojená s výskytem farmak ve vodním prostředí

API a jejich metabolity jsou detekovány v odpadních, povrchových i podzemních vodách po celém světě (Dong a kol., 2013). Přestože se obvykle koncentrace těchto látek pohybují řádově v $\text{ng} - \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ v odpadních vodách a v $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$ v povrchových vodách, mohou mít negativní vliv na vodní organismy (Christen a kol., 2010). Zdravotní rizika API jsou vzhledem k velkému množství těchto sloučenin a nedostatku informací poměrně málo známá. Proto byly vytipovány látky, které by mohly představovat potenciální nebezpečí pro vodní organismy. Pro tyto látky se následně vypočítaly kritické koncentrace v životním prostředí (critical environmental concentrations, CEC), respektive koncentrace nacházející se v povrchové vodě, které by mohly mít negativní vliv na vodní organismy (Fick a kol., 2010).

Při výpočtu hodnoty CEC se v první fázi určí míra lipofility či hydrofobicity studované látky, kterou charakterizuje tzv. rozdělovací koeficient ($\log K_{ow}$) v systému oktanol / voda. Hodnoty $\log K_{ow}$ jsou poté použity pro výpočet teoretického

plazmatického biokoncentračního faktoru ($P_{\text{plasma/voda}}$) (1), který udává poměr koncentrace chemické látky v rybí plasmě vůči koncentraci ve vodě. Pro výpočet hodnoty CEC potřebujeme dále znát koncentraci látky v plazmě ryb za ustáleného stavu (F_{SSPC}). Zjednodušeně se předpokládá, že $F_{\text{SSPC}} = P_{\text{plasma/voda}}$. Hodnota CEC se poté zjistí ze vzorce (2), vycházejícího z teoretického modelu, jenž je označován jako „model rybí plazmy“ (Fick a kol., 2010). Tento koncept poprvé zavedli Huggett a kol. (2003) a je založen na předpokladu, že velké množství receptorů a enzymů, na které farmaka působí, mají u ryb podobnou strukturu jako u lidí, a že účinné koncentrace farmak a jejich vliv by měl být tudíž u ryb srovnatelný jako u lidí.

$$\text{Log}P_{\text{plasma/voda}} = 0,73 \cdot \text{log}Kow - 0,88 \quad (1)$$

$$CEC = H_T PC / P_{\text{plasma/voda}} (F_{\text{SSPC}}) \quad (2)$$

$P_{\text{plasma/voda}}$ – Plazmatický biokoncentrační faktor

Log Kow – Rozdělovací koeficient v systému oktanol / voda

CEC – Kritická koncentrace v životním prostředí

$H_T PC$ – Lidská terapeutická plazmatická koncentrace látky (standardně se stanovuje při vývoji nových léčiv, obvykle jako maximální koncentrace léčiva v krvi po jeho podání)

F_{SSPC} – Odhadovaná koncentrace látky v plazmě ryb za ustáleného stavu (zjednodušeně se bere, že $F_{\text{SSPC}} = P_{\text{plasma/voda}}$)

Prostřednictvím výše zmíněného „modelu rybí plazmy“ je také možné vypočítat, zda určitá látka vyskytující se ve vodní prostředí představuje potenciální riziko pro ryby. Pro výpočet se primárně používají reálné koncentrace dané látky změřené v životním prostředí. V případě, že tyto koncentrace nejsou k dispozici, vypočítá se predikovaná environmentální koncentrace látky v povrchové vodě (PEC_{RIVER}). Pro zjištění této hodnoty je nejprve zapotřebí zjistit predikovanou environmentální koncentraci látky v odpadní vodě přitékající na ČOV (PEC_{SEWAGE}). Zjednodušeně se předpokládá, že PEC_{SEWAGE} odpovídá podílu spotřeby chemické látky jednoho člověka za den a denní spotřeby vody v domácnostech, kterou využije jeden obyvatel. Pomocí této hodnoty, míry odstranění látky během procesu čištění na ČOV (F) a ročního faktoru zředění (DF) se poté vypočte predikovaná environmentální koncentrace látky v povrchové vodě (podrobný postup výpočtu včetně vzorců je uveden v kapitole 7.2.). S použitím hodnoty PEC_{RIVER} a plazmatického biokoncentračního faktoru ($P_{\text{plasma/voda}}$) se vypočítá

odhadovaná koncentrace látky v plazmě ryb za ustáleného stavu ($F_{SS}PC$) (3). Na základě poměru mezi lidskou terapeutickou plazmatickou koncentrací látky a odhadovanou koncentrací látky v plazmě ryb (ER) (4) se odhaduje riziko dané látky pro ryby. Je-li hodnota $ER \leq 1$ představuje daná látka potencionální riziko pro ryby (Schreiber a kol., 2011).

$$F_{SS}PC = PEC_{RIVER} \cdot (P_{plasma / voda}) \quad (3)$$

$$ER = H_T PC / F_{SS}PC \quad (4)$$

Christen a kol. (2010) použili k identifikaci potenciálně nebezpečných API ve vodním prostředí kromě modelu rybí plazmy ještě dva další postupy. První přístup se zaměřuje na homologii mezi cílovými místy účinku léčiv u lidí a ryb tj. například na homologii v sekvenci nukleotidů genů kódujících receptory, iontové kanály či enzymy. Předpokládá se, že riziko nežádoucích účinků u ryb roste se zvyšujícím se stupněm homologie těchto cílových míst, a to zejména v případech, kdy je podobnost vyšší než 50 % (Gunnarsson a kol., 2008).

Druhým postupem pro identifikaci potenciálně nebezpečných API jsou pak výpočetní metody QSAR (quantitative structure-activity relationship), které jsou založeny na analýze kvantitativních vztahů mezi chemickou strukturou látky a její biologickou účinností (Christen a kol., 2010).

Monitoring výskytu bohužel značně komplikuje velký počet účinných látek, z nichž mnohé jsou biologicky rozložitelné na aktivní metabolity. Hodnocení API z ekotoxikologického hlediska je tak ještě náročnější vzhledem k nejistotě ohledně účinných koncentrací, délky expozice, citlivosti vývojových stádií a toxikologických účinků. Naštěstí spotřeba, působení a metabolická přeměna API na aktivní či neaktivní metabolity je dobře známa u lidí, což podstatně usnadňuje odhad koncentrací API v odpadních vodách a jejich případného vlivu na vodní organismy. Přesto farmakologické a spotřební údaje API nemusí stačit pro definitivní odhad rizik, která mohou představovat (Kostich a Lazorchak, 2008).

V zásadě platí, že nejrizikovější jsou specificky působící látky interferující s různými klíčovými buněčnými a fyziologickými procesy. Jedny z nejvýznamnějších jsou hormonálně aktivní látky, mezi které patří i syntetické hormony štítné žlázy. Vzhledem k tomu, že endogenní hormony jsou v těle přítomné ve velmi nízkých koncentracích, tak

exogenní vystavení i stopovému množství hormonálně aktivních látek může narušit správnou funkci endokrinního systému. Proto je důležité pochopit mechanismy působení těchto látek. Předpokládá se, že cílová místa a farmaceutický účinek léků může být identický nebo obdobný i u ryb. Navíc homologie mezi jednotlivými receptory a enzymy ryb ve srovnání s lidmi jsou často překvapivě vysoké a mohou dosáhnout až 90 % (Christen a kol., 2010).

7. Hormony štítné žlázy ve vodním prostředí

Jak již bylo zmíněno, hormony štítné žlázy jsou močí a výkaly vylučovány a přechází do kanalizačních sítí. Z tohoto důvodu se předpokládá, že se mohou dostat přes ČOV až do vod povrchových. Kritické koncentrace v životním prostředí (CEC) se odhadují na $347 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a $220 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 (Fick a kol., 2010).

7.1. Výskyt hormonů štítné žlázy ve vodním prostředí ve světě

Zatím byla publikována pouze jediná studie, která se zabývala přímým sledováním hormonů štítné žlázy v povrchových vodách. Tuto studii provedli Svanfelt a kol. (2010) za účelem zjištění koncentrace hormonů štítné žlázy v pitných vodách, povrchových vodách a na přítoku a odtoku z ČOV. Stanovené meze kvantifikace (LOQ) pro T_4 a T_3 u jednotlivých vzorků vody jsou uvedeny v tabulce 3. Vzorky vody z přítoku a odtoku byly získány z ČOV města Turku a jeho okolí ve Finsku, na kterou jsou přiváděny odpadní vody asi od 300 000 obyvatel. Přitékající odpadní voda do ČOV je čištěna pěti stupni: (1) odstranění hrubých nečistot; (2) sedimentace; (3) biologické čištění; (4) aerace a (5) terciární čištění (odstranění biomasy, písková filtrace) (Svanfelt a kol., 2010).

Tabulka 3 Meze kvantifikace (LOQ) T_4 a T_3 v různých typech vzorků vody (Svanfelt a kol., 2010)

Hormon štítné žlázy	Mez kvantifikace [$\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$]			
	Pitná voda	Voda na přítoku do ČOV	Voda na výtoku z ČOV	Povrchová voda
T_4	1,1	16,4	5,5	1,9
T_3	1,4	12,9	6,1	2,8

Tabulka 4 Koncentrace T_4 a T_3 v různých typech vzorků vody (Svanfelt a kol., 2010)

Hormon štítné žlázy	Koncentrace [$\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$]			
	Pitná voda	Voda na přítoku do ČOV	Voda na výtoku z ČOV	Povrchová voda
T_4	< LOQ	64	22	< LOQ
T_3	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ

LOQ – Mez kvantifikace

Ze zkoumaných analytů byl pouze T_4 detekován a kvantifikován v přítoku a odtoku z ČOV (tabulka 4). Koncentrace hormonů štítné žlázy v pitné a povrchové vodě byly pod mezí stanovitelnosti. Naměřená koncentrace T_4 v přítoku ČOV činila $64 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ a na odtoku $22 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Z tohoto vyplývá, že míra odstraňování v ČOV odpovídala přibližně 66 %. Tato studie ukázala, že i přes relativně vysoké procento odstranění během čištění se T_4 dostane do vodního prostředí a vzhledem k jeho vysoké endokrinní aktivitě jsou zapotřebí další studie, aby bylo možné posoudit jeho vliv na vodní ekosystém (Svanfelt a kol., 2010).

7.2. Výskyt hormonů štítné žlázy ve vodním prostředí – odhad pro Českou republiku

Informace o koncentracích hormonů štítné žlázy ve vodním prostředí v České republice nejsou k dispozici. V této práci byl proto proveden alespoň odhad těchto koncentrací za pomoci metodiky popsané v článku Keller a kol. (2014). Byly provedeny celkem dvě varianty výpočtu. První varianta vycházela ze spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy (viz kapitola 5.2.) tak, jak je to popsáno například v práci autorů Kostich a Lazorchak (2008). Druhá varianta vycházela z průměrné denní exkrece hormonů štítné žlázy zdravým člověkem (Svanfelt a kol., 2010). Tato varianta výpočtu byla provedena z toho důvodu, aby byly zohledněny i hormony přírodní, které mají stejnou strukturu a účinky jako hormony syntetické, a proto by neměly být opomenuty. Svanfelt a kol. (2010) předpokládají, že u pacientů, kteří trpí hypotyreózou a tudíž užívají syntetické hormony štítné žlázy, dojde k tomu, že se u nich hladina těchto hormonů dostane na úroveň zdravého člověka, a proto není nutné zvlášť zohledňovat spotřebu syntetických hormonů štítné žlázy.

7.2.1. Odpadní vody

Pro zjištění koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadních vodách bylo nejprve potřeba vyhledat průměrnou spotřebu vody v domácnostech vztaženou na jednoho obyvatele za rok. Tento údaj ($69,05 \text{ m}^3\cdot\text{os}^{-1}\cdot\text{rok}^{-1}$) byl nalezen v příloze publikace Keller a kol. (2014).

Před dosazením hodnot do vzorců bylo ještě zapotřebí provést následující početní operace: a) průměrná spotřeba vody v domácnostech byla vynásobena tisícem (přepočet na litry) a vydělena číslem 365 (počtem dní), čímž byla vypočtena průměrná spotřeba vody v domácnostech v litrech na osobu za den (**W**), b) celková spotřeba T_4 a T_3 v jednotlivých letech byla vydělena jedním milionem (přepočet na miligramy), dále byla vydělena deseti miliony (tj. počtem obyvatel v České republice) a opět číslem 365 (počtem dní). Tím byla získána spotřeba T_4 a T_3 za daný rok v miligramech na osobu za den (**U**).

Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadní vodě přitékající na ČOV (PEC_{SEWAGE}) byly vypočteny ze vzorce (5) a jsou uvedeny v tabulce 4 (varianta č. 1). Výpočet druhé varianty se lišil pouze v tom, že se do vzorce (5) dosadila místo denní spotřeby hormonů štítné žlázy na jednoho obyvatele (**U**) průměrná denní exkrece těchto hormonů jedním člověkem, která odpovídala $0,02141 \pm 0,012 \text{ mg}\cdot\text{os}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}$ u T_4 a $0,00063 \text{ mg}\cdot\text{os}^{-1}\cdot\text{den}^{-1}$ u T_3 (Faber a kol., 1981; D'ascenzo a kol., 2003). Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadní vodě přitékající na ČOV podle varianty č. 2 jsou uvedeny v tabulce 6.

$$PEC_{SEWAGE} = U / W \quad (5)$$

PEC_{SEWAGE} – Predikovaná environmentální koncentrace látky (hormonů štítné žlázy) v odpadní vodě přitékající na ČOV

U – Spotřeba hormonů štítné žlázy v miligramech na osobu za den v daném roce

W – Průměrná spotřeba vody v domácnostech v litrech na osobu za den

Tabulka 5 Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadní vodě přitékající na ČOV (PEC_{SEWAGE}) v $ng \cdot l^{-1}$ vypočtené na základě spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy v jednotlivých letech (**varianta výpočtu č. 1**)

Syntetický hormon štítné žlázy	2011	2012	2013	2014	2015
Levothyroxin (T_4)	42,8	45,2	44,1	47,3	50,1
Liothyronin (T_3)	0,07	0,06	0,02	0	0

Tabulka 6 Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadní vodě přitékající na ČOV (PEC_{SEWAGE}) vypočtené na základě průměrné denní exkrece hormonů štítné žlázy zdravým člověkem (**varianta výpočtu č. 2**)

Syntetický hormon štítné žlázy	Koncentrace [$ng \cdot l^{-1}$]
Levothyroxin, Tyroxin (T_4)	113,2
Liothyronin, Trijodtyronin (T_3)	3,3

Následně byly vypočítány predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy ve vyčištěných odpadních vodách ($PEC_{EFFLUENT}$). Pro výpočet těchto koncentrací bylo nutné zjistit míru / účinnost odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV (F). Údaje o účinnosti odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV byly z důvodu lepšího posouzení závěrečných výsledků čerpány ze dvou odlišných zdrojů.

Prvním zdrojem byl program Estimation Program Interface (EPI) Suite (US EPA, 2012)¹, který umožňuje vypočítat teoretickou účinnost odstranění různých látek na ČOV. Pro zjištění účinnosti odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV bylo zapotřebí do programu EPI Suite vložit strukturu chemické látky (Simplified Molecular Input Line Entry System, SMILES), případně název chemické látky nebo její registrační číslo podle Chemical Abstracts Service (CAS) (příloha č. 6). Míra odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV podle kalkulace programu EPI Suite odpovídala 35,83 % u T_4 a 5,36 % u T_3 .

Druhým zdrojem byl výsledek experimentální studie Svanfelt a kol. (2010), kde však byla účinnost odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV k

¹ Program EPI Suite byl vytvořen v USA Federální vládní agenturou pro ochranu životního prostředí (EPA) a společností SRC Inc. Tento program slouží zejména k posuzování a predikci fyzikálně-chemických, ale i některých ekotoxikologických vlastností, nových i stávajících průmyslových chemikálií (US EPA, 2012)

dispozici pouze pro T_4 a dosahovala 66 %. Koncentrace T_3 byla v tomto experimentu pod mezí kvantifikace na přítoku i na odtoku z ČOV a nebylo tak možno stanovit míru odstranění T_3 během procesu čištění na ČOV.

Pro výpočet predikovaných environmentálních koncentrací hormonů štítné žlázy ve vyčištěných odpadních vodách byl použit vztah (6). Tyto koncentrace jsou uvedeny v tabulce 7 (varianta č. 1) a tabulce 8 (varianta č. 2).

$$PEC_{EFFLUENT} = (1 - F) \cdot PEC_{SEWAGE} \quad (6)$$

$PEC_{EFFLUENT}$ – Predikovaná environmentální koncentrace látky (hormonů štítné žlázy) ve vyčištěných odpadních vodách

F – Míra / účinnost odstranění chemické látky během procesu čištění na ČOV

Tabulka 7 Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy ve vyčištěných odpadních vodách ($PEC_{EFFLUENT}$) vypočtené na základě spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy v jednotlivých letech (**varianta výpočtu č. 1**)

Syntetický hormon štítné žlázy	2011	2012	2013	2014	2015
	Koncentrace [$ng \cdot l^{-1}$]				
Levothyroxin (T_4)	27,4 / 14,5	29,0 / 15,4	28,3 / 15,0	30,3 / 16,1	32,2 / 17,0
Liothyronin (T_3)	0,06 / ---	0,06 / ---	0,02 / ---	0 / ---	0 / ---

Koncentrace jsou uvedeny s mírou odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV (F) v pořadí – program EPI Suite / studie Svanfelt a kol. (2010)

Tabulka 8 Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy ve vyčištěných odpadních vodách ($PEC_{EFFLUENT}$) vypočtené na základě průměrné denní exkrece hormonů štítné žlázy zdravým člověkem (**varianta výpočtu č. 2**)

Hormon štítné žlázy	Koncentrace [$ng \cdot l^{-1}$]
Levothyroxin, Tyroxin (T_4)	72,6 / 38,5
Liothyronin, Trijodtyronin (T_3)	3,2 / ---

Koncentrace jsou uvedeny s mírou odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV (F) v pořadí – program EPI Suite / studie Svanfelt a kol. (2010)

Podle první varianty, která vycházela ze spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy se predikované environmentální koncentrace T_4 v odpadní vodě přitékající na ČOV pohybovaly v rozmezí 42,8 – 50,1 $ng \cdot l^{-1}$. Koncentrace T_3 je oproti tomu víceméně

zanedbatelná ($0,02 - 0,07 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$). Podle druhé varianty, která brala v úvahu i hormony přírodní byly predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadní vodě přitékající na ČOV odhadnuty na $113,2 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a $3,3 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 , což jsou hodnoty o něco vyšší než u varianty č. 1, kde byl příspěvek přírodních hormonů zcela zanedbán. U druhé varianty výpočtu je potřeba brát v úvahu i určitou variabilitu (zejména u T_4), neboť člověk s běžným jídelníčkem vyloučí denně průměrně $21 \pm 12 \mu\text{g}$ T_4 . To znamená, že exkrece T_4 se může v závislosti na stravě významně lišit. Denní exkrece T_3 je výrazně nižší ($0,63 \mu\text{g}$) a neměla by být tak variabilní jako u T_4 (Faber a kol., 1981; D'ascenzo a kol., 2003).

Koncentrace T_4 změřená v odpadní vodě přitékající na ČOV ve studii Svanfelt a kol. (2010) dosahovala $64 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Jelikož se v první variantě nepočítalo s hormony přírodními, je logické, že výsledné koncentrace byly nižší v porovnání s výsledky této studie. Naopak ve druhé variantě, kde se braly v úvahu i hormony přírodní byly koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadní vodě přitékající na ČOV o něco málo vyšší. Přesto jsou obě varianty výpočtu řádově srovnatelné s reálnými výsledky, ke kterým dospěli Svanfelt a kol. (2010).

Kostich a Lazorchak, (2008) odhadli, že horní hranice koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadních vodách bude přibližně $19 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ T_4 a $0,15 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ T_3 , nicméně tito autoři počítali pouze se syntetickými hormony štítné žlázy a přírodní hormony, na rozdíl od této práce, nebyly brány v úvahu, a proto jsou jejich predikované koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadních vodách o něco nižší.

7.2.2. Povrchové vody

Pro výpočet predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v povrchových vodách bylo potřeba v příloze publikace Keller a kol. (2014) dohledat roční faktor zředění (DF) pro Českou republiku, který reflektuje, v jaké míře se odtok z ČOV naředí v povrchové vodě (tabulka 9). Výpočet byl proveden pro tři různé faktory zředění, aby byly zohledněny různé stavy průtoků, které mohou v průběhu roku nastat, a to pro medián ročního faktoru zředění, 5. percentil ročního faktoru zředění a 95. percentil ročního faktoru zředění. Medián zastupuje standardní situaci, tzn. situaci, při které jsou průtoky běžné. 95. percentil představuje stav, kdy jsou průtoky velice vysoké, např. ve velmi deštivém období. 5. percentil naopak reprezentuje období sucha, tedy tu nejméně příznivou situaci, kdy jsou průtoky minimální a dochází k malému ředění.

Tabulka 9 Roční faktor zředění (DF) vyjádřený jako 5. percentil DF, medián DF a 95. percentil DF (Keller a kol., 2014)

5. percentil ročního faktoru zředění (DF)	medián ročního faktoru zředění (DF)	95. percentil ročního faktoru zředění (DF)
16,0	24,9	87,4

Pro výpočet predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v povrchové vodě (PEC_{RIVER}) byl pak použit vztah (7). Predikované environmentální koncentrace T_4 a T_3 v povrchové vodě jsou znázorněny v tabulce 10 a tabulce 11 (varianta č. 1). Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v povrchové vodě vycházející z průměrné denní exkrece těchto hormonů (syntetických i přírodních) jsou uvedeny v tabulce 12 (varianta č. 2).

$$PEC_{RIVER} = \frac{PEC_{EFFLUENT}}{DF} \quad (7)$$

PEC_{RIVER} – Predikovaná environmentální koncentrace látky (hormonů štítné žlázy) v povrchové vodě

DF – Roční faktor zředění vyjádřený jako 5. percentil DF, medián DF a 95. percentil DF

Tabulka 10 Predikované environmentální koncentrace levothyroxinu (T_4) v povrchové vodě (PEC_{RIVER}) vypočtené na základě spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy v jednotlivých letech (varianta výpočtu č. 1)

Roční faktor zředění (DF)	2011	2012	2013	2014	2015
	Koncentrace [$ng \cdot l^{-1}$]				
5. percentil ročního faktoru zředění (DF)	1,7 / 0,9	1,8 / 1,0	1,8 / 0,9	1,9 / 1,0	2,0 / 1,1
Medián ročního faktoru zředění (DF)	1,1 / 0,6	1,2 / 0,6	1,1 / 0,6	1,2 / 0,6	1,3 / 0,7
95. percentil ročního faktoru zředění (DF)	0,3 / 0,2	0,3 / 0,2	0,3 / 0,2	0,4 / 0,2	0,4 / 0,2

Koncentrace jsou uvedeny s mírou odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV (F) v pořadí – program EPI Suite / studie Svanfelt a kol. (2010)

Tabulka 11 Predikované environmentální koncentrace liothyroninu (T_3) v povrchové vodě (PEC_{RIVER}) vypočtené na základě spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy v jednotlivých letech (**varianta výpočtu č. 1**)

Roční faktor zředění (DF)	2011	2012	2013	2014	2015
	Koncentrace [$ng \cdot l^{-1}$]				
5. percentil ročního faktoru zředění (DF)	0,0039 / ---	0,0037 / ---	0,0011 / ---	0 / ---	0 / ---
Medián ročního faktoru zředění (DF)	0,0025 / ---	0,0024 / ---	0,0007 / ---	0 / ---	0 / ---
95. percentil ročního faktoru zředění (DF)	0,0007 / ---	0,0007 / ---	0,0002 / ---	0 / ---	0 / ---

Koncentrace jsou uvedeny s mírou odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV (F) v pořadí – program EPI Suite / studie Svanfelt a kol. (2010)

Tabulka 12 Predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy v povrchové vodě (PEC_{RIVER}) vypočtené na základě průměrné denní exkrece hormonů štítné žlázy zdravým člověkem (**varianta výpočtu č. 2**)

Roční faktor zředění (DF)	Koncentrace [$ng \cdot l^{-1}$]	
	Levothyroxin, Tyroxin (T_4)	Liothyronin, Trijodtyronin (T_3)
5. percentil ročního faktoru zředění (DF)	4,5 / 2,4	0,20 / ---
Medián ročního faktoru zředění (DF)	2,9 / 1,5	0,13 / ---
95. percentil ročního faktoru zředění (DF)	0,8 / 0,4	0,04 / ---

Koncentrace jsou uvedeny s mírou odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV (F) v pořadí – program EPI Suite / studie Svanfelt a kol. (2010)

Podle první varianty výpočtu a za použití míry odstranění T_4 na ČOV, kterou ve výsledcích své práce uvádí Svanfelt a kol. (2010) byly predikované environmentální koncentrace T_4 v povrchové vodě vyjádřené jako medián ročního faktoru zředění (DF) v období 2011 – 2015 stanoveny na $0,6 - 0,7 \text{ ng} \cdot l^{-1}$, zatímco podle kalkulace programu EPI Suite vycházely predikované environmentální koncentrace T_4 v povrchové vodě v rozmezí $1,1 - 1,3 \text{ ng} \cdot l^{-1}$, tedy cca o polovinu vyšší. Predikované environmentální koncentrace T_3 v povrchových vodách podle studie Svanfelt a kol. (2010) nejsou v tabulce 11 a tabulce 12 uvedeny, poněvadž koncentrace T_3 byla v tomto experimentu pod mezí kvantifikace na přítoku i na odtoku z ČOV a nebylo tak možno stanovit míru odstranění T_3 během procesu čištění na ČOV. Do doby než se přestaly léky obsahující T_3 v České republice využívat se medián predikovaných environmentálních koncentrací

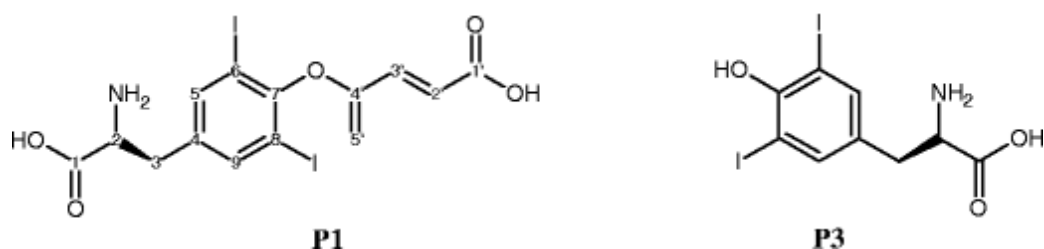
T_3 v povrchové vodě s mírou odstranění T_3 dle programu EPI Suite pohyboval mezi 0,0007 – 0,0025 ng·l⁻¹.

Nejvyšší predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy byly stanoveny ve druhé variantě výpočtu vycházející z průměrné denní exkrece hormonů štítné žlázy za den, což bylo způsobeno tím, že byly brány v úvahu hormony syntetické i přírodní. Medián environmentálních koncentrací hormonů štítné žlázy s mírou odstranění převzatou ze studie Svanfelt a kol. (2010) byl stanoven na 1,5 ng·l⁻¹ pro T_4 . S teoretickou účinností odstranění podle programu EPI Suite byl medián stanoven na 2,9 ng·l⁻¹ pro T_4 a 0,13 ng·l⁻¹ pro T_3 .

7.3. Stabilita hormonů štítné žlázy

Organické látky mohou být transformovány UV zářením v jiné látky. Několik studií ukázalo (Allwood a Plane, 1986; Pereira a kol., 2007; Svanfelt a kol., 2011), že absorpce záření u mnoha API vede k rychlé změně jejich chemických struktur a v důsledku toho jsou změněny i jejich fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti. Při využívání UV záření v technologii čištění odpadní vody bylo zjištěno určité riziko možného zavlečení nebezpečných fotoproduktů přímo do životního prostředí. Zatím existuje málo informací o toxicitě a dlouhodobých účincích fotoproduktů na ryby, nicméně v některých případech se může jednat o látky ještě toxičtější, než byly původní API (Svanfelt a kol., 2010).

Svanfelt a kol. (2011) zjistili, že po vystavení roztoku T_4 UV záření z fluorescenčního zdroje s nízkou vlnovou délkou dojde k jeho rozkladu s poločasem 4 minuty. Výsledkem tohoto rozkladu jsou hlavně dva základní fotoprodukty – P1 s poločasem rozkladu 11 minut a P3 s poločasem rozkladu 600 minut. Struktura fotoproduktů T_4 je znázorněna na obrázku 5. UV záření slunce je však o něco silnější než fluorescenční zdroje a poločas rozkladu v povrchových vodách bude proto pravděpodobně kratší (Svanfelt a kol., 2011).



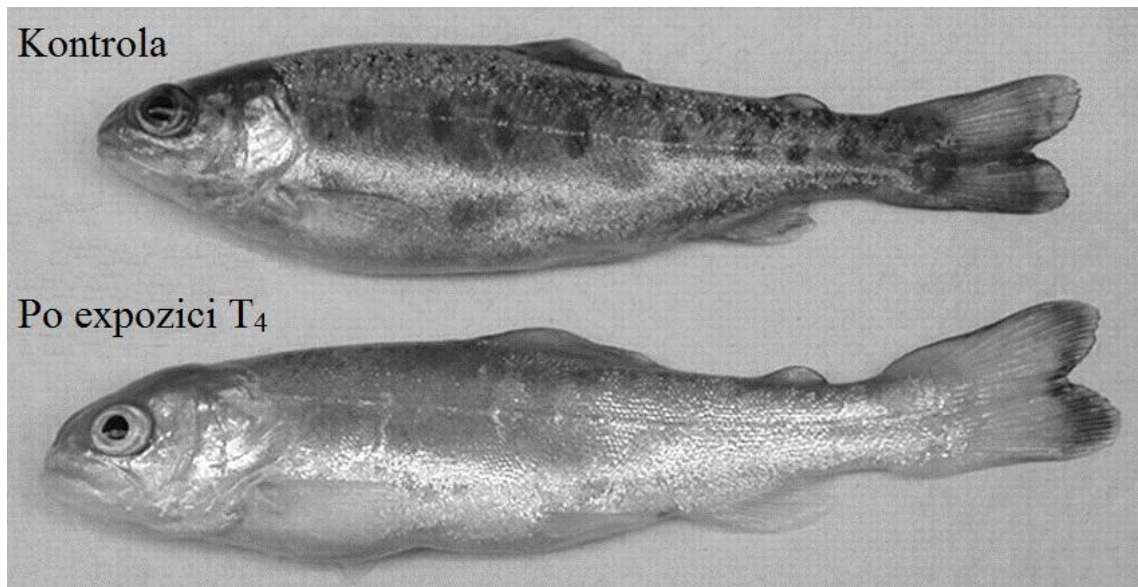
Obrázek 5 Struktury dvou hlavních fotoproduktů T₄ (Svanfelt a kol., 2011)

V další studii byla zkoumána tepelná stabilita levothyroxinu (THY), hydrátu sodné soli levothyroxinu (THYSS) a dvou farmaceutických přípravků s obsahem 100 µg (THYMED100) a 200 µg (THYMED200) sodné soli levothyroxinu v tabletě při velmi vysokých teplotách. Výsledky ukázaly, že tepelná stabilita THYMED100 a THYMED200 byla v důsledku přítomnosti pomocných látek podstatně nižší než u THY a THYSS (Ledeři a kol., 2016).

Pokud byly vzorky T₄ po dobu více než šesti týdnů skladovány při pokojové teplotě, začala koncentrace T₄ klesat. Při teplotě 4 °C byly stabilní zhruba jeden měsíc, při – 20 °C až devět měsíců. U vzorků vystavených vysoké vlhkosti společně s vyšší teplotou (37 °C) nebo proměnnou teplotou (4 – 30 °C) došlo k 50 % poklesu koncentrace T₄ v následujících čtyřech dnech (Waite a kol., 1987).

8. Vliv hormonů štítné žlázy na ryby

Studie na tlamounovi mosambickém (*Oreochromis mossambicus*) poskytly důkazy o tom, že expozice fyziologickým koncentracím T_4 ve vodě zvyšuje aktivitu ATPázy (Peter, 2011) a zároveň vede ke snížení plazmatické hladiny kortizolu (Geven a kol., 2007). Smith a Thorpe (1977) zjistil, že T_4 v dávce $0,25 - 5,0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ živé hmotnosti způsobil snížení vylučování dusíku u pstruha duhového. V jiné studii byli juvenilní pstruzi o hmotnosti $8,7 \pm 0,7 \text{ g}$ vystaveni T_4 prostřednictvím implantátu v dávce $60 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ průměrné tělesné hmotnosti ryb. Po čtyřech týdnech, kdy experiment skončil, ryby vykazovaly výrazně stříbřitější povrch těla a měly zaoblené rostrum, podobně jako je tomu při smoltifikaci (Raine a kol., 2010). Srovnání kontrolní ryby s rybou, jež byla vystavena působení T_4 , je znázorněno na obrázku 6.



Obrázek 6 Srovnání kontroly se vzorkem pstruha duhového po expozici T_4 (převzato a upraveno z Raine a kol., 2010)

U T_3 zase bylo prokázáno, že již při expozici $50 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ po dobu 13 týdnů došlo k významnému snížení růstové rychlosti juvenilů jelečka velkohlavého (*Pimephales promelas*) (Blanton a Specker, 2007). U několika druhů ryb, které byly vystaveny exogennímu působení hormonů štítné žlázy, bylo kupříkladu pozorováno urychlení vstřebávání žloutku, změny v růstu či přežití. Účinky jsou však závislé jak na dávce, tak na vývojovém stádiu, druhu ryby a délce expozice. Podávání hormonů štítné žlázy nebo

náhlý vzrůst endogenního T_4 může také vyvolat předčasnou metamorfózu a zvýšit rychlost transformace jedince. Také bylo zjištěno, že exogenní působení T_3 na larvální stádia ryb v koncentracích $0,1$ a $0,01 \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ ($77,7 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ a $7,8 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) mělo vliv na kosterní ontogenezi larev, což konkrétně vedlo k různým kosterním anomáliím zejména ocasní ploutve a lebky, připomínající ty, které jsou často hlášeny v akvakulturách (Power a kol., 2001).

V další studii byly tři dny staré larvy karase zlatého vystaveny různým koncentracím ($0,01$; $0,02$; $0,05$ a $0,10 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$) léku Eltroxin (levothyroxin sodný, T_4) ve vodě. Po 15 dnech hormonálního působení Eltroxinu se významně urychlila diferenciacce a růst všech žeber u exponovaných ryb. Také počet hřbetních a řitních ploutevnických paprsků byl u skupin vystavených Eltroxinu výrazně vyšší než u kontrolní skupiny. Nejvyšší dávka T_4 ($0,10 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$) způsobila různé abnormality, a to zejména na páteři a prsních ploutvích. Po 25 dnech, kdy experiment skončil, bylo ještě zjištěno, že larvy vystavené $0,02 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $0,05 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ T_4 byly významně větší než kontrolní ryby. V dalším experimentu byl 30ti denní potěr karase zlatého vystaven T_4 ($0,02$; $0,05$ a $0,10 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$) a T_3 ($0,01$ a $0,02 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$). Po 5 dnech se u ryb vystavených hormonům štítné žlázy tělo zcela pokrylo šupinami, zatímco u kontrolních skupin bylo nalezeno pouze několik šupin. Na konci experimentu (po 40 dnech) bylo také zjištěno, že množství tmavě zbarvených ryb je podstatně vyšší ve skupinách, které byly vystaveny hormonálnímu působení T_4 . Nejvyšší počet melanoforů byl pozorován u ryb vystavených koncentracím $0,10 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ T_4 a $0,02 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ T_3 . Ze všech koncentrací pouze koncentrace $0,05 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a $0,10 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ T_4 a $0,01 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ T_3 významně urychlily růst potěru ve srovnání s kontrolou (Reddy a Lam, 1992).

Podobné výsledky byly zjištěny u larev tlamouna nilského (*Oreochromis niloticus*), které byly ihned po vylíhnutí vystaveny působení T_4 v koncentracích $0,1$; $0,3$ a $0,5 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ po dobu 4 týdnů (Nacario, 1983). U ryb vystavených koncentraci $0,5 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ bylo pozorováno nejvyšší vstřebávání žloutkového vaku, nicméně celkový růst se po prvním týdnu nijak významně nezvýšil. Intenzivnější růst ryb byl pozorován až po čtvrtém týdnu působení T_4 v koncentraci $0,1$ a $0,3 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. T_4 v koncentraci $0,1 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ významně prodloužil prsní ploutve tlamouna nilského, avšak koncentrace $0,3$ a $0,5 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ T_4 způsobily různé abnormální tvary těchto ploutví. To naznačuje, že nižší koncentrace hormonů štítné žlázy mohou urychlit růst ryb, zatímco vyšší koncentrace mohou vést k různým abnormalitám, jako jsou například lordózy a skoliózy. Pozitivní vliv T_4 na růst i v koncentraci $0,5 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ byl prokázán u larev Chanose stříbřitého

(*Chanos chanos*), který byl tomuto působení vystaven 15 dní. To opět dokazuje, že koncentrace, které mají prospěšný vliv na ryby, úzce souvisí s druhem i vývojovým stádiem (Lam a kol., 1985).

Z výsledků několika dalších studií také vyplývá, že podávání T₄ může podporovat uvolňování růstového hormonu (growth hormone, GH) z hypofýzy a tím je urychlován růst ryb (Higgs a kol., 1982; Farbridge a Leatherland, 1988; Higgs a kol., 1992), avšak příliš vysoké koncentrace naopak mohou způsobit inhibici růstu nebo i smrt (Srivastava a kol., 2013). Pozitivní vliv T₄ na růst a přežití ryb byl prokázán ve studii Srivastava a kol. (2013). V této studii byly larvy keříčkovce žabího (*Clarias batrachus*) vystaveny různým koncentracím T₄ s třemi režimy krmení (1 krát, 2 krát a 3 krát / den). Vliv jednotlivých koncentrací T₄ v závislosti na režimu krmení je zobrazen v tabulce 13.

Tabulka 13 Vliv tyroxinu (T₄) a režimu krmení na produkci biomasy keříčkovce žabího (převzato a upraveno z Srivastava a kol., 2013)

Režim krmení [den]	Koncentrace T ₄ [µg·l ⁻¹]						Průměrná hmotnost ryb [g]
	Kontrola	1,3	2,2	3,6	6,0	10,0	
	Hmotnost ryb [g]						
1 krát	0,57 ± 0,014	0,66 ± 0,007	0,73 ± 0,007	0,78 ± 0,007	0,97 ± 0,028	0,87 ± 0,007	0,766 ³
2 krát	1,40 ± 0,012	2,16 ± 0,028	2,20 ± 0,021	2,25 ± 0,070	2,28 ± 0,035	1,98 ± 0,014	2,047 ²
3 krát	1,96 ± 0,021	3,08 ± 0,014	3,12 ± 0,035	3,18 ± 0,035	3,46 ± 0,021	3,48 ± 0,007	3,050 ¹
Průměrná hmotnost ryb [g]	1,31 ^e	1,96 ^d	2,02 ^c	2,07 ^b	2,24 ^a	2,11 ^b	

Čísla v horním indexu indikují hladinu významnosti mezi režimy krmení. Písmena v horním indexu indikují hladinu významnosti mezi koncentracemi T₄

Z pokusu tedy vyplývá, že T₄ má synergický efekt s krmným režimem a přímý vliv na růst a přežití keříčkovce žabího. V průběhu experimentu, stejně jako ve studii Reddy a Lam (1992), bylo rovněž zjištěno, že v případě pokusných ryb ve srovnání s kontrolními skupinami byla barva jejich těla znatelně tmavší.

8.1. Posouzení možného vlivu hormonů štítné žlázy na ryby v povrchových vodách České republiky

V současnosti v České republice představuje potenciální riziko především T_4 , poněvadž T_3 se u nás přestal využívat v září 2013 (Hána, 2012). Přesto nelze říci, že by byla koncentrace T_3 v povrchových vodách nulová, neboť zdrojem přírodního T_3 jsou i zdraví lidé. Pravděpodobně je ale natolik nízká, že nebude mít zásadní negativní vliv na ryby. Bohužel zatím nejsou k dispozici téměř žádné údaje o výskytu T_3 v povrchových vodách až na studii publikovanou Svanfeltem a kol. (2010), ve které byla koncentrace T_3 v povrchových vodách pod mezí kvantifikace. To ovšem mohlo být způsobeno poměrně vysokou mezí kvantifikace T_3 , která odpovídala $2,8 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Medián predikovaných environmentální koncentrací T_4 v povrchových vodách ($\text{PEC}_{\text{RIVER}}$) se pro Českou republiku pohybuje od $0,6$ do $2,9 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$.

Jelikož bylo zatím publikováno velmi málo studií pojednávajících o výskytu hormonů štítné žlázy ve vodě a jejich vlivu na ryby, tak nelze zohlednit všechna rizika, které tyto hormony mohou představovat. Nicméně na základě výsledků studií uvedených v předchozí kapitole, můžeme soudit, že hormony štítné žlázy mohou v nižších koncentracích mít dokonce pozitivní vliv na růst ryb. Většina z těchto studií ovšem nebyla primárně zaměřena na posuzování vlivu hormonů na zdravotní stav ryb, ale spíše na možnosti využití těchto hormonů k urychlení růstu ryb v akvakultuře. O vlivu hormonů štítné žlázy na jiné fyziologické parametry ryb toho obecně není příliš známo. Navíc ryby byly exponovány spíše krátkodobě a nebyla pokryta všechna citlivá období jejich vývoje, a poněvadž hormony štítné žlázy se do vodního prostředí dostávají v důsledku neúplného odstranění v průběhu čištění odpadních vod neustále a ryby jsou těmito hormonům vystavovány dlouhodobě, mohou tak představovat možné riziko i nízké koncentrace.

Zohlednit je třeba také poměrně vysokou strukturní podobnost enzymů a receptorů hormonů štítné žlázy lidí a ryb. Jelikož homologie těchto receptorů a enzymů je relativně vysoká, předpokládá se, že zvýšení plazmatické koncentrace hormonů štítné žlázy vyvolané jejich expozicí ve vodním prostředí, může mít podobné negativní vlivy na ryby jako na člověka (Christen a kol., 2010), přičemž zvýšené plazmatické koncentrace hormonů štítné žlázy u člověka způsobují kupříkladu poruchy srdečního rytmu, bušení srdce, nesnášenlivost tepla, nervozitu, nespavost, únavu, úbytek svalové

hmoty, svalovou slabost, úbytek na váze či naopak pocity hladu (Jiskra, 2011). Homologie receptorů štítné žlázy mezi vybranými druhy ryb a člověkem jsou zobrazeny v tabulce 14.

Tabulka 14 Homologie mezi lidskými a rybími receptory hormonů štítné žlázy (TR α a TR β)

Receptor	Druh ryby s homologní sekvencí	Identita s lidskou sekvencí [%]	Zdroj
TR α	Dáňo pruhované (<i>Danio rerio</i>)	88,2	Christen a kol., 2010
	Losos obecný (<i>Salmo salar</i>)	84,0	
	Jeleček velkohlavý (<i>Pimephales promelas</i>)	84,1	
	Medaka japonská (<i>Oryzias latipes</i>)	83,9	
	Medaka japonská (<i>Oryzias latipes</i>)	84,0	Oka a kol., 2013
	Okouník Schlegelův (<i>Sebastes schlegelii</i>)	78,0	Shafi a kol., 2012
TR β	Dáňo pruhované (<i>Danio rerio</i>)	89,0	Christen a kol., 2010
	Medaka japonská (<i>Oryzias latipes</i>)	85,4	Oka a kol., 2013
	Okouník Schlegelův (<i>Sebastes schlegelii</i>)	84,8	Shafi a kol., 2012

Predikované koncentrace vybraných farmak včetně syntetických hormonů štítné žlázy, které by neměly mít žádný negativní vliv na lidské zdraví (PNEC) po jejich vystavení prostřednictvím pitných vod posuzovali ve své práci Khan a Nicell (2015). Na základě jejich celkové spotřeby a endogenní produkci a vylučování vztaženou na jednoho obyvatele vypočítali, jaké koncentrace, by neměly mít žádný negativní účinek na lidské zdraví. Tyto koncentrace byly určeny na 0,2 ng·l⁻¹ pro T₃ a 3,9 ng·l⁻¹ pro T₄. Přestože se uvedené koncentrace vztahují k lidem, předpokládá se v závislosti na strukturní podobnosti enzymů a receptorů hormonů štítné žlázy lidí a ryb, že účinné koncentrace hormonů štítné žlázy budou podobné i u ryb.

Ačkoliv medián predikovaných environmentálních koncentrací hormonů štítné žlázy v povrchových vodách je zatím v České republice pod touto úrovní, bylo by dobré analyzovat reálné koncentrace hormonů štítné žlázy (zejména T₄) v povrchových vodách, neboť koncentrace, které by pro lidi neměly představovat riziko, se u ryb i přes velkou strukturní podobnost enzymů a receptorů štítné žlázy mohou lišit. Navíc jak již bylo zmíněno je potřeba vzít v úvahu i to, že ryby jsou koncentracím hormonů štítné žlázy, ač nízkým exponovány dlouhodobě. Proto by bylo zapotřebí provést další studie a chronické testy toxicity.

9. Závěr

Přípravky obsahující syntetický hormon štítné žlázy levothyroxin (T_4) patří v současné době mezi jedny z nejčastěji předepisovaných léčiv ve světě. V podstatně menší míře se předepisují léky obsahující liothyronin (T_3). Přesnou spotřebu těchto léčiv však nelze jednoznačně stanovit, jelikož zcela jistě nejsou všechny vydané léky spotřebiteli plně využity. Nicméně na základě distribuce léků obsahujících hormony štítné žlázy lze tuto spotřebu alespoň odhadnout. V České republice je významná zejména spotřeba T_4 , která za 5 let (2011 – 2015) s výjimkou roku 2013 neustále stoupala s maximální spotřebou v roce 2015, kdy bylo spotřebováno téměř 34,6 kg T_4 . Než se léky obsahující T_3 přestaly v České republice v září 2013 využívat (Hána, 2012) pohybovala se spotřeba T_3 pouze v desítkách gramů.

Hormony štítné žlázy se do povrchových vod mohou dostávat převážně skrze čistírný odpadních vod (ČOV) buďto v nezměněné podobě, ve formě metabolitů či sulfátových a glukuronových konjugátů. Tyto hormony se však mohou do povrchových vod dostávat také v důsledku nesprávné likvidace nevyužitých léků samotnými spotřebiteli či průsaky ze skládek komunálního odpadu. Výskyt těchto hormonů v povrchových vodách závisí na mnoha různých faktorech, především však na celkové spotřebě daného léčiva, metabolismu v lidském těle a míře odstranění v ČOV. Hormony štítné žlázy ovšem produkuje i člověk sám v množství zhruba 80 μg T_4 a 4 μg T_3 denně (Ganong, 2005), přičemž lidský organismus využije přibližně 80 % produkce T_4 a zbytek je z těla v některé z výše zmíněných forem vyloučen. Množství vyloučeného T_3 je ještě mnohem menší než T_4 , řádově jen několik desetin μg za den. V dostupné literatuře je pak k dispozici pouze jeden údaj o míře odstranění T_4 na ČOV, a to 66 % (Svanfelt a kol., 2010). Experimentální údaje o míře odstranění T_3 během procesu čištění k dispozici nejsou. Nicméně pomocí programu EPI Suite je možné odhadnout alespoň teoretickou míru odstranění T_3 , které odpovídá 5,36 %. Pro T_4 vychází teoretická míra odstranění na 35,83 %, což je hodnota cca o polovinu nižší než hodnota získaná z experimentu. Můžeme tudíž předpokládat, že skutečná míra odstranění T_3 může být rovněž vyšší.

Analýzou hormonů štítné žlázy ve vodách (syntetických i přírodních) se zabývala jen studie autorů Svanfelt a kol. (2010), ve které byla stanovena koncentrace T_4 na přítoku ČOV (64 $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$) a odtoku z ČOV (22 $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$). V povrchových vodách pak byly

koncentrace T_4 a T_3 pod mezí kvantifikace (LOQ), hodnoty LOQ však byly poměrně vysoké ($1,9 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a $2,8 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3). Informace o koncentracích hormonů štítné žlázy ve vodním prostředí v České republice nejsou bohužel k dispozici. V této práci byl proto proveden alespoň odhad koncentrací hormonů štítné žlázy v odpadních vodách (OV), vyčištěných OV a povrchových vodách. Byly provedeny dvě varianty výpočtu. První varianta vycházela ze spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy (hormony přírodní nebyly brány v úvahu). Druhá varianta vycházela z průměrné denní exkrece hormonů štítné žlázy (syntetických i přírodních) jedním člověkem.

Predikované koncentrace hormonů štítné žlázy v odpadních vodách přitékajících na ČOV získané s využitím první varianty výpočtu se pohybovaly v rozmezí od $42,8$ do $50,1 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a od $0,02$ do $0,07 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 (do doby než se T_3 přestal využívat). Podle druhé varianty výpočtu, ve které byly zohledněny i hormony přírodní byly koncentrace T_4 a T_3 odhadnuty na $113,2 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ a $3,3 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ v uvedeném pořadí.

Následně byly vypočteny predikované environmentální koncentrace hormonů štítné žlázy ve vyčištěných odpadních vodách ($\text{PEC}_{\text{EFFLUENT}}$). V první variantě výpočtu s mírou odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV ze studie Svanfelt a kol. (2010) se tyto koncentrace pohybovaly od $14,5$ do $17,0 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 . S použitím teoretické hodnoty dle programu EPI Suite byly koncentrace v rozmezí od $27,4$ do $32,2 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a od $0,02$ do $0,06 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 (do doby než se T_3 přestal využívat). Podle druhé varianty výpočtu byla koncentrace ve vyčištěných odpadních vodách s účinností odstranění ze studie Svanfelt a kol. (2010) stanovena na $38,5 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. S využitím teoretické hodnoty vypočtenou programem EPI Suite byly tyto koncentrace stanoveny na $72,6 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a na $3,2 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 .

Nakonec byl vypočten medián predikovaných environmentálních koncentrací hormonů štítné žlázy v povrchových vodách. Podle první varianty výpočtu s účinností odstranění ze studie Svanfelt a kol. (2010) se medián u T_4 pohyboval v rozmezí $0,6$ až $0,7 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. S využitím teoretické hodnoty zkalkulované programem EPI Suite se medián pohyboval v rozmezí $1,1$ až $1,3 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a od $0,0007$ do $0,0025 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 , než se přestal v září 2013 předepisovat. Ve druhé variantě výpočtu byl medián environmentálních koncentrací hormonů štítné žlázy s mírou odstranění na ČOV převzatou ze studie Svanfelt a kol. (2010) stanoven na $1,5 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 . S účinností odstranění podle programu EPI Suite byl medián stanoven na $2,9 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a $0,13 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 .

Dále je potřeba vzít v úvahu i stabilitu těchto hormonů, zejména T_4 , která je relativně nízká. T_4 totiž podléhá při působení UV záření rozkladu s poločasem zhruba 4 minuty (Svanfelt a kol., 2011). Z tohoto důvodu byla pravděpodobně koncentrace T_4 v povrchových vodách ve studii Svanfelt a kol. (2010) pod mezí kvantifikace.

Z dostupných vědeckých publikací bylo zjištěno, že určité koncentrace T_4 v závislosti na druhu ryby, vývojovém stádiu a době expozice měly dokonce pozitivní vliv na růst ryb. Vyšší koncentrace T_4 vedly především k různým malformacím a abnormalitám těla ryb. Pozitivní vliv na růst byl pozorován i u T_3 . Z dlouhodobějšího hlediska a ve vyšších dávkách mělo však jeho působení na růst ryb negativní vliv, obdobně jako tomu bylo u T_4 . Většina studií se ovšem primárně nezaměřovala na posuzování vlivu hormonů štítné žlázy na zdravotní stav ryb, ale spíše na eventuelní využití těchto hormonů k urychlení růstu ryb v akvakultuře. O vlivu hormonů štítné žlázy na jiné fyziologické parametry ryb toho obecně není příliš známo. Dále je třeba vzít v úvahu i to, že ryby byly exponovány hormonům především krátkodobě a nebyla pokryta všechna citlivá období jejich vývoje.

Na jedné straně se zdá, že jsou v současné době odhadované koncentrace hormonů štítné žlázy v povrchové vodě pravděpodobně příliš nízké na to, aby měly nějaký podstatnější vliv na ryby. Na druhé straně jsou ryby těmito koncentracím vystavovány celý život a z dlouhodobého hlediska by tedy pro ně mohly představovat možné nebezpečí. Pro přesnější odhad rizik by bylo proto zapotřebí znát reálné koncentrace ve vodním prostředí a provést chronické testy toxicity, které by byly zaměřeny na sledování vlivu hormonů štítné žlázy na zdravotní stav a fyziologické funkce ryb.

10. Seznam použité literatury

- ABBAS, H. H., AUTHMAN, M. M., ZAKI, M. S., & MOHAMED, G. F. (2012). Effect of seasonal temperature changes on thyroid structure and hormones secretion of white grouper (*Epinephelus Aeneus*) in Suez Gulf, Egypt. *Life Science Journal*, 9(2), 700-705.
- ALLWOOD, M. C., & PLANE, J. H. (1986). The wavelength-dependent degradation of vitamin A exposed to ultraviolet radiation. *International journal of pharmaceutics*, 31(1-2), 1-7.
- BARUŠ, V., & OLIVA, O. (1995). *Mihulovci a ryby 1. díl: Fauna ČR a SR, 1. vyd.* Praha: Academia, 623 s. ISBN 80-200-0500-5.
- BAU, F., & PARENT, J. P. (2000). Seasonal variations of thyroid hormone levels in wild fish. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie*, 323(4), 365-372.
- BERANOVÁ, P. (2015). *Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů ve vodním prostředí a jejich vliv na ryby. České Budějovice. Bakalářská práce. Jihočeská Univerzita v Českých Budějovicích, Fakulta rybářství a ochrany vod. Vedoucí práce Ing. Hana Kocour Kroupová, Ph.D.*
- BLANTON, M. L., & SPECKER, J. L. (2007). The hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in fish and its role in fish development and reproduction. *Critical reviews in toxicology*, 37(1-2), 97-115.
- BOLOTOVSKIY, A. A., & LEVIN, B. A. (2015a). Discovery of latitudinal gradient of triiodothyronine concentrations in ectotherms as revealed from a cyprinid fish, the common roach *Rutilus rutilus*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 62, 128-136.
- BOLOTOVSKIY, A. A., & LEVIN, B. A. (2015b). Thyroid hormone divergence between two closely related but ecologically diverse cyprinid fish species (Cyprinidae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 59, 305-310.
- BONE, Q., & MOORE, R. (2008). *Biology of fishes*, 3rd. New York: Taylor & Francis, 478 s. ISBN 0-203-88522-8.
- ČIHÁK, R. (2013). *Anatomie 2*, 3. vyd. Praha: Grada Publishing, 512 s. ISBN 978-80-247-4788-0.
- D'ASCENZO, G., DI CORCIA, A., GENTILI, A., MANCINI, R., MASTROPASQUA, R., NAZZARI, M., & SAMPERI, R. (2003). Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *Science of the Total Environment*, 302(1), 199-209.
- DEGROOT, L. J., BESSER, M., BURGER, H. G., JAMESON, J. L., LORIAUX, D. L., MARRSHALL, J. C., ODELL, W. D., POTTS Jr., J. T., & RUBENSTEIN, A. H. (1995).

- Endocrinology, 3rd. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W. B. Saunders Company, 3024 s. ISBN 0-7216-4263-2.
- DOHAN, O., DE LA VIEJA, A., PARODER, V., RIEDEL, C., ARTANI, M., REED, M., GINTER, C. S., & CARRASCO, N. (2003). The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine reviews*, 24(1), 48-77.
- DONG, Z., SENN, D. B., MORAN, R. E., & SHINE, J. P. (2013). Prioritizing environmental risk of prescription pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 65 (1), 60-67.
- DŘÍZHALOVÁ, B. (2014). Aktivita štítné žlázy ovcí. České Budějovice. Diplomová práce. Jihočeská Univerzita v Českých Budějovicích, Zemědělská fakulta. Vedoucí práce prof. Ing. Jan Trávníček, CSc.
- DVOŘÁK, P., PYSZKO, M., VELÍŠEK, J., LÍŠKOVÁ, Z. D., & ANDREJI, J. (2014). Anatomie a fyziologie ryb, 1. vyd. Vodňany: Fakulta rybářství a ochrany vod, Jihočeská Univerzita, 189 s. ISBN 978-80-87437-80-3.
- DYLEVSKÝ, I. (2000). Somatologie, 2. vyd. Olomouc: Epava, 480 s. ISBN 80-86297-05-5.
- EVANS, D. H., & CLAIBORNE, J. B. (1997). *The Physiology of Fishes*, 2nd. Boca Raton, London, New York, Washington, D. C.: CRC Press, 544 s. ISBN 0-8493-8427-3.
- FABER, J., BUSCH-SØRENSEN, M., ROGOWSKI, P., KIRKEGAARD, C., SIERSBÆENIELSEN, K., & FRIIS, T. (1981). Urinary Excretion of Free and Conjugated 3', 5'-Diiodothyronine and 3, 3'-Diiodothyronine*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 53(3), 587-593.
- FARBRIDGE, K. J., & LEATHERLAND, J. F. (1988). Interaction between ovine growth hormone and triiodo-L-thyronine on metabolic reserves of rainbow trout, *Salmo gairdneri*. *Fish physiology and biochemistry*, 5(3), 141-151.
- FICK, J., LINDBERG, R. H., TYSKLIND, M., & LARSSON, D. J. (2010). Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 58(3), 516-523.
- FOLTÝNOVÁ, K. (2012). Onemocnění štítné žlázy a výživa. Brno. Bakalářská práce. Masarykova Univerzita v Brně, Lékařská fakulta. Vedoucí práce MUDr. Věra Hrbková.
- GANONG, W. F. (2005). *Přehled lékařské fyziologie*, 20. vyd. Praha: Galén, 890 s. ISBN 8072623117.
- GEVEN, E. J., NGUYEN, N. K., VAN DEN BOOGAART, M., SPANINGS, F. T., FLIK, G., & KLAREN, P. H. (2007). Comparative thyroidology: thyroid gland location and iodothyronine dynamics in Mozambique tilapia (*Oreochromis mossambicus* Peters) and common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Journal of Experimental Biology*, 210(22), 4005-4015.

- GUNNARSSON, L., JAUHAINEN, A., KRISTIONSSON, E., NERMAN, O., & LARSSON, D. J. (2008). Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environmental science & technology*, 42(15), 5807-5813.
- GUYTON, A., & HALL, J. (2006). *Textbook of medical physiology*, 11th. Pennsylvania: Elsevier Inc., 1152 s. ISBN 0-8089-2317-X.
- HIGGS, D. A., FAGERLUND, U. H., EALES, J. G., & McBRIDE, J. R. (1982). Application of thyroid and steroid hormones as anabolic agents in fish culture. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 73(1), 143-176.
- HIGGS, D. A., DOSANJH, B. S., UIN, L. M., HIMICK, B. A., & EALES, J. G. (1992). Effects of dietary lipid and carbohydrate levels and chronic 3, 5, 3'-triiodo-L-thyronine treatment on growth, appetite, food and protein utilization and body composition of immature rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, at low temperature. *Aquaculture*, 105(2), 175-190.
- HUGGETT, D. B., COOK, J. C., ERICSON, J. F., & WILLIAMS, R. T. (2003). A theoretical model for utilizing mammalian pharmacology and safety data to prioritize potential impacts of human pharmaceuticals to fish. *Human and Ecological Risk Assessment*, 9(7), 1789-1799.
- HULBERT, A. J. (2000). Thyroid hormones and their effects: a new perspective. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 75(04), 519-631.
- CHADIMOVÁ, K. (2012). *Laboratorní vyšetření při sledování průběhu a léčby onemocnění štítné žlázy*. Pardubice. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko – technologická. Vedoucí práce Mgr. Pavla Žáková, Ph.D.
- CHANET, B., & MEUNIER, F. J. (2014). The anatomy of the thyroid gland among “fishes”: phylogenetic implications for the Vertebrata. *Cybium*, 38(2), 89-116.
- CHRISTEN, V., HICKMANN, S., RECHENBERG, B., & FENT, K. (2010). Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: a concept for their identification based on their mode of action. *Aquatic toxicology*, 96(3), 167-181.
- INOUE, D., NAKAMA, K., MATSUI, H., SEI, K., & IKE, M. (2009). Detection of agonistic activities against five human nuclear receptors in river environments of Japan using a yeast two-hybrid assay. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 82(4), 399-404.
- JANOŠÍK, D. (2014). *Sezónní vývoj koncentrací antibiotik v odpadní vodě ČOV České Budějovice*. České Budějovice. Diplomová práce. Jihočeská Univerzita v Českých Budějovicích, Fakulta rybářství a ochrany vod. Vedoucí práce doc. Ing. Tomáš Randák, Ph.D.
- JELÍNEK, K. (1995). *Přehled anatomie ryb*, 1. vyd. Brno: Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně, Agronomická fakulta, 57 s. ISBN 80-7157-149-0.
- JISKRA, J. (2011). *Poruchy štítné žlázy: praktický přehled nejen pro laickou veřejnost*. Praha: Mladá fronta, 46 s. Lékař a pacient. ISBN 978-80-204-2456-3.

- JJEMBA, P. K. (2008). Pharma-ecology: the occurrence and fate of pharmaceuticals and personal care products in the environment. New Jersey: John Wiley & Sons, 314 s. ISBN 978-0-470-04630-2.
- KELLER, V. D., WILLIAMS, R. J., LOFTHOUSE, C., & JOHNSON, A. C. (2014). Worldwide estimation of river concentrations of any chemical originating from sewage – treatment plants using dilution factors. *Environmental toxicology and chemistry*, 33(2), 447-452.
- KHAN, U., & NICELL, J. (2015). Human health relevance of pharmaceutically active compounds in drinking water. *The AAPS journal*, 17(3), 558-585.
- KLEIN, I., & DANZI, S. (2007). Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 116(15), 1725-1735.
- KOSTICH, M. S., & LAZORCHAK, J. M. (2008). Risks to aquatic organisms posed by human pharmaceutical use. *Science of the total environment*, 389(2), 329-339.
- LAM, T. J., JUARIO, J. V., & BANNO, J. (1985). Effect of thyroxine on growth and development in post-yolk-sac larvae of milkfish, *Chanos chanos*. *Aquaculture*, 46(3), 179-184.
- LEDEȚI, I., LEDEȚI, A., VLASE, G., VLASE, T., MATUSZ, P., BERCEAN, V., ȘUTA, L. - M., & PICIU, D. (2016). Thermal stability of synthetic thyroid hormone l-thyroxine and l-thyroxine sodium salt hydrate both pure and in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 125, 33-40.
- LI, D., LIU, Z., & XIE, C. (2012). Effect of stocking density on growth and serum concentrations of thyroid hormones and cortisol in Amur sturgeon, *Acipenser schrenckii*. *Fish physiology and biochemistry*, 38(2), 511-520.
- LÍMANOVÁ, Z., BEZDÍČKOVÁ, D., ČÁP, J., DIBLÍK, P., DUŠKOVÁ, J., HNÍKOVÁ, O., HORÁČEK, J., JISKRA, J., RYPÁČKOVÁ, B., SMUTEK, D., ŠTĚPÁN, J., SVAČINA, Š., & VLČEK, P. (2006). Štítná žláza. Praha: Galén, 371 s. ISBN 978-80-7262-400-3.
- LÜLLMANN, H., MOHR, K., & WEHLING, M. (2004). *Farmakologie a toxikologie: 47 tabulek*, 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 728 s. avicenum. ISBN 80-247-0836-1.
- MALINOVÁ, M. (2007). *Laboratorní diagnostika onemocnění štítné žlázy*. Hradec Králové. Bakalářská práce. Karlova Univerzita v Praze, Farmaceutická fakulta. Vedoucí práce Ing. Tereza Vaculíková.
- MAREK, J., BARTUŇKOVÁ, J., BROULÍK, P., ČEŠKA, R., DÍTĚ, P., DOSTÁL, C., HRADEC, J., HOLMEROVÁ, I., HUSA, P., JINDRÁK, V., KALVACH, P., KALVACH, Z., KAŠÁK, V., KVASNIČKA, J., MAREŠOVÁ, V., MARKOVÁ, M., NYČ, O., PAVELKA, K., PELCLOVÁ, D., PETRUŽELKA, L., SPÁČIL, J., SKŘÍČKOVÁ, J., SVAČINA, Š., ŠKRHA, J., URBÁŠKOVÁ, P., TESAŘ, V., VINAŘ, O., WIDIMSKÝ, J., &

- ZADÁK, Z. (2010). Farmakoterapie vnitřních nemocí, 4. vyd. Praha: Grada Publishing, 808 s. ISBN 978-80-247-2639-7.
- MAYER, O., ŠIMON, J., HRBKOVÁ, J., PIKNER, R., & TOPOLČAN, O. (2005). Epidemiologická studie hypotyreózy jako kardiovaskulárního rizika v populaci. Časopis lékařů českých. 144(7), 459-464. ISSN 0008-7335.
- MITCHELL, A. L., HICKEY, B., HICKEY, J. L., & PEARCE, S. H. (2009). Trends in thyroid hormone prescribing and consumption in the UK. BMC Public Health, 9(1), 132.
- NACARIO, J. F. (1983). The effect of thyroxine on the larvae and fry of *Sarotherodon niloticus* L. (*Tilapia nilotica*). Aquaculture, 34(1-2), 73-83.
- NORRIS, D. O. (2007). Vertebrate endocrinology, 4th. Burlington, San Diego, London: Elsevier Inc., 560 s. ISBN 978-0-12-088768-2.
- OKA, T., MITSUI-WATANABE, N., TATARAZAKO, N., ONISHI, Y., KATSU, Y., MIYAGAWA, S., OGINO, Y., YATSU, R., KOHNO, S., TAKASE, M., KAWASHIMA, Y., OHTA, Y., AOKI, Y., GUILLETTE Jr., L. J., & IGUCHI, T. (2013). Establishment of transactivation assay systems using fish, amphibian, reptilian and human thyroid hormone receptors. Journal of Applied Toxicology, 33(9), 991-1000.
- PEREIRA, V. J., WEINBERG, H. S., LINDEN, K. G., & SINGER, P. C. (2007). UV degradation kinetics and modeling of pharmaceutical compounds in laboratory grade and surface water via direct and indirect photolysis at 254 nm. Environmental science & technology, 41(5), 1682-1688.
- PETER, M. S. (2011). The role of thyroid hormones in stress response of fish. General and Comparative Endocrinology, 172(2), 198-210.
- PLECOVÁ, M. (2007). Fyziologie a patofyziologie štítné žlázy. Brno. Diplomová práce. Masarykova Univerzita v Brně, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce RNDr. Eva Janouškovcová, Ph.D.
- POWER, D. M., LLEWELLYN, L., FAUSTINO, M., NOWELL, M. A., BJÖRNSSON, B. T., EINARSDOTTIR, I. E., CANARIO, A. V. M., & SWEENEY, G. E. (2001). Thyroid hormones in growth and development of fish. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 130(4), 447-459.
- RAINE, J. C., COFFIN, A. B., & HAWRYSHYN, C. W. (2010). Systemic thyroid hormone is necessary and sufficient to induce ultraviolet-sensitive cone loss in the juvenile rainbow trout retina. Journal of Experimental Biology, 213(3), 493-501.
- RAINE, J. C., STRELIVE, U., & LEATHERLAND, J. F. (2005). The thyroid tissue of juvenile *Oncorhynchus mykiss* is tubular, not follicular. Journal of fish biology, 67(3), 823-833.
- REDDY, P. K., & LAM, T. J. (1992). Effect of thyroid hormones on morphogenesis and growth of larvae and fry of telescopic-eye black goldfish, *Carassius auratus*. Aquaculture, 107(4), 383-394.

- REID, J. R., & WHEELER, S. F. (2005). Hypertyreóza: diagnostika a léčba. *Medicína po promoci*. 6(9), 41-49. ISSN 1212-9445.
- SANDERSON, H., JOHNSON, D. J., WILSON, C. J., BRAIN, R. A., & SOLOMON, K. R. (2003). Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. *Toxicology letters*, 144(3), 383-395.
- SHAFI, M., WANG, Y., WANG, W., MUHAMMAD, F., QI, J., & ZHANG, Q. (2012). Isolation and characterization of thyroid hormone receptors (TR α and TR β) in Black Rock Fish, *Sebastes schlegelii*. *Pakistan J. Zool*, 44(5), 1215-1223.
- SCHNITZLER, J. G., KLAREN, P. H., MARIAVELLE, E., & DAS, K. (2016). The thyroid gland and thyroid hormones in sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*) during early development and metamorphosis. *Fish physiology and biochemistry*, 42(2), 607-616.
- SCHREIBER, R., GÜNDEL, U., FRANZ, S., KÜSTER, A., RECHENBERG, B., & ALTENBURGER, R. (2011). Using the fish plasma model for comparative hazard identification for pharmaceuticals in the environment by extrapolation from human therapeutic data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 61(3), 261-275.
- SKALICKÝ, Z. (2005). Význam jódu pro lidský organismus. Liberec, Středoškolská odborná činnost. Střední zdravotnická škola a Vyšší odborná škola zdravotnická v Liberci, Obor – zdravotnictví. Vedoucí práce Mgr. Jiří Jansa.
- SMITH, M. A., & THORPE, A. (1977). Endocrine effects on nitrogen excretion in the euryhaline teleost, *Salmo gairdnerii*. *General and comparative endocrinology*, 32(4), 400-406.
- SRIVASTAVA, P. P., CHOWDHARY, S., JENA, J. K., RAIZADA, S., SINGH, A. K., & KUMAR, V. (2013). Synergistic Effects of Thyroxine and Feeding Regimes on Early Survival and Biomass Gain in Asian Catfish, Magur (*Clarias batrachus*, Linn.). *National Academy Science Letters*, 36(3), 265-270.
- SVANFELT, J., ERIKSSON, J., & KRONBERG, L. (2010). Analysis of thyroid hormones in raw and treated waste water. *Journal of Chromatography A*, 1217(42), 6469-6474.
- SVANFELT, J., ERIKSSON, J., & KRONBERG, L. (2011). Photochemical transformation of the thyroid hormone levothyroxine in aqueous solution. *Environmental Science and Pollution Research*, 18(6), 871-876.
- TROJAN, S., LANGMEIER, M., HRACHOVINA, V., KITTNAR, O., KOUDELOVÁ, J., KUTHAN, V., MAREŠ, J., MAREŠOVÁ, D., MOUREK, J., POKORNÝ, J., SEDLÁČEK, J., SCHREIBER, M., TRÁVNÍČKOVÁ, E., & WÜNSCH, Z. (2003). *Lékařská fyziologie*, 4. vyd. Praha: Grada Publishing, 772 s. avicenum. ISBN 80-247-0512-5.
- VÁVROVÁ, H. (2012). Poruchy štítné žlázy u dětí: od kolébky až po dospělost. Praha: Mladá fronta, 46 s. Lékař a pacient. ISBN 978-80-204-2456-3.

- WAITE, K. V., MABERLY, G. F., & EASTMAN, C. J. (1987). Storage conditions and stability of thyrotropin and thyroid hormones on filter paper. *Clinical chemistry*, 33(6), 853-855.
- ZAMRAZIL, V., & ČEŘOVSKÁ, J. (2014). Jod a štítná žláza: optimální přívod jodu a poruchy z jeho nedostatku. Praha: Mladá fronta, 51 s. Edice AESKULAP. ISBN 978-80-204-3302-2.
- ZAMRAZIL, V., & NĚMEC, J. (2001). Eufunkční struma. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3.
- ZOELLER, R. T., TAN, S. W., & TYL, R. W. (2007). General background on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Critical reviews in toxicology*, 37(1-2), 11-53.

Internetové zdroje:

- ASTL, J. (2002). Diagnostika a léčba nádorů štítné žlázy. *Postgraduální medicína* [online]. 4(9), 985. Praha: Mladá fronta. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/diagnostika-a-lecba-nadoru-stitne-zlazy-150753>.
- ČÁP, J. (2011). Uzel štítné žlázy. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 25(1), 28-32. Olomouc: Solen. ISSN 1803-5353. Dostupné z: <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2011/01/07.pdf>.
- HÁNA, V. (2012). ČES: Česká endokrinologická společnost [online]. ČES: © 2012 [cit. 2017-01-01]. Dostupné z: <http://www.endokrinologie.cz/aktuality/43/zapis-z-jednani-vyboru-ces-zari-2012>.
- HRBKOVÁ, V. (2000). Jednotlivé typy zánětů štítné žlázy v přehledné a ucelené klasifikaci. *Zdravotnické noviny: Lékařské listy* [online]. 2(51-52), 12-15. Praha: Mladá fronta. ISSN 1214-7664. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/jednotlive-typy-zanetu-stitne-zlazy-v-prehledne-a-ucelene-klasif-131310>.
- MARTINÍK, K. (2015) Základní algoritmus detekce poruch štítné žlázy v denní praxi lékaře. In: *Profmartinik.cz* [online]. © 1998 – 2016 [cit. 2016-02-22]. Dostupné z: <http://www.profmartinik.cz/wp-content/soubory/stitna-zlaza-detekce-poruchy.pdf>.
- NASER, S. M. A. (2012). Introduction to endocrine glands of fishes. In: *Bdfish.org* [online]. April 24, 2012 [cit. 2016-03-12]. Dostupné z: <http://en.bdfish.org/2012/04/introduction-of-endocrine-glands-of-fishes/>.
- SHAMES, R. (2001). The Thyroid Gland: Metabolic Power Throttle. In: *Coryholly.com* [online]. December 20, 2011 5:36 PM [cit. 2016-01-15]. Dostupné z: <http://www.coryholly.com/content/thyroid-gland-metabolic-power-throttle>.
- SÚKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. SÚKL: © 2010 [cit. 2016-03-30]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>.

- ŠARAPATKOVÁ, H. (2013). Záněty štítné žlázy. *Medicína pro praxi* [online]. 10(8-9), 291-293. Olomouc: Solen. ISSN 1803-5310. Dostupné z: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/08/07.pdf>.
- ZAMRAZIL, V. (2013). Nemoci štítné žlázy v klinické praxi. *Postgraduální medicína* [online]. 15(7), 24-34. Praha: Mladá fronta. ISSN 1212-4184. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/nemoci-stitne-zlazy-v-klinicke-praxi-472161>.
- ZEMAN, D. (2010). Štítná žláza. *Zdravotnické noviny: Pacientské listy* [online]. 2(7), 28-30. Praha: Mladá fronta. ISSN 1214-7664. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-pacientske-listy/stitna-zlaza-451058>.

Software:

- US EPA: United States Environmental Protection Agency. (2012). Estimation Programs Interface (EPI) Suite™ for Microsoft® Windows, version 4.11. Dostupné z: <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411>.

11. Seznam zkratek

ACTH – Adrenokortikotropní hormon

API – Farmaceuticky účinné látky

APUD – Buňky difúzního endokrinního systému

ATP – Adenosintrifosfát

ATPáza – Adenosintrifosfatáza

BCF – Faktor bioakumulace

CAS – Registrační číslo chemické látky podle Chemical Abstracts Service

CEC – Kritické koncentrace v životním prostředí

ČOV – Čistírna odpadních vod

DF – Roční faktor zředění

ER – Poměr mezi lidskou terapeutickou plazmatickou koncentrací látky (H_TPC) vůči odhadované koncentraci látky v plazmě ryb za ustáleného stavu (F_{SSPC})

F – Míra / účinnost odstranění chemické látky během procesu čištění na ČOV

F_{SSPC} – Odhadovaná koncentrace látky v plazmě ryb za ustáleného stavu

FT_3 – Volný trijodtyronin

FT_4 – Volný tyroxin

GB – Gravesova – Basedowova choroba

GH – Růstový hormon (somatotropin)

GnRH – Gonadotropiny uvolňující hormon (gonadoliberin)

HSA – Albumin

H_TPC – Lidská terapeutická plazmatická koncentrace látky

LogKow – Rozdělovací koeficient v systému oktanol / voda

LOQ – Mez kvantifikace

NIS – Natrium jodidový importér

$PEC_{EFFLUENT}$ - Predikovaná environmentální koncentrace látky (hormonů štítné žlázy) ve vyčištěné odpadní vodě

PEC_{RIVER} – Predikovaná environmentální koncentrace látky (hormonů štítné žlázy) v povrchové vodě

PEC_{SEWAGE} – Predikovaná environmentální koncentrace látky (hormonů štítné žlázy) v odpadní vodě přitékající na ČOV

PNEC – Předpokládaná koncentrace látky, která by neměla mít žádný účinek na exponované organismy

P_{plasma/voda} – Plazmatický biokoncentrační faktor

QSAR – Výpočetní metody založené na analýze kvantitativních vztahů mezi chemickou strukturou látky a její biologickou účinností

rT₃ – Reverzní trijodtyronin

SMILES – Struktura chemické látky

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

T₃ – 3, 5, 3' Trijodtyronin

T₄ – 3, 5, 3', 5' Tetrajodtyronin (tyroxin)

TBG – Globulin vázající tyroxin

TBPA – Prealbumin vázající tyroxin

TG – Tyreoglobulin

TPO – Tyreoidální peroxidáza

TR α – Receptor hormonů štítné žlázy α

TR β – Receptor hormonů štítné žlázy β

TRH – Tyreoliberin

TSH – Tyreotropin

U – Spotřeba hormonů štítné žlázy v miligramech na osobu za den v daném roce

W – Průměrná spotřeba vody v domácnostech v litrech na osobu za den

WHO – Světová zdravotnická organizace

12. Přílohy

Příloha č. 1: Metodika výpočtu distribuce syntetických hormonů štítné žlázy v České republice v letech 2011 – 2015

Příloha č. 2: Měsíční spotřeba levothyroxinu (T_4) v letech 2011 – 2015

Příloha č. 3: Měsíční spotřeba liothyroninu (T_3) v letech 2011 – 2015

Příloha č. 4: Tabulka spotřeby levothyroxinu (T_4) v jednotlivých měsících v letech 2011 – 2015 [mg]

Příloha č. 5: Tabulka spotřeby liothyroninu (T_3) v jednotlivých měsících v letech 2011 – 2015 [mg]

Příloha č. 6: Prostředí programu EPI Suite

Příloha č. 1: Metodika výpočtu distribuce syntetických hormonů štítné žlázy v České republice v letech 2011 – 2015

Pro výpočet celkového množství distribuovaných syntetických hormonů štítné žlázy bylo nejprve zapotřebí na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz, SÚKL) dohledat v sekci databáze léků anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) skupiny, které obsahují léky se syntetickými analogy hormonů štítné žlázy. Léky obsahující tyto analogy byly nalezeny ve skupině s názvem Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů (H) (Obrázek P1-1).



The screenshot shows the SÚKL website interface. At the top, there is a navigation bar with a home icon and menu items: Léčiva, Zdravotnické prostředky, Lékárny, Zdravotnická zařízení, Farmaceutický průmysl, Distribuce, and SÚKL. A contact number +420 272 185 111 is also visible. The main content area is titled 'ATC skupiny' and lists various anatomical-therapeutic-chemical groups. The group 'H: Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů' is highlighted with a red box. Below the list is a calendar for February 2017.

Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28					

Obrázek P1-1 Anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) skupiny na internetových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)

Skupina H se po otevření dělí na další tři podskupiny. Pro potřeby této studie byla však podstatná pouze podskupina Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy (H03), která obsahovala další podskupiny – Tyreoidální léčiva (H03A) – Hormony štítné žlázy (H03AA) do které již byl zařazen lék obsahující syntetické analogy hormonů štítné žlázy. Další léky obsahující tyto analogy byly nalezeny v podskupině Levothyroxin,

sodná sůl (H03AA01) a podskupině Kombinace levothyroxinu a liothyroninu (H03AA03). Skupina H se svými podskupinami a skupinami, které byly podrobeny analýze (červeně vyznačené) jsou znázorněny na obrázku P1-2. V žádných jiných ATC skupinách syntetické analogy hormonů štítné žlázy obsaženy nebyly.

- ▣ **H: Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulínů**
 - ⊕ **H01:** Hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy
 - ⊕ **H02:** Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci
 - ▣ **H03:** Léčiva k terapii onemocnění štítné žlázy
 - ▣ **H03A:** Tyreoidální léčiva
 - ▣ **H03AA:** Hormony štítné žlázy
 - H03AA01:** Levothyroxin, sodná sůl
 - H03AA02: Liothyronin, sodná sůl
 - H03AA03:** Kombinace levothyroxinu a liothyroninu
 - H03AA04: Tiratrikol
 - H03AA05: Přípravky ze štítné žlázy
 - ⊕ **H03B:** Antityreoidální léčiva (tyreostatika)
 - ⊕ **H03C:** Jodová terapie
 - ⊕ **H04:** Pankreatické hormony
 - ⊕ **H05:** Léčiva ovlivňující homeostázu vápníku

Obrázek P1-2 ATC skupina Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulínů (H) s vyznačenými analyzovanými podskupinami

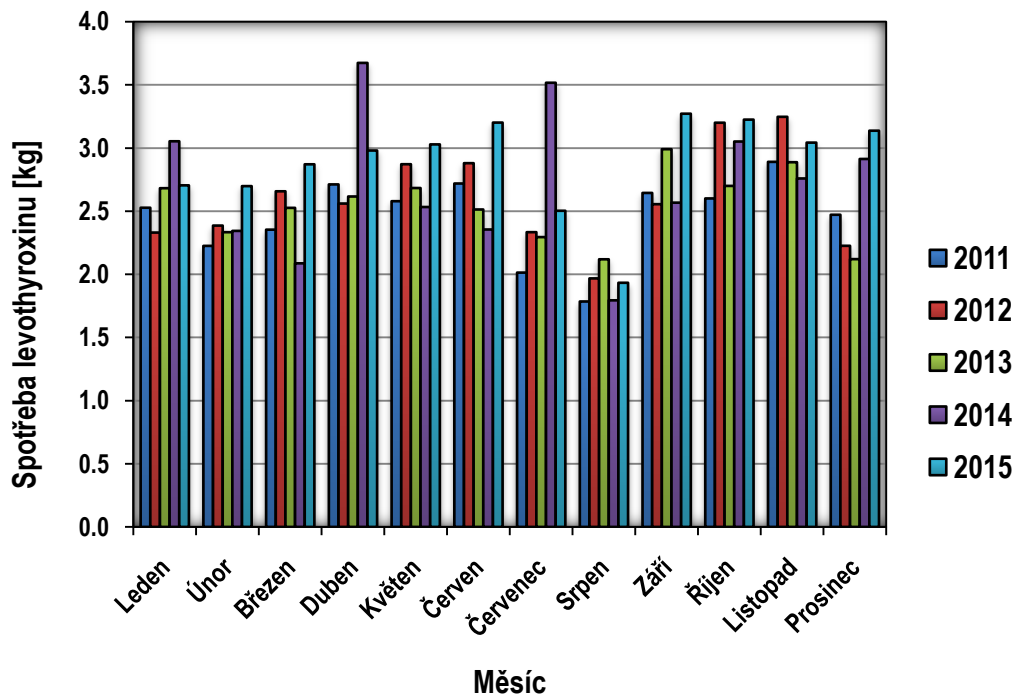
Po nalezení příslušných ATC skupin bylo pro každý rok (2011 – 2015) staženo dvanáct souborů typu.xls (Excel soubory) obsahujících údaje o spotřebě léků v jednotlivých měsících. Tyto soubory se nacházejí na internetových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL; www.sukl.cz) v sekci – dodávky a jiná hodnocení, podsekcí – dodávky léčivých přípravků v ČR v jednotlivých letech – dodávky léčiv se zaměřením na léčivé přípravky. Každý z těchto souborů obsahoval souhrnné informace o jednotlivých léčivých přípravcích zahrnující typ odběratele, ATC, kód SÚKL, název přípravku, doplněk názvu, držitele registračního rozhodnutí, zemi, typ pohybu, počet balení, cenu za balení bez obchodní přírážky a DPH, celkem finance za všechna balení bez obchodní přírážky a DPH, počet denních definovaných dávek, celkový počet denních definovaných dávek a způsob výdeje. Některé z těchto údajů byly využity pro analýzu dat o distribuci syntetických hormonů štítné žlázy (obrázek P1-3), konkrétně

ATC, kód SÚKL, název přípravku, doplněk názvu, země a počet balení (sloupce A – F). Následně byly pro léky obsažené v ATC skupině H03AA (Jodthyrox), H03AA01 (Eltroxin, Euthyrox, Letrox, Levothyroxine Teva a Syntroxine) a H03AA03 (Thyretom a Thyretom forte) z příbalových letáků dostupných na SÚKLu (www.sukl.cz) vyhledány informace zahrnující účinné látky, počet tablet v balení a sílu v mikrogramech odpovídající jedné tableti (sloupce H – J). U skupiny H03AA03 byl navíc z příbalových letáků zjištěn poměr účinných látek. Součinem počtu vydaných, popřípadě vrácených balení léků (sloupec F), počtu tablet v balení (sloupec I) a silou jedné tablety (sloupec J) byla zjištěna celková síla spotřebovaných léků v mikrogramech u jednotlivých odběratelů (každý řádek představuje jednoho odběratele). Tato spotřeba je uvedena ve sloupci K. Sloupec L byl zjištěn vydělením sloupce K jednou miliardou. Tím byla získána celková síla spotřebovaných léčiv v kilogramech pro každého z odběratelů. Potom byla pro každý lék zvlášť sečtena jeho celková spotřeba za daný měsíc (sloupec M). Nakonec se přípravky se stejnou účinnou látkou sečetly, čímž se získala celková spotřeba účinných látek, tj. sodné soli levothyroxinu, levothyroxinu a liothyroninu za daný měsíc. Součtem spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy se zaměřením na účinné látky za jednotlivé měsíce byla zjištěna celková spotřeba za určitý rok v kilogramech (Beranová, 2015). U sodné soli levothyroxinu byla navíc přes molární hmotnosti odečtena hmotnost sodíku a jeho spotřeba byla připočtena ke spotřebě levothyroxinu.

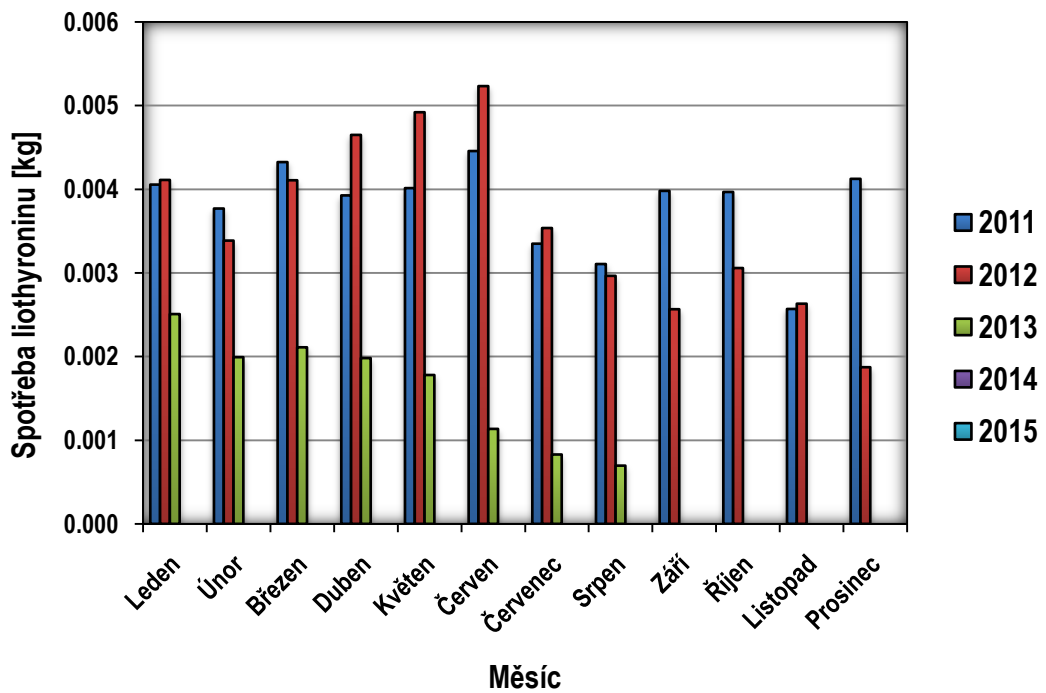
LEDEN												
ATC	Kód SÚKL	Název přípravku	Doplněk názvu	Země	Počet balení / M	Účinná látka	Počet tablet	Síla [µg] / tableta	Celková síla [µg]	Celková síla [kg]	Celková síla za jednotlivé léky [kg]	
H03AA	0061160	JODTHYROX	POR TBL NOB 50	D	1228	sodná sůl levothyroxinu	50	100	6140000	0,00614	0,013275	
H03AA	0061160	JODTHYROX	POR TBL NOB 50	D	-15	sodná sůl levothyroxinu	50	100	-75000	-0,000075		
H03AA	0061160	JODTHYROX	POR TBL NOB 50	D	140	sodná sůl levothyroxinu	50	100	700000	0,0007		
H03AA	0061160	JODTHYROX	POR TBL NOB 50	D	1314	sodná sůl levothyroxinu	50	100	6570000	0,00657		
H03AA	0061160	JODTHYROX	POR TBL NOB 50	D	-14	sodná sůl levothyroxinu	50	100	-70000	-0,00007		
H03AA	0061160	JODTHYROX	POR TBL NOB 50	D	2	sodná sůl levothyroxinu	50	100	10000	0,00001		
H03AA01	0098629	ELTROXIN 100 MCG	POR TBL NOB 100X0.1MG	IRL	176	sodná sůl levothyroxinu	100	100	1760000	0,0176	0,00557	
H03AA01	0098629	ELTROXIN 100 MCG	POR TBL NOB 100X0.1MG	IRL	382	sodná sůl levothyroxinu	100	100	3820000	0,00382		
H03AA01	0098629	ELTROXIN 100 MCG	POR TBL NOB 100X0.1MG	IRL	-1	sodná sůl levothyroxinu	100	100	-10000	-0,00001		
H03AA01	0097186	EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X100RG	D	33673	sodná sůl levothyroxinu	100	100	336730000	0,33673	0,66915	
H03AA01	0097186	EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X100RG	D	-180	sodná sůl levothyroxinu	100	100	-1800000	-0,0018		
H03AA01	0097186	EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X100RG	D	1740	sodná sůl levothyroxinu	100	100	17400000	0,0174		
H03AA01	0097186	EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X100RG	D	2	sodná sůl levothyroxinu	100	100	20000	0,00002		
H03AA01	0097186	EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X100RG	D	31340	sodná sůl levothyroxinu	100	100	313400000	0,3134		
H03AA01	0097186	EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X100RG	D	-58	sodná sůl levothyroxinu	100	100	-580000	-0,00058		
H03AA01	0097186	EUTHYROX 100 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X100RG	D	398	sodná sůl levothyroxinu	100	100	3980000	0,00398		
H03AA01	0046694	EUTHYROX 125 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X125RG	D	8902	sodná sůl levothyroxinu	100	125	111275000	0,111275		
H03AA01	0046694	EUTHYROX 125 MIKROGRAMŮ	POR TBL NOB 100X125RG	D	-80	sodná sůl levothyroxinu	100	125	-1000000	-0,001		

Obrázek P1-3 Analýza dat o distribuci syntetických hormonů štítné žlázy v programu Excel

Příloha č. 2: Měsíční spotřeba levothyroxinu (T_4) v letech 2011 – 2015



Příloha č. 3: Měsíční spotřeba liothyroninu (T_3) v letech 2011 – 2015



Příloha č. 4: Tabulka spotřeby levothyroxinu (T₄) v jednotlivých měsících v letech 2011 – 2015 [mg]

Měsíc	2011	2012	2013	2014	2015
Leden	2 527 336	2 330 631	2 681 843	3 053 443	2 704 501
Únor	2 225 302	2 385 979	2 333 651	2 344 118	2 698 317
Březen	2 353 761	2 657 375	2 526 356	2 087 134	2 871 149
Duben	2 711 949	2 560 522	2 616 332	3 673 950	2 980 290
Květen	2 579 032	2 871 865	2 683 426	2 533 117	3 028 804
Červen	2 719 108	2 880 067	2 513 380	2 354 900	3 201 562
Červenec	2 013 717	2 333 923	2 294 862	3 516 764	2 503 230
Srpen	1 785 081	1 967 843	2 119 167	1 794 202	1 933 250
Září	2 644 565	2 555 443	2 990 861	2 567 416	3 271 698
Říjen	2 600 838	3 200 408	2 700 051	3 051 577	3 224 989
Listopad	2 890 514	3 246 993	2 887 524	2 759 085	3 042 954
Prosinec	2 471 762	2 225 973	2 120 430	2 913 333	3 137 225
Celkem	29 522 965	31 217 022	30 467 883	32 649 039	34 597 969

Příloha č. 5: Tabulka spotřeby liothyroninu (T₃) v jednotlivých měsících v letech 2011 – 2015 [mg]

Měsíc	2011	2012	2013	2014	2015
Leden	4 054	4 110	2 507	0	0
Únor	3 768	3 385	1 992	0	0
Březen	4 323	4 106	2 110	0	0
Duben	3 925	4 648	1 981	0	0
Květen	4 012	4 919	1 779	0	0
Červen	4 455	5 231	1 135	0	0
Červenec	3 348	3 535	829	0	0
Srpen	3 105	2 964	696	0	0
Září	3 979	2 565	0	0	0
Říjen	3 966	3 057	0	0	0
Listopad	2 568	2 631	0	0	0
Prosinec	4 123	1 872	0	0	0
Celkem	45 626	43 023	13 029	0	0

Příloha č. 6: Prostředí programu EPI Suite

EPI Suite

File Edit Functions Batch Mode Show Structure Output Fugacity STP Help

EPI Suite - Welcome Screen

PhysProp Previous Get User Save User Search CAS **Calculate** Clear Input Fields

Draw

ADPWIN **Input CAS #** 51-48-9 **Output**
 Full
 Summary

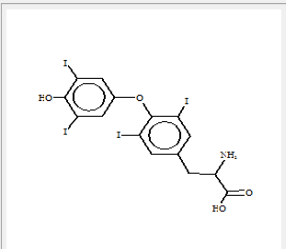
KOWWIN **Input Smiles:** C1=C(C=C(C=C1))OC2=CC=C(C(=C2)O)I)CC(C(=O)O)N

MPBPVP **Input Chem Name:** Levothyroxine

WSKOW **Name Lookup**

WATERNT
 HENRYWIN Henry LC: atm-m³/mole Water Solubility: mg/L
 Melting Point: Celsius Vapor Pressure: mm Hg
 KOAWIN Boiling Point: Celsius Log Kow:

KOCWIN
 BCFBAF
 HYDROWIN River Lake
 Water Depth: 1 1 meters
 Wind Velocity: 5 0.5 meters/sec
 BioHCwin Current Velocity: 1 0.05 meters/sec
 DERMWIN
 ECOSAR Molecular Weight: 776.88 **Results Window**
 Mol. For: C15 H11 I4 N1 O4 [Click here for file save/print options](#)



All Results | KOWWIN | MPBPVP | Water Solubility | ECOSAR | HENRYWIN | KOAWIN | BIOWIN | BioHCwin | AEROWIN | ADPWIN | KOCWIN | HYDROWIN | BCFBAF | Volatilization | STP

CAS Number: 51-48-9
 SMILES : c1c(cc(c(c11)Oc2cc(c(c(c2)I)O)I)I)CC(C(=O)O)N
 CHEM : Levothyroxine
 MOL FOR: C15 H11 I4 N1 O4
 MOL WT : 776.88

----- EPI SUMMARY (v4.11) -----

13. Abstrakt

Odhad rizik spojených s výskytem syntetických hormonů štítné žlázy ve vodě pro ryby – přehledová studie

Cílem této práce bylo poskytnout ucelený přehled o publikovaných poznatcích týkajících se štítné žlázy, hormonů štítné žlázy, jejich koncentracích, stabilitě ve vodním prostředí a vlivu na ryby. Ke zjištění spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy v České republice byla provedena analýza dat o distribuci léků, ve kterých jsou obsaženy, za pět let (2011 – 2015). Byly tak získány informace o vydaném množství účinných látek tj. levothyroxinu (T_4) a liothyroninu (T_3) za jednotlivé roky. Spotřeba T_4 v průběhu pěti let s výjimkou roku 2013 stoupala, přičemž nejvyšší spotřeba v roce 2015 odpovídala 34,6 kg T_4 . Spotřeba T_3 se pohybovala pouze v desítkách gramů, než se v září 2013 přestaly léky obsahující T_3 v České republice předepisovat.

Na základě údajů o distribuci syntetických hormonů štítné žlázy byl proveden odhad koncentrací, které by se mohly běžně vyskytovat v povrchových vodách (PEC_{RIVER}). Provedeny byly dvě varianty výpočtu. První varianta vycházela ze spotřeby syntetických hormonů štítné žlázy. Druhá varianta vycházela z exkrece hormonů štítné žlázy (včetně přírodních) lidmi. Každá z těchto variant byla počítána s hodnotou F, tedy mírou odstranění chemické látky během procesu čištění odpadních vod na ČOV, ze dvou různých zdrojů. Prvním zdrojem byla studie Svanfelt a kol. (2010), kde účinnost odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV odpovídala u T_4 66% (u T_3 tato hodnota nebyla stanovena). Druhým zdrojem byl program EPI Suite, pomocí kterého byla vypočtena teoretická účinnost odstranění T_4 a T_3 na ČOV (35,83 % u T_4 a 5,36 % u T_3).

Výsledné koncentrace byly v první variantě poměrně nízké. Medián odhadovaných koncentrací hormonů štítné žlázy v povrchových vodách s účinností odstranění hormonů štítné žlázy během procesu čištění na ČOV – převzatých ze studie Svanfelt a kol. (2010) se u T_4 pohyboval v rozmezí 0,6 – 0,7 $ng \cdot l^{-1}$. S využitím teoretické hodnoty míry odstranění vypočítané pomocí programu EPI Suite se medián pohyboval mezi 1,1 až 1,3 $ng \cdot l^{-1}$ pro T_4 a od 0,0007 do 0,0025 $ng \cdot l^{-1}$ pro T_3 , než se přestal v září 2013 využívat. Ve druhé variantě byly výsledné koncentrace poněkud vyšší. Medián environmentálních koncentrací hormonů štítné žlázy s mírou odstranění převzatou ze

studie Svanfelt a kol. (2010) byl stanoven na $1,5 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 . S účinností odstranění podle programu EPI Suite byl medián stanoven na $2,9 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_4 a $0,13 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pro T_3 .

Odhadované koncentrace hormonů štítné žlázy v povrchových vodách se mohou zdát v současné době poměrně nízké na to, aby měly nějaký zásadní vliv na ryby, jelikož nejnižší koncentrace hormonů štítné žlázy, při kterých byl pozorován účinek, se u ryb pohyboval řádově v desítkách $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Nicméně je potřeba brát na vědomí, že se hormony štítné žlázy dostávají do povrchových vod v důsledku neúplného odstranění v průběhu čištění odpadních vod neustále a ryby jsou těmto hormonům vystavovány dlouhodobě, což znamená, že mohou představovat možné riziko pro vodní organismy včetně ryb i zdánlivě nízké koncentrace. Osud těchto hormonů v životním prostředí je tedy zapotřebí posoudit dalšími studii a toxikologickými experimenty.

Klíčová slova: štítná žláza, hormony, levothyroxin, liothyronin, distribuce, vliv

14. Abstract

Estimation of risks associated with the occurrence of synthetic thyroid hormones in water for fish - overview study

The aim of this work was to provide a comprehensive overview of published findings regarding thyroid, thyroid hormones, their concentrations, stability in the aquatic environment and effect on fish. To determine the consumption of synthetic thyroid hormones in the Czech Republic, the data on the distribution of the drugs, in which they are contained, is analyzed over a period of five years (2011 - 2015). This has provided information about the issued amount of active ingredients i.e. levothyroxine (T_4) and liothyronine (T_3) for each year. T_4 consumption increased over five years, except for 2013, with the highest consumption in 2015 corresponding to 34.6 kg of T_4 . T_3 consumption ranged only in tens of grams before prescribing drugs containing T_3 in the Czech Republic was ceased in September 2013.

Based on the distribution of synthetic thyroid hormones, an estimate of concentrations that could normally occur in surface water was performed (PEC_{RIVER}). Two variants of the calculation were performed. The first variant was based on consumption of synthetic thyroid hormones. The second variant was based on excretion of thyroid hormones (including natural ones) by humans. Each of these variants was counted with the F value, i.e. the rate of removal of the chemical during the WWTP wastewater treatment process, from two different sources. The first source was the study by Svanfelt et al. (2010) where the efficacy of thyroid hormone removal during the WWTP purification process was 66% for T_4 (this value was not determined for T_3). The second source was EPI Suite software, which calculated the theoretical efficacy of removal of T_4 and T_3 at WWTP (35.83% for T_4 and 5.36% for T_3).

The resulting concentrations were relatively low in the first variant. The median of the estimated concentrations of thyroid hormones in surface water with the efficacy of removing thyroid hormones during the WWTP purification process, taken from the study by Svanfelt et al. (2010), ranged from 0.6 - 0.7 $ng \cdot l^{-1}$ for T_4 . Using the theoretical value of the elimination rate calculated using the EPI Suite program, the median ranged from 1.1 to 1.3 $ng \cdot l^{-1}$ for T_4 and from 0.0007 to 0.0025 $ng \cdot l^{-1}$ for T_3 before it ceased to be used in September 2013. In the second variant, the resulting concentrations were

somewhat higher. Median of the environmental concentrations of thyroid hormone with the removal rate taken from the study by Svanfelt et al. (2010) was determined to 1.5 ng·l⁻¹ for T₄. With the EPI Suite removal efficacy, the median was determined to 2.9 ng·l⁻¹ for T₄ and 0.13 ng·l⁻¹ for T₃.

Estimated concentrations of thyroid hormones in surface water may currently seem relatively low to have a significant effect on fish, since the lowest thyroid hormone concentration at which any effect was observed ranged in tens of ng·l⁻¹. However, it should be borne in mind that thyroid hormones enter the surface water as a result of incomplete removal during waste water treatment and fish are exposed to these hormones over a long period of time, meaning that even seemingly low concentration may pose a potential risk to aquatic organisms including fish. The fate of these hormones in the environment is therefore to be judged by further studies and toxicological experiments.

Keywords: thyroid, hormones, levothyroxine, liothyronine, distribution, effect