

**ČESKÁ ZEMĚDĚLSKÁ UNIVERZITA V PRAZE**

**FAKULTA ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ**

Katedra aplikované ekologie

**ANTIBIOTIKA A JEJICH VLIV NA ŽIVOTNÍ PROSTŘEDÍ**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Vedoucí práce: Ing. Anna Cidlinová

Bakalant: Lenka Chudáčiková

**2014**

# ČESKÁ ZEMĚDĚLSKÁ UNIVERZITA V PRAZE

Katedra aplikované ekologie

Fakulta životního prostředí

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Chudáčiková Lenka

Územní technická a správní služba - kombinované Karlovy Vary

Název práce

**Antibiotika a jejich vliv na životní prostředí**

Anglický název

**Antibiotics and their impact on the environment**

---

### Cíle práce

Cílem bakalářské práce bude zhodnocení zdravotních a ekologických rizik antibiotik a jejich vliv na životní prostředí s ohledem na charakter, míru a rozsah kontaminace.

### Metodika

Bakalářská práce bude zpracována formou literární rešerše, svým zpracováním musí odpovídat „Metodickým pokynům pro zpracování bakalářské práce na FŽP na ČZU“.

### Harmonogram zpracování

září 2013: vyhledání podkladových materiálů, sumarizace literatury  
říjen 2013: zpracování daného tématu – úvod, cíle práce, obsah apod.  
prosinec 2013: zpracování literární rešerše  
leden 2014: zpracování závěru BP  
únor 2014: předložení 1. verze práce  
březen 2014: zpracování konečné verze BP  
duben 2014: odevzdání BP

**Rozsah textové části**

cca 40 stran

**Klíčová slova**

antibiotika, antibiotická rezistence, kontaminace prostředí, vody, rizika

---

**Doporučené zdroje informací**

Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems Published: December 26, 2007 by CRC Press Content:408 Pages | 84 Illustrations Editor(s): Diana S. Aga

Zuccato, E., D. Calamari, et al. (2000). "Presence of therapeutic drugs in the environment." *Research Letters* 335: 1789-90

Kümmerer K., A. Al-Ahmad and V. Mersch-Sundermann (2000). "Biodegradability of some antibiotics, elimination of their genotoxicity and affection of waste water bacteria in a simple test." *Chemosphere* 40:701-10

Iowa State Water Resources Research Institute (2001). "Annual Technical Report. Report for 2001IA1261B: Predicting Sorption, Mobility, Accumulation, and Degradation Potential of Antibiotics in Iowa's Soil/Water Environment

---

**Vedoucí práce**

Cidlinová Anna, Ing.

Elektronicky schváleno dne 19.11.2013

**prof. Ing. Jan Vymazal, CSc.**

Vedoucí katedry

Elektronicky schváleno dne 18.12.2013

**prof. Ing. Petr Sklenička, CSc.**

Děkan fakulty

---

### **Prohlášení**

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

V Sokolově dne 15. 4. 2014

.....

Lenka Chudáčiková

### **Poděkování**

Tímto děkuji Ing. Anně Cidlinové za poskytnuté rady a připomínky a za celkové vedení mé bakalářské práce.

V Sokolově dne 15. 4. 2014

.....

Lenka Chudáčiková

# Obsah

1. Úvod .....	9
2. Cíl práce .....	12
3. Literární rešerše .....	13
3.1. Antibiotika .....	13
3.1.1. Historický vývoj antibiotik .....	13
3.1.2. Dělení antibiotik podle různých kritérií .....	15
3.1.3. Použití antibiotik .....	17
3.1.4. Nejčastěji používaná antibiotika v ČR .....	20
3.1.5. Rezistence mikroorganismů k antibiotikům .....	25
3.1.6. Rezistence k antibiotikům v ČR .....	27
3.2. Osud léčiv v životním prostředí .....	28
3.3. Osud léčiv v organismu .....	29
3.4. Zdroje antibiotik v životním prostředí .....	30
3.5. Politika v oblasti antibiotik .....	36
3.5.1. Antibiotická politika v rámci EU .....	36
3.5.2. Antibiotická politika v rámci ČR .....	37
4. Diskuse .....	39
5. Závěr .....	41
6. Přehled literatury a použitých zdrojů .....	43
7. Seznam tabulek a obrázků .....	52
7.1. Seznam tabulek .....	52
7.2. Seznam obrázků .....	52
7.3. Seznam použitých zkratk .....	53

**Abstrakt:**

Tato rešeršní bakalářská práce je zaměřena na problematiku potencionálních ekologických rizik pro člověka i ekosystém, která vznikají užíváním antibiotik. Jsou zde shrnuty konkrétní formy užívání antibiotik a možnosti vstupu do životního prostředí a potažmo do lidského organismu a jejich možné dopady. Práce upozorňuje na zvýšený výskyt antibiotik ve vodách, a to jak ve vodách povrchových a podzemních, tak i ve vodách pitných. Také informuje o problematice antibiotické rezistence a rizicích s ní spojených.

**Klíčová slova:**

antibiotika, antibiotická rezistence, kontaminace prostředí, vody, rizika

**Abstract:**

This bachelor thesis deals with the potential environmental risks to humans and the ecosystem that arise antibiotic use. It summarizes the specific forms of antibiotics and the possibility of entering into the environment and by extension the human body and their possible impacts. The thesis refers to the increased occurrence of pharmaceuticals in the water, and not just surface water and groundwater, as well as drinking water. In addition, provides information on the issue of antibiotic resistance and the risks associated with it.

**Keywords:**

antibiotics, antibiotic resistance, environmental contamination, water risks

# 1. Úvod

Jedním z aktuálních environmentálních problémů je výskyt reziduí léčiv v životním prostředí. Zásadním problémem dnešní společnosti je nadměrné užívání léčiv, a to jak v humánní, tak také ve veterinární medicíně. Lidský organismus dokáže zužitkovat jen nepatrnou část účinných látek, které jsou obsažené v lécích. Bylo prokázáno, že většina antibiotik projde organismem člověka, aniž by byla zmetabolizována. Až 90 % běžných antibiotik organismus neabsorbuje. Odchází v nezměněné formě, případně v podobě metabolitů ven z těla, nejčastěji spolu s močí a fekáliemi a stávají se součástí životního prostředí, kde se mohou podílet na vzniku bakteriální rezistence (Huff, 2010).

Dalším zdrojem antibiotik v životním prostředí jsou zvířata, která dostávají léky v krmných dávkách, a to buď jako růstové stimulatory nebo jako terapeutická činidla. Zvířata pak produkují hnůj, který antibiotika obsahuje. V neposlední řadě se farmaceutické kontaminanty dostanou do životního prostředí statkovými hnojivy, aplikovanými na plodiny.

Riziko vzniká především s jejich nedokonalým odstraněním na čistírnách odpadních vod. Současně s vyčištěnou vodou pak léčiva pronikají do životního prostředí. Jelikož se často jedná o látky biologicky aktivní a s nízkou biodegradabilitou, působí v životním prostředí na organismy svými nežádoucími dopady. Léčiva se mohou vyskytovat téměř ve všech složkách životního prostředí (půda, voda, kal, sedimenty). V několika zemích byly objeveny nízké koncentrace léčiv v povrchových vodách, čistírnách odpadních vod (ČOV), podzemní vodě, pitné vodě, sedimentech nebo mořské vodě (Glassmeyer et al., 2008).

Léčiva aplikovaná v lékařství ničí životní prostředí hlavně prostřednictvím čistíren odpadních vod (Bendz et al., 2005). Léčiva, která se vyskytují v ČOV ovlivňující např. sediment, biotu a povrchovou vodu jsou ve světě velmi dobře dokumentována (Enick et Moore, 2007). S ohledem na jejich dostupnost a biologickou aktivitu (Fent et al., 2006; Jjemba, 2006) existuje zde nebezpečí bioakumulace a chronického efektu po té, co jsou necílové organismy vystaveny léčivům (Bengtsson et al., 2005).



Léčiva představují problém pro životní prostředí. Mohou vstupovat pomocí biologických membrán až k univerzálním molekulárním systémům (receptory, enzymy apod.). Tímto se stupňuje pravděpodobnost nepředvídaných důsledků. Eventuální vliv těchto látek na necílové organismy doposud nejsou ve většině případů známé (Daughton et Ternes, 1999).

Výskyt, vytrvalost (perzistence), zpracování a transformace léčiv v životním prostředí - to jsou důležité otázky, kterými je třeba se intenzivně zabývat. Je třeba poukázat na různé faktory, které ovlivňují osud životního prostředí léčiv v půdě a ve vodě a které mají usnadnit rozvoj osvědčených postupů pro správu a optimalizaci systémů léčby pro účinné odstranění těchto sloučenin v životním prostředí (Aga, 2007).

Mezi významnou skupinu léčiv a současně také často užívanou patří antibiotika. Aplikují se jako prevence i jako léčba infekčních onemocnění u lidí i zvířat. Bohužel, jejich spotřeba ve světě neustále narůstá, a to i v neopodstatněných případech. Na rozdíl od ostatních léčiv není u antibiotik nejzávažnějším nežádoucím efektem jejich toxicita, ale zejména vznik rezistence mikroorganismů. Mezi nejsledovanější antibiotika ve složkách životního prostředí patří zejména chinolony, nitroimidazoly, sulfonamidy a beta-laktamová antibiotika (Kümmerer, 2001).

V porovnání s ostatními odpadními látkami jako jsou pesticidy, resistantní organické odpadní látky nebo toxické kovy, vstupující do životního prostředí jednorázově, léčiva se do prostředí dostávají postupně, což může mít za následek jejich vniknutí do potravního řetězce a hromadění v živém organismu (Seiler, 2002). Přestože je většina léčiv určena k působení v lidském organismu, je velice pravděpodobné, že budou také ovlivněny necílové organismy, které disponují podobnými biochemickými dráhami (Fent et al., 2006).

Existují tedy obavy, týkající se vniku antibiotik do životního prostředí (Witte, 1998). Je prokázáno, že bylo zjištěno přibližně 80 - 100 aktivních složek antibiotik a jejich metabolitů v odpadu, pitné, povrchové a podzemní vodě na celém světě (Brun et al., 2006; Fent et al., 2006; Hernando et al., 2006; Lishman et al., 2006; Roberts et Thomas, 2006; Sarmah et al., 2006). Třebaže hromadění léčivých složek ve spoustě vodních prostředků byla pouze na stopové úrovni, od ng/l do  $\mu\text{g/l}$ , mohla by jejich chronická kontaminace znamenat potenciální riziko pro suchozemské a vodní organismy (Sacher et al., 2001).

## 2. Cíl práce

Hlavním cílem bakalářské práce je shrnout současné znalosti o používání antibiotik a vyzvednout současnou problematiku z hlediska nežádoucích účinků, zejména na problematiku antibiotik v souvislosti s existencí člověka. Antibiotika přítomná ve složkách životního prostředí mají jako ostatní léčiva toxický vliv na organismy v něm žijící. V případě antibiotik však dochází navíc ke vzniku rezistence.

Práce analyzuje pohled na společnost a umožňuje nám vidět možnosti, jak léčit různé typy chorob po objevu penicilinu i v době před tímto objevem. Lépe tak pochopíme, jaký význam mají antibiotika pro člověka, ale rovněž i pro vývoj v současném zdravotnictví.

Cílem je tedy zhodnotit zdravotní a ekologická rizika antibiotik a jejich vliv na životní prostředí s ohledem na charakter, míru a rozsah kontaminace. Nastínit základní problematiku analýzy léčiv v životním prostředí. Sledovat vývoj antibiotik v naší historii, což pomůže rozkrýt danou problematiku a také období jejich počátků. Zkrátka zajistit co nejúplnější shrnutí o škodlivém vlivu antibiotik na všechny organismy existující ve volném prostředí.

### **3. Literární rešerše**

#### **3.1. Antibiotika**

Antibiotika jsou látky, působící především proti bakteriím. Všeobecně platí, že brání růstu a množení bakteriální buňky, popřípadě způsobují její smrt (tzv. antiinfektiva). Látky vyráběné synteticky se nazývají chemoterapeutika. Antibiotika čistá jsou přírodního původu a jsou mnohdy tvořena různými druhy plísní, bakterií nebo rostlin.

Antibiotika nejsou efektivní u virových, plísňových a jiných nebakteriálních infekcí a jednotlivá antibiotika jsou značně odlišná ve své účinnosti na různé typy bakterií. Účinnost jednotlivých antibiotik se mění podle lokality infekce a schopnosti antibiotik dosáhnout dané místo. Antibiotika se mohou užívat orálně, místně v podobě mastí, kapek nebo ve vážnějších případech podávané intravenózně (Votava, 2005).

##### **3.1.1. Historický vývoj antibiotik**

Původcem většiny onemocnění jsou mikroorganismy. Antibiotika zpomalují jejich růst nebo je přímo ničí. Působí především proti bakteriím, houbám a parazitickým prvokům. Některá antibiotika jsou přírodního charakteru a byly miliony let ve spojení s mikroflórou v životním prostředí a jsou tak biologicky rozložitelné. Mnohá také slouží jako zdroj potravy pro různé mikroorganismy (Dantas et al., 2008).

Dříve stačilo jen malé poranění, aby tito malí živočichové způsobili různé choroby, které nezřídka končily i smrtí. Až v 17. století Antoni van Leeuwenhoek, průkopník mikroskopie, objevil pomocí mikroskopu miliony malých živých organismů, pouhým okem neviditelných. Ovšem teprve v polovině 19. století si je lidé začali dávat do souvislosti s onemocněním, které měly tyto mikroorganismy na svědomí.

Velice dlouho lidé používali přírodní chemické látky k ničení bakterií, aniž by si to uvědomovali. Až na počátku 20. století skotský lékař sir Alexander Fleming objevil Penicilin. Tento objev byl z části dílem náhody, když na petriho misce našel plíseň, která hubila téměř všechny mikroby v okolí a Fleming ji nazval *Penicillium*

notatum. Tento jev byl znám jako antibiosa (Příborský, 2004). Louis Pasteur vypracoval techniku, která umožňovala pěstovat a studovat mikroorganismy. Poté, co Louis Pasteur úspěšně obhájil svou teorii o „zárodcích“ jako původcích nemocí, došel zkoumáním mikrobů k rozpoznání bakterií, které způsobují různá onemocnění. Jedná se například o stafylokoky, streptokoky, diplokoky apod. Pro tuto práci je však podstatné, jak došlo ke zjištění, že právě penicilin má schopnost hubit tyto bakterie.

Objev z počátku nezbudil velkou pozornost, neboť Fleming nedokázal vyvinout techniku, jak získat čistý penicilin, a tak se tento skvělý lék ještě víc než deset let nevyužíval. Až v roce 1938 využili Flemingových pozorování dva angličtí vědci Howard Walter Florey a Ernst Boris Chain, jeho práci opakovali a podařilo se jim penicilin izolovat (Bankoff, 1947). Výsledky pak vyzkoušeli i na laboratorních zvířatech. Tyto pokusy jasně ukázaly, že nový lék má ohromující účinek. Teprve v roce 1941 se začal penicilin masově vyrábět a používat v medicíně (Příborský, 2004). Za objev penicilinu byla v roce 1945 Siru Alexandru Flemingovi, Siru Howardu Floreyovi a Siru Ernstu Chainovi udělena Nobelova cena (Schott, 1999).

Dříve byl hlavním problémem jeho nedostatek, jehož následkem lidé umírali. V dnešní době již máme antibiotik mnoho druhů, ovšem díky neuváženému a mnohdy unáhlenému podávání, na ně začínají být bakterie rezistentní. Antibiotická rezistence je odolnost infikujícího organismu vůči antibiotikům. Častým používáním antibiotik se u bakterií vyvinuly různé mechanismy jak jejich účinek neutralizovat. Tento problém byl ze začátku pozorován především v nemocničních zařízeních. Poté se odolnost bakterií rozšířila mezi běžnou mikrobiální populaci a dnes způsobuje závažný problém nejen ve zdravotnictví. Východiskem z této situace je pochopení nově se vyvíjejících mechanismů rezistence. Je tedy důležité zajistit racionální terapii, kontrolu spotřeby a monitorování rezistence (Příborský, 2004).

Název „antibiotikum“ použil poprvé roku 1942 objevitel streptomycinu (první účinné antibiotikum proti tuberkulóze) Selman Abraham Waksman, který zkoumal převážně organismy žijící v půdě (Jappel, 1997). V českých zemích byl penicilin poprvé připraven v roce 1944 v chemicko-farmaceutické továrně Benjamin Fragner v Dolních Měcholupech (dnešní Zentiva), (Houdek, 2009).

### 3.1.2. Dělení antibiotik podle různých kritérií

#### Podle charakteru účinku

- **baktericidní** – na mikroorganismy mají letální účinky - hubí přítomné bakterie (např. peniciliny, cefalosporiny). Působí nevratně a jejich účinek se většinou dostavuje do čtyřiceti osmi hodin od podání.
- **bakteriostatická** – mají schopnost zastavovat množení a růst cílových mikroorganismů (např. sulfonamidy, tetracykliny, makrolidy). Toto působení je však vratné, a pokud se léčba předčasně ukončí, je možné, že se onemocnění vrátí. Efekt jejich působení se dá pozorovat až po 3-4 dnech po podání. Některá antibiotika s bakteriostatickými účinky mohou mít ve vyšších koncentracích i účinky baktericidní.

Pomocí dvou parametrů se dá určit míra účinnosti testované látky na mikroorganismus (Bednář a kol., 1996). Minimální inhibiční koncentrace je jedním z těchto parametrů (z angl. minimal inhibitory concentration, MIC). Tato hodnota udává nejmenší koncentraci dané antimikrobiální látky. Tato látka zabrání nárůstu testovaného mikroorganismu. Konečné výsledky se pak uvádějí jako např. MIC90. To znamená, že daná látka znemožní růst 90 % testovaných mikroorganismů. Minimální baktericidní koncentrace je druhým parametrem (z angl. minimal bactericidal concentration, MBC). Tato hodnota udává údaje o nejnižší koncentraci antibiotik, která v průběhu 24 hodin zahubí 99,9 % z původní populace mikroorganismů, které byly testovány. Hodnoty minimální bakteriální koncentrace jsou několikrát vyšší než hodnoty minimální inhibiční koncentrace. Látky, které většinou řadíme mezi bakteriostatické, můžou mít na mikroorganismy i usmrcující účinek. V tomto případě je ale nutné přihlídnout ke koncentraci dané látky, neboť ta musí být mnohonásobně vyšší, než je její hodnota pro minimální inhibiční koncentraci.

Dalším důležitým faktorem pro volbu vhodného antibiotika jsou také jeho vlastnosti ve farmakologii. I když jsou pro organismus výhodné hodnoty MIC, může se stát, že daná látka se z organismu vyloučí až příliš rychle, a to by mohlo mít negativní vliv na léčbu (Votava, 2005).

## Podle způsobu přípravy

- **přirozená** – produkována přímo živými mikroorganismy
- **semisyntetická** – základní molekula přirozeného ATB je nahrazena chemickým ekvivalentem
- **syntetická** – vzniklá chemickou syntézou podle struktury přirozeného ATB

## Podle místa účinku

- **celková** (*perorální* – antibiotika podávaná ústy a vstřebávaná z trávicího traktu, *parenterální* – aplikovaná injekčně či inhalací)
- **lokální** (aplikovaná místně – přímo na postižené místo na kůži)

## Podle mechanismu účinku

- **ATB ovlivňující buněčnou stěnu** - např. penicilin, vankomycin, bacitracin, cefalosporiny, cykloserin atd.
- **ATB ovlivňující cytoplasmatickou membránu** - téměř výhradně polymyxiny (např. kolistin)
- **ATB ovlivňující proteosyntézu** - aminoglykosidy, makrolidy, chloramfenikol, tetracykliny, oxazolidinony, atd.
- **ATB ovlivňující syntézu nukleových kyselin:**
  - **Inhibitory RNA polymerázy:** ansamyciny
  - **Inhibitory DNA gyrázy:** aminoglykosidy, chinolony, novobiocin

## Podle rozsahu působení na bakteriální kmeny ATB

- **s úzkým spektrem** – postihují jen málo bakteriálních kmenů (např. peniciliny)
- **s širokým spektrem** – jsou schopny postihnout mnoho bakteriálních kmenů (např. tetracykliny, sulfonamidy), (Wikipedie, 2014)

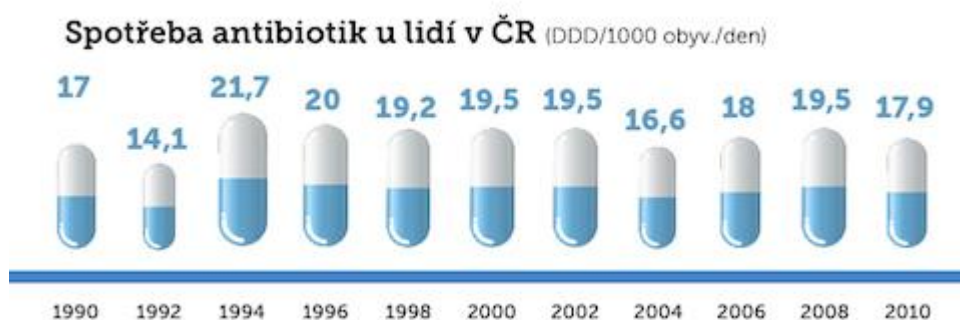
### 3.1.3. Použití antibiotik

Antibiotika se používají zejména v oboru lékařství, ale i v zemědělství a potravinářství. V neposlední řadě nacházejí antibiotika široké uplatnění i v genovém inženýrství a mikrobiologii.

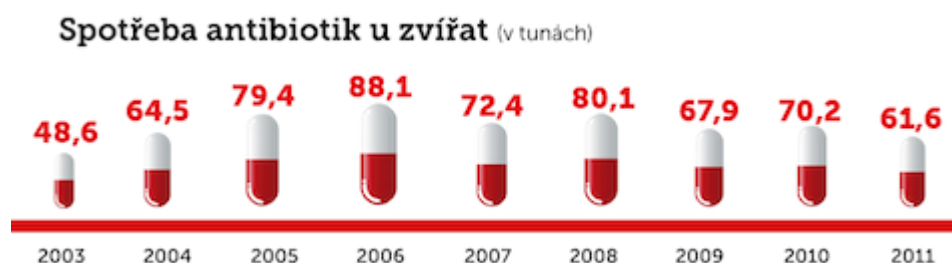
#### Terapeutické využití antibiotik v medicíně

V humánním a veterinárním lékařství se antibiotika používají k terapeutickým účelům, tzn. k léčbě různých infekčních onemocnění bakteriálního původu jako je například záškrt, spála, angína, Lymfská borelióza, syfilis apod. (Taber and Venes, 2009)

V přiloženém grafu je vidět spotřeba antibiotik jak v humánní, tak ve veterinární medicíně.



Obrázek č. 1: Spotřeba antibiotik v humánní medicíně (SÚKL)



Obrázek č. 2: Spotřeba antibiotik ve veterinární medicíně (ÚSKVBL)



## Využití antibiotik v zemědělství

V zemědělství nalézá aplikace antibiotik široké spektrum využití. Bylo dokázáno, že penicilin, tetracyklinová antibiotika a bacitracin vykazují stimulační účinky na růst rostlin. Také se často antibiotika využívají ve fytopatologii ve formě různých postřiků např. oxytetracyklin nebo streptomycin k ochraně důležitých plodin proti bakteriálním chorobám (Taber and Venes, 2009).

Antibiotika se využívají v léčbě i jako prevence chorob vyvolaných bakteriemi (Gustafson and Bowen, 1997). Jejich používání ve veterinárním lékařství je postaveno na podobných principech jako u antibiotik užívaných při léčení lidí. Jsou zde ale přítomné určité odlišnosti. Jako nejpodstatnější se jeví rozdíl v preventivním podávání antibiotik, kdy je nutné, vzhledem k hromadné živočišné a drůbeží výrobě před onemocněním ošetřit celá hejna nebo stáda (Boxall et al., 2004).

Veterinární antibiotika se také používají ve velkém k léčbě i prevenci na rybích farmách. Ve vodním hospodářství je množství látek použito k léčení při rozsáhlých výskytech plísňových a bakteriálních chorob a zánětů. Léčiva lze aplikovat injekčně, jako součást potravy nebo zprostředkovaně pomocí dávkovacího zařízení přímo do prostředí (např. u rybích farem). Na rybích farmách jsou bakteriální infekce léčeny antibakteriálními látkami, které jsou aplikovány rovnou do vody jako potravní komplement. Ve většině případů se antibiotika aplikovaná chovaným zvířatům nepřeměňují, nýbrž se vyloučí v aktivní formě. Antibiotika, která organismus nevyužije, se dostanou do sedimentů, nebo postupně do okolních vod (Lee et al., 2000).

Ještě do roku 2006 bylo v rámci států Evropské Unie povoleno přidávání jistého množství antibiotik do krmiva jatečných zvířat. Účelem bylo urychlení jejich růstového přírůstku. Například chlortetracyklin v kombinaci s vitamínem B 12 se ve značné míře používal ke zvyšování živočišné produkce. Postupem času se však prokázalo, že tento způsob využití antibiotik vede k vytváření a zvyšování rezistence bakteriálních kmenů vůči účinkům antibiotik.

Tento problém je v členských státech Evropské Unie od roku 2006 vyřešen, neboť přidávání antibiotik do krmných směsí je na základě nařízení Evropského parlamentu a Rady Evropské Unie, zakázáno (Taber and Venes, 2009).

## **Využití antibiotik v potravinářství**

V potravinářském oboru jsou antibiotika využívána hlavně v oblasti fermentačních pochodů v konzervárenství, kvasném průmyslu a při jatečním a technologickém zpracování masa. V kvasné technologii se dá s použitím antibiotik potlačovat růst cizorodých kontaminujících mikroorganismů v technických podmínkách různých fermentačních pochodů například alkoholové kvašení aj.

V odvětví konzervárenství a technologií zpracování masa je samozřejmě nutností zajistit, aby antibiotikum, nacházející se v potravě, nezpůsobovalo vznik rezistence mikrobiálních kmenů patologických pro lidi a nežádoucích účinků na jejich organismus. Je tedy nutné provést taková opatření, která zajistí, že antibiotika budou dalším zpracováním rozložena dříve, než se potraviny zkonzumují nebo že nebudou vstřebána zažívacím ústrojím. Proto se v konzervárenství používají taková antibiotika, jaká se neužívají v medicíně (Taber and Venes, 2009).

## **Využití antibiotik v genovém inženýrství**

V rámci oborů molekulární biologie, genetiky a zvláště pak genového inženýrství nacházejí antibiotika stále větší využití. Mikrobiologie a genové inženýrství se v tomto ohledu zaměřuje především na mapování genomu mikroorganismů a vytváření nových hybridních antibiotik.

Jednou z možností, jak připravit nové antimikrobiální látky je příprava hybridních antibiotik. Izolace nových, slibných látek bude stále obtížnější, jelikož kultivované mikroorganismy vytvářejí jen omezené množství sloučenin, které by byly vhodné jako léčiva. Nové přístupy k šíření biologické diverzity budou obsahovat genové inženýrství mikrobiálních genů, specifických enzymů s novými katalytickými atributy. Byla získána nová data o struktuře a funkci enzymů katalyzujících biosyntézu dvou významných skupin přírodních antibiotik, tj. oligopolyketidů a neribosomálních peptidových syntetas. Tyto modulární enzymy s multifunkčními vlastnostmi vykazují značný stupeň plasticity, což umožní slučovat téměř neomezený počet nových složitých molekul. U mnoha z nich se dá očekávat nová biologická a v první řadě antibiotická aktivita (Spížek, 2004).

### 3.1.4. Nejčastěji používaná antibiotika v ČR

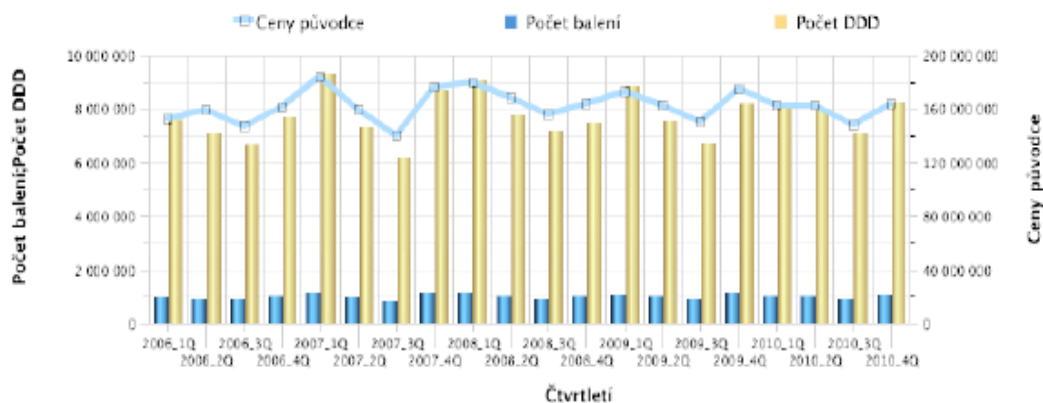
#### Používání penicilinů (ATC skupina J01C)

Jednou nejčastěji používanou skupinou antibiotik jsou peniciliny. Antimikrobní spektrum základních penicilinů je omezené, obsahuje grampozitivní mikroby, na rozdíl od širokospektrých penicilinů, které jsou účinné i proti gramnegativním mikrobům. Peniciliny mají velmi dobrý bezpečnostní profil, protože jsou málo toxické. Klinickou nevýhodou penicilinů bývají alergické reakce (SÚKL, 2010).

V grafu a tabulce je zobrazen vývoj distribuce ATC skupiny J01C v množství distribuovaných balení, DDD v letech 2006 – 2010.

Tab. č. 1: Statistické údaje ve vývoji dodávek antibiotik – ATC\_4 J01C v období 2006\_1Q – 2010\_4Q (SÚKL)

Čtvrtletí	Počet balení	Počet DDD	Cena původce
2006_1Q	943 901	7 581 105	152 713 148
2006_2Q	928 782	7 056 097	158 894 247
2006_3Q	900 171	6 689 861	146 704 124
2006_4Q	1 009 290	7 668 282	162 144 767
2007_1Q	1 149 267	9 323 184	184 477 959
2007_2Q	986 698	7 312 076	159 874 720
2007_3Q	836 030	6 159 806	139 579 586
2007_4Q	1 106 909	8 704 173	176 161 185
2008_1Q	1 108 678	9 066 268	179 200 284
2008_2Q	1 041 791	7 759 133	168 063 337
2008_3Q	928 839	7 153 144	155 912 789
2008_4Q	1 000 061	7 469 373	164 243 244
2009_1Q	1 096 619	8 817 029	173 057 910
2009_2Q	1 005 838	7 498 799	162 936 061
2009_3Q	905 343	6 742 945	149 909 069
2009_4Q	1 102 612	8 186 027	175 453 603
2010_1Q	1 024 733	8 004 297	163 005 462
2010_2Q	1 032 302	7 950 173	162 391 756
2010_3Q	913 532	7 040 880	147 530 725
2010_4Q	1 075 784	8 239 872	163 995 850
<b>Celkový součet</b>	<b>20 097 180</b>	<b>154 422 524</b>	<b>3 246 249 826</b>



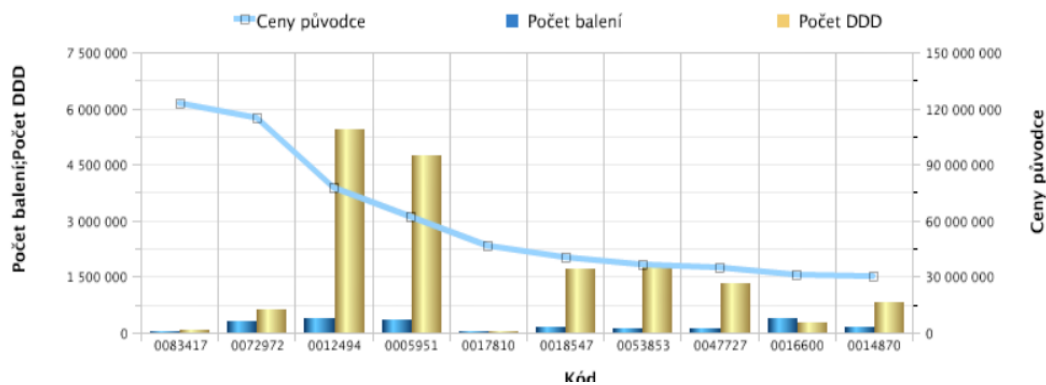
Obrázek č. 3: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01C v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (SÚKL)

Hospodárný přístup k předepisování antibiotik by se nepochybně projevil i v celkovém poklesu vynaložených finančních prostředků.

V následujícím grafu a tabulce je zobrazen vývoj v dodávkách antibiotik v cenách původce za rok 2010, je zde uvedeno deset finančně nejnákladnějších přípravků z ATC skupiny J01C (SÚKL, 2010).

Tab. č. 2: Vývoj v dodávkách antibiotik - TOP10 léčivých přípravků dle cen původce v ATC\_3 J01 za rok 2010 (Státní ústav pro kontrolu léčiv)

Rok	ATC_7	Kód	Název	Doplňek	Počet balení	Počet DDD	Ceny původce
2010	J01DH02	0083417	MERONEM 1 G	INJ+INF PLV SOL 10X1GM	16 710	83 550	123 118 646
2010	J01CR02	0072972	AMOKSIKLAV 1,2 G	INJ PLV SOL 5X1.2GM	302 193	604 386	114 752 856
2010	J01CR02	0012494	AUGMENTIN 1 G	POR TBL FLM 14X1GM	388 327	5 436 578	78 011 922
2010	J01CR02	0005951	AMOKSIKLAV 1 G	POR TBL FLM 14X1GM	337 364	4 723 096	62 160 920
2010	J01CR05	0017810	TAZOCIN 4,5 G	INJ PLV SOL 12X4.5GM	10 160	39 218	46 463 979
2010	J01DC02	0018547	XORIMAX 500 MG POTAHOVANÉ TABLETY	POR TBL FLM 10X500MG	169 777	1 697 770	40 394 970
2010	J01FA09	0053853	KLACID 500	POR TBL FLM 14X500MG	134 197	1 878 758	36 480 977
2010	J01DC02	0047727	ZINNAT 500 MG	POR TBL FLM 10X500MG	130 593	1 305 930	34 975 792
2010	J01CR01	0016600	UNASYN	INJ PLV SOL 1X1.5GM	373 378	280 034	31 438 529
2010	J01FA10	0014870	SUMAMED 500 MG	POR TBL FLM 3X500MG	165 850	829 250	30 491 231



Obrázek č. 4: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - TOP10 léčivých přípravků dle cen původce v ATC\_3 J01 za rok 2010 (SÚKL)

## Používání makrolidů (ATC skupina J01F)

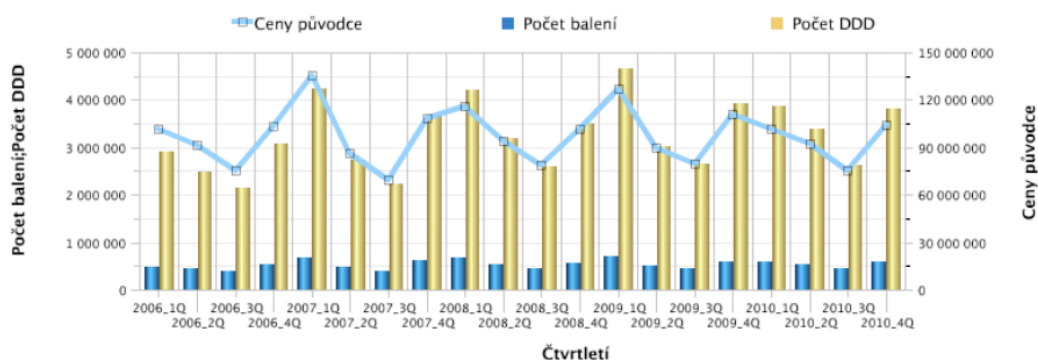
Od poloviny minulého století jsou makrolidy velmi oblíbenou skupinou antibiotik v ambulantní péči. Hlavním důvodem je relativně nízký výskyt nežádoucích účinků a obzvláště jejich široké spektrum, které obsahuje většinu typických a atypických původců komunitních respiračních infekcí. Generický název makrolidů je vyvozen z chemické struktury tvořené makrocyclickým laktonovým kruhem, na který se připojují jeden nebo více cukrů.

V posledních 15 letech byl v celém světě registrovaný náhlý vzestup spotřeby novějších makrolidů, které ve srovnání s erythromycinem mají výhodnější farmakokinetiku a menší výskyt nežádoucích účinků. V některých lokalitách dokonce nové makrolidy vytlačily penicilin z pozice „zlatého standardu“, léku první volby pro léčbu streptokokových a pneumokokových infekcí.

Působení makrolidů na mikroflóru člověka i životní prostředí se sčítá. Pro zachování jejich účinnosti je nezbytné striktní dodržování specifických indikací. Neuvážená spotřeba makrolidů s sebou v mnoha zemích přinesla vzestup rezistence běžných patogenů na makrolidy (SÚKL, 2010). V grafu a tabulce je zobrazen vývoj distribuce ATC skupiny J01F v počtech distribuovaných balení a DDD v letech 2006 – 2010.

Tab. č. 3: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01F v období 2006\_1Q - 2010\_4Q  
(SÚKL)

Čtvrtletí	Počet balení	Počet DDD	Ceny původce
2006_1Q	484 003	2 916 811	101 772 400
2006_2Q	442 440	2 488 793	91 257 110
2006_3Q	389 981	2 133 848	75 621 732
2006_4Q	524 014	3 090 871	103 192 205
2007_1Q	680 112	4 224 292	135 550 112
2007_2Q	481 793	2 753 292	86 384 491
2007_3Q	398 271	2 235 049	69 509 127
2007_4Q	613 638	3 672 961	108 463 597
2008_1Q	665 999	4 210 042	116 236 073
2008_2Q	544 593	3 182 358	94 255 400
2008_3Q	455 949	2 605 943	78 999 202
2008_4Q	571 560	3 511 889	101 985 818
2009_1Q	709 771	4 647 490	126 737 565
2009_2Q	508 248	3 024 434	89 956 387
2009_3Q	448 213	2 663 846	79 478 042
2009_4Q	604 547	3 912 581	111 095 863
2010_1Q	589 561	3 876 016	101 991 866
2010_2Q	542 838	3 389 744	92 478 725
2010_3Q	449 774	2 638 072	75 187 232
2010_4Q	587 721	3 814 440	103 856 146
<b>Celkový součet</b>	<b>10 693 026</b>	<b>64 992 773</b>	<b>1 944 009 094</b>



Obrázek č. 5: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01F v období 2006\_1Q - 2010\_4Q  
(SÚKL)

## Používání chinolinů (ATC skupina J01M)

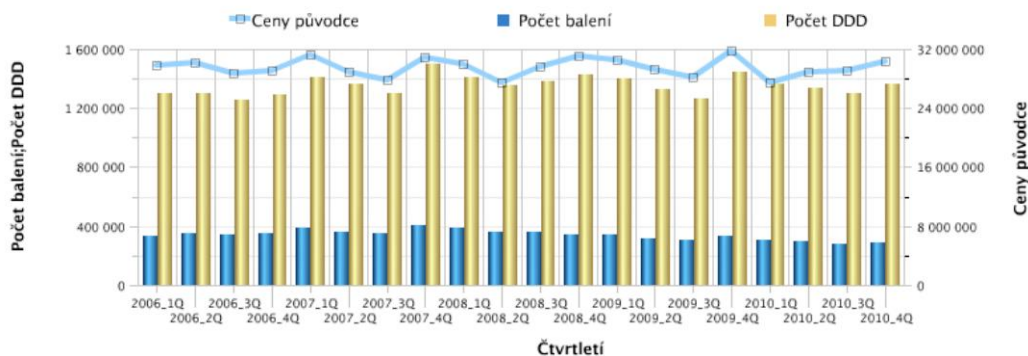
Od 60. let minulého století se používají chinolonová chemoterapeutika při léčbě močových infekcí. Během posledních 25 let jsou do klinického používání zaváděny jejich deriváty se systémovým účinkem, nazývané souhrnně fluorochinolony. Současné fluorochinolony lze popsat jako baktericidní přípravky

se širokým antimikrobním spektrem, velkou biologickou dostupností perorálních forem, dlouhým biologickým poločasem a dobrou snášenlivostí. Pro všechny chinolony platí kontraindikace použití do 18 let věku, a také v období těhotenství a kojení.

Pro příznivé farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti a celkově malé množství nežádoucích účinků u dospělých patří fluorochinolony k oblíbeným přípravkům, aplikovaných při léčbě infekcí nejrůznějšího druhu. Po nárůstu spotřeby fluorochinolonů v nemocničním prostředí i v komunitě následoval rychlý vzestup a šíření rezistence mikrobů. Chinolony patří k nejrizikovějším skupinám antimikrobních léčiv, neboť rezistence na ně vzniká velmi rychle. U některých původců infekcí vzniká rezistence už v průběhu léčby, a je ve většině případů zkřížená mezi všemi zástupci. To je důvod, proč fluorochinolony ztrácejí své postavení účinného léku pro úvodní léčbu většiny infekcí. K fluorochinolonům jsou u nás rezistentní téměř všechny kmeny MRSA (meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*), (SÚKL, 2010). V grafu a tabulce je znázorněn vývoj distribuce ATC skupiny J01M v počtech distribuovaných balení a DDD od roku 1990 – 2010.

Tab. č. 4: Statistika vývoje v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01M  
v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (SÚKL)

Čtvrtletí	Počet balení	Počet DDD	Ceny původce
2006_1Q	338 723	1 297 972	29 883 196
2006_2Q	349 336	1 299 356	30 272 797
2006_3Q	345 112	1 257 153	28 752 124
2006_4Q	348 935	1 295 432	29 050 911
2007_1Q	386 215	1 414 600	31 337 692
2007_2Q	361 969	1 361 607	28 859 487
2007_3Q	351 463	1 306 098	27 805 484
2007_4Q	402 762	1 503 336	30 980 859
2008_1Q	388 077	1 414 241	30 056 067
2008_2Q	360 228	1 352 360	27 399 901
2008_3Q	357 534	1 383 990	29 737 536
2008_4Q	343 184	1 429 059	31 095 801
2009_1Q	346 072	1 402 746	30 474 808
2009_2Q	314 465	1 332 019	29 322 335
2009_3Q	304 806	1 268 480	28 241 454
2009_4Q	333 055	1 445 397	31 817 963
2010_1Q	302 982	1 361 187	27 554 991
2010_2Q	294 795	1 339 296	28 876 122
2010_3Q	276 187	1 299 012	29 093 046
2010_4Q	290 280	1 365 627	30 401 907
<b>Celkový součet</b>	<b>6 796 180</b>	<b>27 128 970</b>	<b>591 014 481</b>



Obrázek č. 6: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01M v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (SÚKL)

### 3.1.5. Rezistence mikroorganismů k antibiotikům

Rezistence je schopnost mikroorganismů odolat vlivu látek s antimikrobiálním účinkem. Bakterie mají tyto vlastnosti vrozené nebo je mohou získat v průběhu svého vývoje. Brzy po té, co se začali infekční nemoci léčit antibiotiky, se objevil problém s rezistencí. Tento celosvětový problém představuje obrovskou výzvu v humánní a veterinární medicíně, ve výzkumech a mnoha dalších odvětvích. Dříve byla rezistence spojována především se zdravotnickými zařízeními, ale v dnešní době je tento problém všeobecný.

Mikrobiální rezistence se projevuje transformací v propustnosti antibiotik do buňky, přeměnou cílových molekul, enzymatickým odbouráváním antibiotik a aktivním získáváním antimikrobiálních látek z cytosolu bakteriální buňky (Wright, 2003).

#### Primární rezistence (přirozená)

Tento typ rezistence se vyskytuje poměrně zřídka. Je dána typem mikroorganismu a jeho příznačnými vlastnostmi (Votava, 2005). Přirozenou rezistenci najdeme například u zástupců třídy *Mollicutes*, jenž jsou přirozeně rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům. Této schopnosti se jim dostává pomocí absence pevné buněčné stěny. Ta je pak vystřídána pružnou třívrstevnou membránou, kterou tvoří fosfolipidy, cholesterol a bílkoviny (Julák, 2006).



V případě gramnegativních bakterií je charakteristická nižší citlivost k penicilinu. To je způsobeno rozdílnou stavbou buněčné stěny. Buněčná stavba gramnegativních bakterií mají buněčnou stěnu, která je složena ze slabé vrstvy peptidoglykenu, která je chráněna vnější membránou z fosfolipidů a lipopolysacharidů. Proto bakterie hůře propouštějí antibiotika působící na peptidoglykan (základní složka buněčné stěny).

Další případ výskytu přirozené rezistence je u bakterií žijících v určitém prostředí, jako je půda a voda. Takový mikroorganismus, u kterého se předpokládá, že byl rezistentní na řadu antibiotik ještě před jejich použitím je například *Pseudomonas aeruginosa*.

Přirozené rezistence lze využít k přípravě selektivních půd. Na těch pak vyrosté požadovaný druh bez přítomnosti mikroorganismů, které jsou k danému antibiotiku citlivé (Votava, 2005).

## **Sekundární rezistence (získaná)**

Bakterie, které původně byly citlivé na určitá antibiotika, se stávají odolnými nebo mají k antibiotikům sníženou citlivost. Tento typ je mnohem závažnějším problémem, protože jej nelze v plném rozsahu předem předpokládat. K rezistenci dochází v důsledku mutací, které se formují v genomu bakterie a předávají se dále na potomstvo. Vzniká genetická informace kódující rezistenci, což má za dopad, že antibiotika na bakterii nepůsobí potřebným způsobem (Votava, 2005).

Dalším způsobem, jak bakterie mohou získat rezistenci, je přenos genů kódujících rezistenci za pomoci plastidů, transpozonů nebo pohybem genových kazet – tzv. extrachromozomálně (Julák, 2006).

### **1. Chromozomální získaná rezistence**

U chromozomální rezistence dochází k mutacím na chromozomech. Tyto informace se proto předávají z buněk mateřských na dceřině při obnovení buňky. Mutace vedou ke změně ve skladbě nově syntetizovaných bílkovin. Následkem je, že vznikají produkty, které mají zmenšenou schopnost vázat antibiotika.

Tento typ rezistence ve většině případů nesouvisí s předchozím působením antibiotik na mikroorganismus. Pokud ale budou na tento mikroorganismus daná antibiotika působit, vytvoří se takzvaný selekční tlak. Selekční tlak stupňuje četnost výskytu rezistence. Vzniká důsledkem nadměrného užívání antibiotik nebo jejich podávání při léčbě nemocí, u kterých není jejich užívání vhodné.

## **2. Mutagenese stimulovaná antibiotiky**

V případě, že je bakteriální buňka vystavována negativním vlivům, tak v ní mnohem častěji dochází ke vzniku mutací. Jistou formou těchto negativních vlivů jsou i antibiotika. Při podávání působí na buňky a vyvolávají tím vznik dalších mutací a to může vést ke vzniku rezistence. Antibiotika navyšující počet mutací jsou ta, která poškozují DNA bakteriální buňky. Podobný účinek lze najít také u antibiotik, která ovlivňují translaci (Heinemann, 1999).

## **3. Extrachromozomální získaná rezistence**

Extrachromozomální rezistence je přenášena pomocí rezistentních genů z mateřské do dceřiné buňky prostřednictvím, plastidů, transpozonů nebo genových kazet. Je pro ni typické explosivní šíření a výrazný vliv selekčního tlaku antibiotik (Cohen, 1973).

### **3.1.6. Rezistence k antibiotikům v ČR**

V České republice došlo ke zvratu v užívání antibiotik po pádu železné opony, kdy se nám otevřel okolní svět a v medicíně se objevila řada, pro nás dosud nedostupných antibiotik. Následkem bylo jejich nadužívání pro léčbu i profylaxi jak v humánní, tak veterinární medicíně. To nevyhnutelně vedlo k nárůstu bakteriální rezistence (SÚKL, 2011).

Antibiotická rezistence má nejen klinický význam (ve smyslu ohrožení pacienta nemocí do doby nalezení vhodného preparátu), ale má také význam ekonomický. Jedná se především o preparáty užívané delší dobu. Ty proto musejí být nahrazovány novějšími a také dražšími léky. Do ceny antibiotik je tedy nutné zakomponovat i cenu hledání nových preparátů, účinnější vůči rezistentním kmenům (Smola, Šimůnek, 2007).

Celková spotřeba antibiotik v České republice prudce vzrostla počátkem 90. let. Nejvýraznější zvýšení spotřeby se projevilo ve skupině nových makrolidů, ko-aminopenicilinů a fluorovaných chinolinů. Důsledkem nárůstu spotřeby antibiotik je zvýšená frekvence antibiotické rezistence.

### **3.2. Osud léčiv v životním prostředí**

Léčiva v životním prostředí prochází cyklem, který je jiný v humánním využití a jiný při podávání veterinárních léčiv. Existují různé zdroje, kterými léčiva vstupují do životního prostředí. Například jejich používáním v humánní, případně ve veterinární medicíně, z akvakultury a rostlinného zemědělství; dalšími zdroji mohou být jejich výroba a vzniklé odpady (Petrović et al., 2005). Antibiotika představují ve veterinární medicíně 70 % z celkové spotřeby farmaceutik (Thiele Bruhn, 2003).

Odtud pak pronikají do jednotlivých složek životního prostředí, kde dochází k jejich eliminaci. Léčiva mohou přetrvávat v životním prostředí a mohou mít nejrůznější účinky na organizmy, které v něm žijí (Kümmerer, 2009). Vstřebávání léčiv do částic v půdě nebo ve vodě hraje důležitou úlohu v jejich schopnosti vnikat do potravního řetězce (Bui and Choi, 2010; Vernouillet et al., 2010).

Nejčastější způsob kontaminace životního prostředí léčivy je vylučování z organismu v nezměněné formě (30 - 90% podaných dávek), podobně jako vylučování jejich metabolitů, jejichž složení je spojeno s biotransformačními modifikacemi (Escher et al., 2010). Nárůst populace ve světě navíc zvyšuje potřebu přírodních zdrojů, dokreslovaný stupňující se poptávkou po užitkové a pitné vodě. Z pohledu celosvětového měřítka 70% sladké vody slouží k zavlažování plodin, 20% je určeno na průmyslové účely a zvyšujících 10% pro využití v domácnostech (Zimmerman et al., 2008).

Mezi nejčastěji sledovaná léčiva, která pronikají do životního prostředí, patří hlavně antibiotika, hormony, anestetika, analgetika, cytostatika a imunosupresivní léky a chlorofenoly (Le-Minh; Khan, 2010). Ze skupiny antibiotik se sledují hlavně chinoliny, nitroimidazoly, beta-laktamová antibiotika, sulfonamidy a další (Kümmerer, 2001). V humánním lékařství se nejvíce používají beta-laktamová, makrolidová, sulfonamidová, chinolonová antibiotika a tetracykliny (Cars et al., 2001).

Výskyt antibiotik je v odpadních, povrchových, podzemních vodách a také v pitné vodě. Dále se nachází v kalu, půdě a sedimentech (např. tetracykliny, sulfonamidy a makrolidy). Koncentrace antibiotik v odpadní vodě se pohybuje v  $\mu\text{g.l}^{-1}$ , nižší koncentrace jsou pak v povrchové vodě, tj. v  $\text{ng.l}^{-1}$  (Radjenović et al., 2009). Koncentrace ve vodních sedimentech se pohybuje v jednotkách  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , přičemž některá léčiva byla kvantifikována dokonce v koncentracích v  $\text{mg.kg}^{-1}$ . V půdách se jejich koncentrace pohybuje v jednotkách  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  (Stoob et al., 2006).

### **3.3. Osud léčiv v organismu**

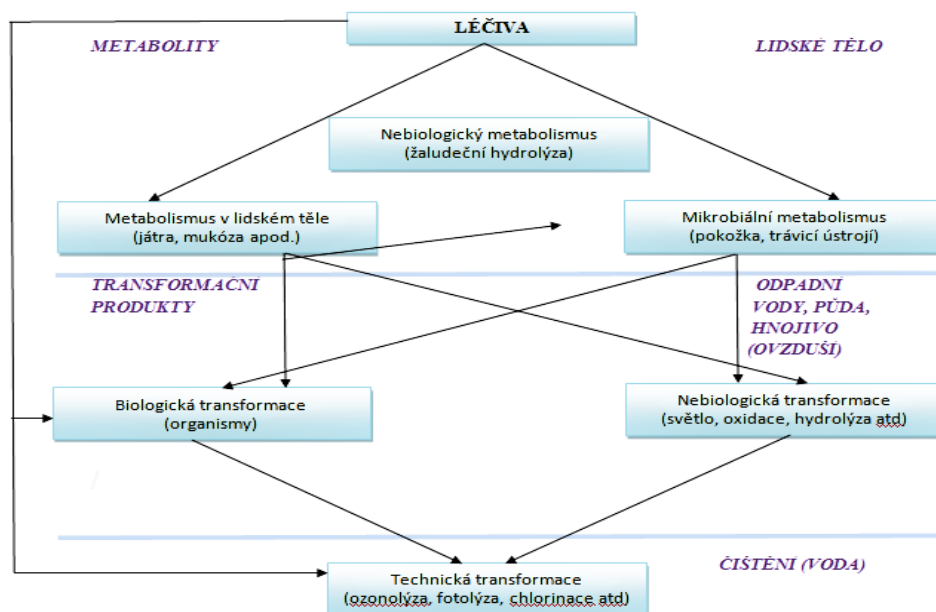
Doposud není zcela znám osud léčiv v životním prostředí. Proto je této otázce věnována v poslední době značná pozornost (Romero et al., 2011). První studie, které se zabývají účinkem léčiv na životní prostředí, byly zveřejněny již v roce 1977 Hignitem a Azarnoffem (Hignite et Azarnoff, 1977). Větší pozornost se této problematice začala věnovat až v roce 1990, v souvislosti s objevem sloučeniny, která měla strukturu podobnou jako herbicidy. K tomuto zjištění došlo při analýze zbytku pesticidů v podzemní a pitné vodě v Německu (Stan et al., 1994).

Nejpodstatnější úlohou léčiva v organismu je, dostat se z místa vstupu ke konkrétnímu místu, tzn. k místu, kde jsou umístěny struktury zprostředkovávající účinek dané látky. Aplikované látky se v organismu dělí do tělových oddílů (předně pak do plazmy, intracelulárních a extracelulárních prostor), které jsou od sebe izolovány bariérami, které jsou různě propustné pro různé látky (Lüllmann, 2004).

Léčiva prochází nejdříve řadou biologických membrán, než pronikne do systémové cirkulace. Absorbují se a dostanou se z místa aplikace do krevního řečiště. Potom, co je léčivo v organismu absorbováno, dochází k jeho šíření uvnitř organismu (Hampl, 2002; Hynie, 2001). Následně je léčivo transportováno krví, buď jako volné nebo vázané na plazmatické bílkoviny. Na proces distribuce navazuje proces biotransformace, během níž se léčiva stávají polárnější a tím lépe vylučitelné z organismu. Nakonec dochází k exkreci a při tom k bioeliminaci léčiv a jejich metabolitů. Při vylučování hrají nejvýznamnější roli ledviny, dále trávicí trakt, plíce, popřípadě slzy, sliny, pot či mateřské mléko (Tisoňová, Kriška, a kol; 2007).

### **3.4. Zdroje antibiotik v životním prostředí**

Spotřeba antibiotik je značná a neustále narůstá (Le-Minh et al., 2010). Hlavní cesta antibiotik od člověka do životního prostředí vede přes exkrementy prostřednictvím odpadních vod. Antibiotika jsou z organismu buď vyloučena v nezměněné formě, či jako metabolity. Odpadní vody z nemocnic nebo z průmyslové výroby a průsaky skládek odpadních vod mohou také obsahovat značné množství antibiotik (Holm et al., 1995). Antibiotika, jež nejsou snadno degradována v čistírnách odpadních vod, mohou následně zapříčinit znečištění jezer, řek, zátok, spodních vod a dokonce i pitné vody. Na lokalitách, kde se využívá splaškový kal (např. na zemědělsky obdělávaných polích jako hnojiva) může dojít ke kontaminaci půdy, odkud mohou být tyto látky absorbovány do povrchových vod nebo také prosáknout do spodních vod, viz schéma (Kümmerer, 2008).



Obrázek č. 7: Tok léčiv a jejich metabolitů v životním prostředí (Kümmerer, 2008)

Poslední monitorování životního prostředí ukazují na přítomnost široké škály perzistentních léčiv v půdě a vodě. Studie ukazují, že komunální čistírny odpadních vod (ČOV) jsou důležité bodové zdroje antibiotik a bakterií odolných vůči antibiotikům v prostředí.

Osud antibiotik a dalších léčiv v čistírnách odpadních vod je značně ovlivněn návrhy a provozem systémů čištění. Znalosti o osudu antibiotik a rezistentních bakterií v ČOV jsou důležité při odhadu jejich možném dopadu na ekologii a lidské zdraví. Kromě toho, jsou popsány záznamy posuzující zdravotní rizika pro antibiotika a rezistentních bakterií. I když jsou známy údaje o různých farmaceutických sloučeninách, je třeba se zaměřit na antibiotika v životním prostředí, z důvodu zvýšeného vzniku rezistence u patogenních bakterií. Moderní analytické metody usnadňují identifikaci nových transformačních produktů léčiv v environmentálních maticích, ale také zároveň ukazují, že vymizení mateřských léčiv v ČOV nemusí nutně znamenat jejich úplné odstranění. Pokroky v analytické instrumentaci odráží naši zvýšenou schopnost detekovat a kvantifikovat organické kontaminanty ve stopovém množství, a to i ve velmi složitých maticích, jako jsou odpadní vody, hnojiv a půdy.

Mnoho vědců poukazuje na výskyt zbytků léčiv a produktů osobní péče, které jsou označovány jako "nečistoty", objevující se v různých složkách životního prostředí. Je proto nutné položit si otázky týkající se přetrvávání a dlouhodobých nepříznivých účinků léčiv na životní prostředí, protože je prokázáno, že velmi nízké koncentrace léku v životním prostředí může mít nežádoucí ekologické a potenciálně účinky na lidské zdraví.

Významným zdrojem farmaceutických kontaminantů jsou pozemní aplikace statkových hnojiv plodin. Dalším zdrojem antibiotik v životním prostředí jsou zvířata, která dostávají léky v krmných dávkách, a to buď jako růstové stimulanty nebo jako terapeutická činidla, takto vzniká hnůj, který antibiotika obsahuje. Proto je také třeba, věnovat se chování léčiv v půdě a možných účinků antibiotik na rostliny.

Léčiva jsou také uváděna do životního prostředí prostřednictvím čistírny odpadních vod (ČOV), které jsou v současné době navrženy a provozovány tak, aby se jejich pomocí odstranily nízké koncentrace organických kontaminantů. Vzhledem k tomu je rostoucí množství čistěných odpadních vod recyklováno pro průmysl a domácí použití. To je důležité pro zlepšení léčebných technologií jak pro odpadní vody, tak pro zdroje pitné vody. Proto se zkoumají různé léčebné postupy, které mohou být použity ke snížení koncentrace léčiv u zdroje (Aga, 2007).

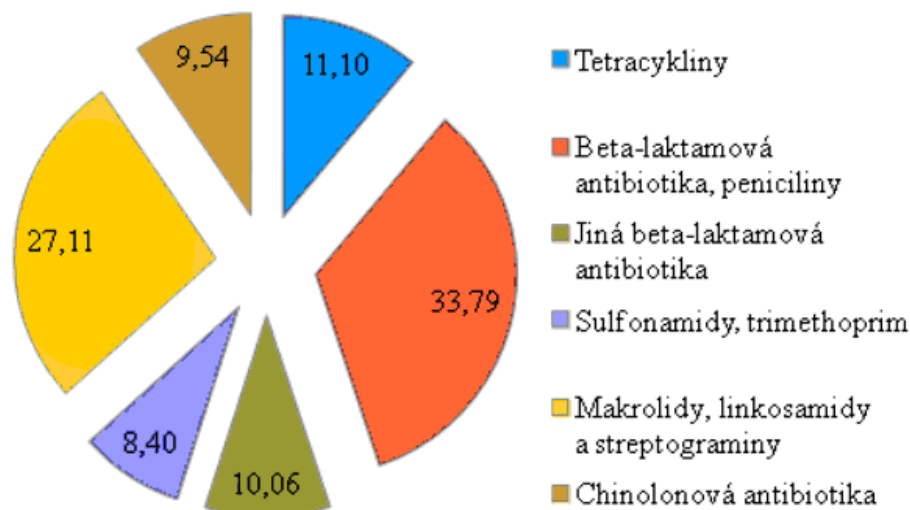
Jeden z největších zdrojů kontaminace v městských pásmech jsou nemocnice (Ortner et McCullagh, 2010). Lidskými aktivitami léčiva a jejich metabolity vnikají do odpadních kalů čističek. Tyto jsou pak mnohdy používány v zemědělství jako hnojiva (Calderon-Preciado et al., 2011). Dalším podstatným vstupem léčiv do životního prostředí je využití vod z čistíren odpadních vod k zavlažování (Hashim et al., 2010, Oulton et al., 2010). Na znečištění půdy a vody se podílejí také veterinární léčiva, která jsou vylučována zvířaty a užívána jako preventivní léčba vodních a suchozemských hospodářských zvířat. Šíření tohoto znečištění se zvyšuje silnými dešti. Ty přispívají ke kontaminaci podzemní a povrchové vody (Kümmerer, 2010).

Léčiva v humánní medicíně jsou používána jak v nemocnicích, tak i v domácnostech. Je známo, že množství antibiotik, která se každoročně spotřebují, je značné. Po podání léku je léčivo absorbováno organismem a prochází metabolickými reakcemi (např. hydroxylace, hydrolýza), při kterých dochází ke vzniku metabolitů léčiva. Značná část antibiotik je však z organismu vyloučena v jeho původní formě, tzn. ve formě biologicky aktivní a prostřednictvím fekálií proniká na čistírnu odpadních vod. Při procesu čištění odpadní vody nejsou léčiva zcela odstraněna a spolu s vyčištěnou vodou vstupují do povrchové vody a do sedimentů. ČOV se tak stává hlavním bodovým zdrojem vstupu antibiotik do životního prostředí (Göbel et al., 2007; Hernando et al., 2005).

Za další důležitý zdroj je považováno používání antibiotik k léčení a k prevenci nemocí ve veterinární medicíně. Jedná se především o aplikaci kontaminovaného hnoje na pole. Antibiotika a jejich metabolity se následně mohou vyskytovat v půdě, v sedimentech, v povrchové, podzemní nebo dokonce i v pitné vodě (Stoob et al., 2006).

Humánní i veterinární antibiotika jsou přítomna i v sedimentech, identifikována byla tato antibiotika: tetracykliny, sulfonamidy a makrolidy (Kim, 2007). Koncentrace ve vodních sedimentech se pohybuje v jednotkách  $\text{ng.kg}^{-1}$  (Zuccato et al., 2000). Mezi další složky životního prostředí, ve kterých se zjišťují antibiotika, patří kal z čistíren odpadních vod a půdy. V kalu byla například detekována sulfonamidová (Göbel, 2005) a fluoro-chinolonová antibiotika (Golet, 2002). Jak již bylo řečeno, koncentrace antibiotik v kalu se pohybuje v jednotkách  $\mu\text{g.kg}^{-1}$ , (Jorgensen, 2000) přičemž některá léčiva byla kvantifikována dokonce v koncentracích v  $\text{mg.kg}^{-1}$  (Nieto, 2007). V půdách se jejich koncentrace pohybuje v jednotkách  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  (Stoob, 2006). Na grafu je znázorněna spotřeba antibiotik v procentech.





Obrázek č. 8: Graf: Spotřeba antibiotik v počtu balení vyjádřená jako procento z celkové spotřeby v ČR za rok 2008 (Hofmanová, 2010)

Léčiva mohou být také využita jako anti-mikrobně aktivní látky pro zlepšení příjmu živin absorbovaných trávicím traktem (růstové promotory). V Evropské unii a několika dalších státech, jako je např. Švýcarsko a Švédsko, bylo toto použití zakázáno (Kümmerer, 2001; Kümmerer, 2009).

Neméně významným zdrojem, ze kterého mohou antibiotika pronikat do životního prostředí, je akvakultura. Akvakulturou se označuje hospodaření s vodními organismy, včetně ryb, měkkýšů, korýšů a vodních rostlin. Antibiotika oprávněná k používání v akvakultuře jsou oxytetracyklin, florfenicol, premix, sarafloxacin, erythromycin, nebo sulfonamidy s trimethoprimem (Serrano, 2005).

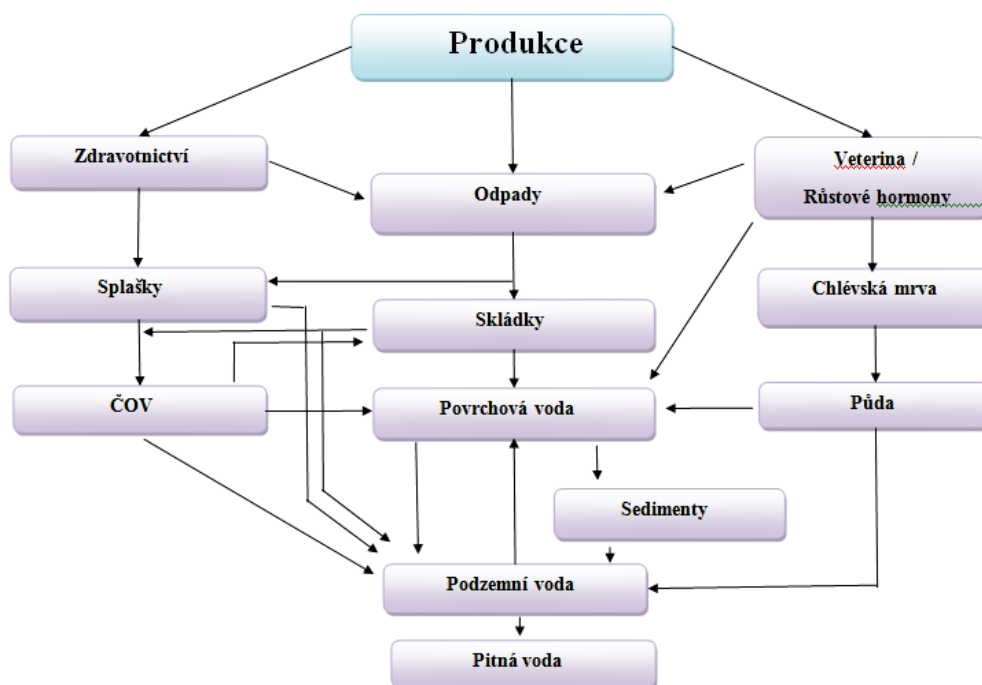
Antibiotika se rovněž používají k ošetření ovoce, zeleniny a okrasných rostlin proti bakteriálním onemocněním. Dnes se nejvíce používá streptomycin s oxytetracyklinem. Jedná se však pouze o malý rozsah (Kümmerer, 2009).

Antibiotika mají široké využití, a proto se nalézají ve všech složkách životního prostředí. Byla identifikována jak v sedimentech, tak i v odpadních, pitných, povrchových i podzemních vodách (Hirsch et al., 1999).

Četnost farmaceutických látek a jejich bioaktivních metabolitů, které vstupují do životního prostředí, je relativně nízké v porovnání s jinými typy organických polutantů. Jejich trvalý vstup do prostředí může být příčinou vysokých,

dlouhodobých koncentrací a stupňuje špatně sledovatelné nebezpečné účinky na vodní a suchozemské organismy. Tyto účinky se mohou hromadit zvolna, takže změny nejsou odhalené do té doby, než se stanou nevratnými (Diaz Cruz et al., 2003).

Nepoužívaná terapeutická léčiva někdy končí v odpadu. Pokud léčiva nejsou znehodnocena nebo odstraněna během čistícího procesu odpadních vod, v půdě nebo v jiných složkách životního prostředí, dostanou se do povrchových, podzemních, potenciálně do pitných vod. Antibiotické látky, které neprošly látkovou výměnou, přechází často do vodního prostředí s odpadními vodami. Antibiotika využívaná ve veterinárním odvětví či jako růstové promotory jsou zvířaty vylučována a skončí v chlévské mrvě (Kümmerer, 2003). Na schématu jsou zobrazeny různé zdroje původu a šíření farmak v životním prostředí podle Kümmerer (2003).



Obrázek č. 9: Zdroje a šíření farmak v životním prostředí (Kümmerer, 2003)

### **3.5. Politika v oblasti antibiotik**

Antibiotickou politiku lze definovat jako souhrn opatření, jejichž cílem je kvalita užívání antibiotik ve smyslu účinnosti, bezpečnosti a nákladovosti efektivní léčby a ochrany (profylaxe) před infekcí, s omezením rizika zvýšení antibiotické rezistence. Významným rizikovým faktorem pro vznik a šíření antibiotické rezistence je nadužívání antibiotik a jejich nesprávné zacházení s nimi. Správné zacházení s antibiotiky vyžaduje důsledná omezení jejich používání na léčbu virových infekcí, omezení jejich profylaktického používání na nezbytné případy a především zvětšování prostoru cílené léčby oproti léčbě empirické. Smyslem veškerých aktivit v oblasti antibiotické politiky je zachovat dlouhodobou účinnost klinicky důležitých antimikrobiálních léčiv a systematicky omezit rizika spojená s jejich používáním (WHO, 2001.2).

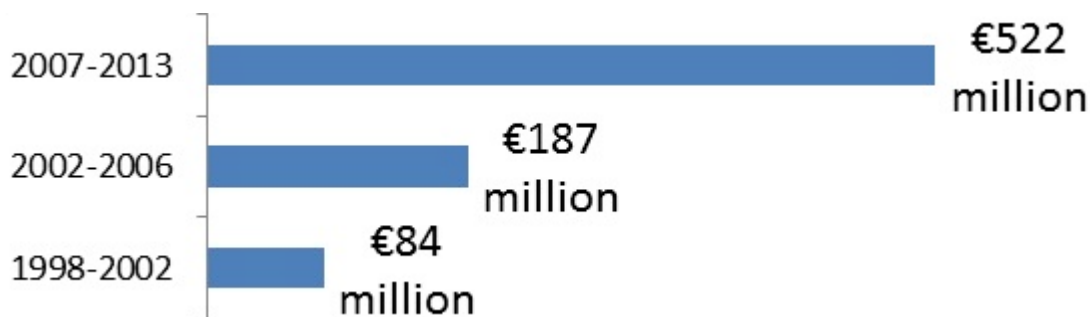
#### **3.5.1. Antibiotická politika v rámci EU**

Podle průzkumu, který zveřejnila Evropská komise, vyplývá, že v Evropě došlo ke zřetelnému nárůstu multirezistentních gramnegativních bakterií známých jako „antibiotika poslední záchrany“. Komise proto zintenzivňuje svá opatření proti antimikrobiální rezistenci. Jednak financuje 15 nových výzkumných projektů (MEMO/13/996), pak také vydává harmonizovaná pravidla pro sběr údajů o antimikrobiální rezistenci u zvířat a v souvislosti s potravinami (MEMO/13/994), (SZÚ, 2013).

V současnosti se Evropský parlament zabývá pozměňovacím návrhem evropské směrnice o vodě, a to včetně rozšíření soupisu škodlivých látek. Součástí seznamu by měl být také uveden limit, od kterého bude látka v životním prostředí již pokládána za škodlivou. Evropské země by se těmto limitům měly přizpůsobit nejpozději do roku 2027. Rámcová směrnice vodní politiky (2000/60/ES) Evropské unie, ze dne 23. 9. 2000, reprezentuje prozatím nejvýznamnější a nejucelenější právní úpravu pro oblast vody (MZE, 2009).

Odhaduje se, že antimikrobiální rezistence (AMR) působí každý rok asi 25 000 úmrtí a více než 1,5 miliardy € zdravotnických výdajů a ztráty produktivity v samotné Evropě. Proto EU zahájila nové výzkumné projekty zaměřené na boj s odolností vůči antimikrobiálním látkám. EU investovala během posledních 16 ti let

výzkumu a inovaci v boji proti AMR asi 800 milionů €, z čehož více, než 90 miliony € podporuje zmíněné nové výzkumné projekty (Evropská komise, 2013). Rostoucí povědomí o hrozbě AMR se odráží v šestinásobném zvýšení investic do výzkumných v boji proti AMR od r. 1998 do r. 2013. Na grafu lze vidět investice vložené v rámci boje proti AMR od r. 1998 - 2013 (Evropská komise, 2013).



Obr. č. 10: Graf: Investice do výzkumných programů v boji proti AMR od r. 1998 do r. 2013 (Evropská komise, 2013)

### 3.5.2. Antibiotická politika v rámci ČR

V roce 2001 vydala Rada EU doporučení pro uvážlivé používání antibiotik v humánní medicíně. Doporučení popisuje základní principy a mechanismy účinné kontroly antibiotické rezistence a její prevence. Tyto principy mají být uskutečňovány členskými zeměmi EU. Předpokládá se implementace tzv. mezisektorového koordinačního mechanismu, správná formulace strategie a výkonných plánů komplexního programu, který je zaměřený na prevenci a kontrolu antibiotické rezistence v členských zemích EU1.

Situace výskytu rezistence v České republice odráží trendy ostatních evropských zemí. Spotřeba vysoce účinných základních antibiotik klesá a naopak roste spotřeba antibiotik širokospektrých. Široké spektrum antibiotik selektuje rezistentní bakterie, přičemž dochází ke ztrátě účinnosti antibiotik v důsledku rezistence a mnohonásobnému navýšení léčebných nákladů.

Na základě usnesení vlády ČR č. 595/2009 ustavilo Ministerstvo zdravotnictví Národní antibiotický program (NAP). Centrální koordinační skupina NAP (CKS NAP), působící jako hlavní organizační složka NAP, vytvořila ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví ČR Akční plán Národního antibiotického programu pro období 2011–2013, ve kterém identifikovala jedenáct prioritních oblastí. ČR v rámci implementace AP NAP použije jednu z nejlépe organizovaných sítí pracovišť (tzv. antibiotických středisek). Tato centra monitorují již od počátku 70. let antibiotickou rezistenci a sdílejí pravidelně data k centrálnímu zpracování v Národní referenční laboratoři pro antibiotika.

Zvětšující se výskyt rezistentních bakterií je závažným zdravotním problémem, neboť zhoršuje možnosti léčby, omezuje kvalitu života a má závažné hospodářské následky v podobě poklesu produktivity a nárůstu nákladů na zdravotní péči (Šimůnková, 2013).

## 4. Diskuse

Ačkoliv se antibiotika dají bez nadsázky přirovnat k „zázraku“ v medicíně a život bez nich si už nedovedeme představit, jejich časté nadužívání v humánní i veterinární medicíně způsobuje v současné době velký problém především šířící se rezistencí, čímž je ohrožena účinnost antibiotik. Následkem toho se zvyšuje morbidita, mortalita a v neposlední řadě i nákladovost na zdravotní péči. Tím je ohroženo jak zdraví pacientů, tak udržitelnost zdravotního systému po finanční stránce (SZU, 2014).

V současné době představují antibiotika jednu z nejvýznamnějších skupin farmaceutik pronikajících do životního prostředí. Je známo, že užívání antibiotik se oproti počátkům rozšířilo. Důvěra v antibiotika jako ve „všemocný“ lék vede zákonitě k jeho zneužívání. Počátek lze vysledovat již v historii, kdy přehnaná důvěra v tento lék vedla k jejímu nadužívání. Člověk nechce být omezován chorobou a v touze po úlevě a snaze, vrátit se co nejrychleji do běžného života, který mu byl nemocí odepřen, stále častěji sahá po léčbě antibiotiky i v případech, kdy pro ni není relevantní důvod (Levy, 2007). Užití antibiotik se pro něj stává nejjednodušším řešením, aniž by domyslel důsledky svého počínání. Problémem však není jen nadužívání, ale i nesprávné užívání, kdy pacienti nedodržují správné dávkování a dobu užívání. To nepříznivě ovlivňuje účinky léčby, účinnost antibiotik se snižuje a při opakované léčbě je výsledkem vznik rezistence na antibiotika.

Výskyt antibiotik se nevztahuje pouze na medicínu humánní, ale ve velké míře se používá i v medicíně veterinární. V tomto odvětví hraje důležitou roli při léčbě a prevenci bakteriálních a parazitických onemocnění vyskytujících se ve velkochovech zvířat. Neméně důležité je i využití v produkčním hospodářství, kde antibiotika zvyšují produkční objem chovných zvířat (Gustafson and Bowen, 1997).

Nelze pak tedy zabránit tomu, aby antibiotika vstupovala do životního prostředí v hojné míře ve své původní formě, či jako metabolity. Jejich výskyt se sleduje především ve vodách a půdách, kde je předpoklad větší kontaminace (zemědělské a průmyslové oblasti). V místě aplikace antibiotik je jejich výskyt pochopitelně větší a lze tedy očekávat jejich zvýšené hladiny v prostředí, ale představují výrazné riziko i pro různorodé necílové organismy.

V České republice jsou antibiotika aplikována na rybích farmách jako léčivé látky i jako potravní doplňky. Od roku 2002 česká legislativa povoluje použití přípravků obsahujících pouze dvě antibiotika, a to flumequin a oxytetracyklin. Ostatní přípravky obsahující odlišné druhy antibiotik a jejich použití na rybích farmách jsou již u nás zakázané.

Antibiotika časem nabyly magické síly a stala se garantem toho, že člověk má účinnou zbraň proti dříve neporazitelnému nepříteli - bakteriální infekci. Nyní je třeba vážně se zamyslet nad tím, kde a v jaké míře antibiotika aplikovat. Je nutné informovat veřejnost o nových vědecky doložených poznatcích a hlavně o všech úskalích, která s sebou časté užívání a zejména zneužívání antibiotik přináší.

Otázkou tedy stále zůstává, v jaké koncentraci se antibiotika a jiná léčiva v prostředí nacházejí a jaký mohou mít vliv na ekosystém. Pravdou je, že zabránit vstupu antibiotik do životního prostředí nelze. Faktem ale je, že při patřičné osvětě formou různých odborných článků a médií, která v dnešní době skýtají velké možnosti, jak informovat širokou veřejnost o stávající situaci, ale také o hrozbě možných rizik, bychom mohli vliv na životní prostředí alespoň částečně omezit. Je tedy na každém z nás, jak se k dané problematice postaví.

Myslím si, že by se antibiotika měla rozhodně regulovat. Musíme brát v úvahu všechna možná rizika spojená s jejich užíváním, ať už jsou to rizika konkrétně pro člověka, či komplexně pro životní prostředí. Jedná se o problematiku, která si jednoznačně zaslouží více pozornosti, protože antibiotika nám nepochybně poskytují velkou službu a jejich využití je ohromné, ale to by mělo vést i k zamyšlení, zda „z dobrého sluhy nebude zlý pán“.

## 5. Závěr

Antibiotika jsou jedním z nejvýznamnějších medicínských objevů, která po dobu své existence zachránila spoustu lidských životů. Hlavním úkolem těchto nejpoužívanějších léků je pomáhat organismu zvládat nejrůznější infekce. Postupem času však antibiotika začala pozbývat své účinnosti. Dnes, padesát let po prvním použití penicilinu, jsme nuceni konstatovat, že antibiotika se stávají v boji proti řadě infekcí neúčinná, neboť si na ně bakterie vytvořily rezistenci. Znovu tak začínají být hrozbou i obyčejné infekce a nadměrné užívání antibiotik se stává zásadním problémem dnešní společnosti.

V souvislosti s rozmachem farmakoterapeutických možností se antibiotika stávají stále důležitějšími kontaminanty životního prostředí. Významným zdrojem znečištění jsou bezesporu nemocnice. Do lidského organismu se ale antibiotika dostávají nejen v podobě léků. Důležitým původcem kontaminace jsou antropogenní činnosti, jimiž se léčiva a jejich metabolity dostanou do odpadních kalů v čistírnách odpadních vod, kde některá léčiva nepodlehnu degradaci. Velice často jsou pak kaly používány v zemědělství jako hnojiva. Dalším zásadním vstupem do životního prostředí je i používání odpadních vod z čistíren k zavodňování. V neposlední řadě je nutné zmínit jako původce znečištění zvířata, kterými jsou léčiva vylučována.

Ačkoliv je většina léčiv určena pro lidský organismus, je pravděpodobné, že budou ovlivněny i necílové organismy, které mají obdobné biochemické dráhy. Trvalá aplikace léčiv může vést k netušeným dopadům ve formě akutních nebo chronických toxických účinků na živé organismy. Množství antibiotik, které se nachází ve splaškových a odpadních vodách je enormní, a proto se stávají velkým problémem v životním prostředí. To vyvolává obavy, že by se mohlo stát pro lidstvo hrozbou.

Ačkoliv se vědecké týmy snaží objevit plnohodnotnou alternativu, náhrada za antibiotika zatím neexistuje. Je tedy prozatím prvořadé zamezit nadužívání antibiotik. Jednou z možností, jak omezit zvyšování bakteriální rezistence a s tím související problémy v terapii onemocnění, vyvolaných multirezistentními kmeny, je dodržování zásad antibiotické politiky, jejíž důležitou součástí je racionální antibiotická léčba. Zásadní otázkou je tedy indikace antibiotické léčby. Je nezbytné zdůraznit, že aplikace antibiotik je rizikovým faktorem z pohledu selekce



bakteriálních kmenů s vyšší mírou přirozené rezistence a rovněž bakterií se sekundární, získanou rezistencí. Je nežádoucí, aby se užívání antibiotik bralo jako naprostá samozřejmost. Antibiotická léčba by měla být omezena pouze na klinicky prokázané, případně velmi pravděpodobné bakteriální infekce.

Pozornost by měla být zaměřena na ty oblasti vědy a její financování, které řeší tuto problematiku, a to jak ve směru omezení zdrojů, tak i vývojem technologií v oblasti čištění a úpravy vody. V neposlední řadě je nutné dbát na systematické vzdělávání jak odborné, tak i laické veřejnosti. Na antibiotika lze z dlouhodobého hlediska nahlížet jako na nepostradatelný lék dnešní medicíny a v léčbě infekcí jsou nezastupitelná. Na jejich užívání je ale nutné vidět nejenom pozitivní stránku, nýbrž i negativa jejich používání.

Pevně věřím, že se mi podařilo alespoň částečně nastínit problematiku spojenou s užíváním antibiotik a s možnostmi, jejich vstupu do životního prostředí a tím i dopadu na člověka a ekosystém. Osud antibiotik v životním prostředí není doposud zcela znám a proto se tomuto problému v posledních letech věnuje značná pozornost. Odpověď na to, jak tomu ve skutečnosti opravdu je ale může dát jen další výzkum a patřičná osvěta.

## 6. Přehled literatury a použitých zdrojů

- AGA D. S., 2007: Fate of Pharmaceuticals in the Environment and in Water Treatment Systems. Boca Raton, 408 pp.
- BANKOFF G., 1947: Zázračný penicillin, s. 66 - 67.
- BEDNÁŘ M. a kol., 1996: Lékařská mikrobiologie. 1. vyd. Praha: Marvil, 558 s.
- BENDZ D., PAXEUS N. A., GINN T. R., LOGE F. J., 2005: Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. J. Hazard. Mater. 122 (3), 195–204.
- BENGTSSON B. E., GUNNARSSON B., WALL T., WENNMALM L., 2005: Läkemedel och miljö. Apoteket AB.
- BOXALL A. B. A., FOGG L. A., et al., 2004. "Veterinary Medicines in the Environment." Rev. Environ. Contam. Toxicol. 180: 1-91.
- BRUN G. L., BERNIER M., LOSIER R., DOE K., JACKMAN P., LEE H. B., 2006: Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. Environ. Toxicol. Chem. 25 (8): 2163–2176.
- BUI T. X., CHOI H., 2010: Influence of ionic strength, anions, cations, and natural organic matter on the adsorption of pharmaceuticals to silica. Chemosphere, Volume 80, Issue 7: 681-686.
- CALDERON-PRECIADO D., JIMENEZ-CARTAGENA C., MATAMAROS V., BAYONA J. M., 2011: Screening of 47 organic microcontaminants in agricultural irrigation waters and their soil loading. Water Res 45: 221-231.
- CARS O., MÖLSTADT S., MELANDER A., 2001: Variation in antibiotic use in the European Union. The Lancet., vol. 357, pp. 1851 – 1853.

- COHEN S., SWEENEY H. M., 1973: Effect of the prophage and penicillinase plasmid of the recipient strain upon the transduction and the stability of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 116: 803–811.
- DANTAS G., SOMMER M. O., OLUWASEGUN R. D., CHURCH G. M., 2008: Bacteria subsisting on antibiotics. *Science* 320: 100–103.
- DAUGHTON C. G., TERNES T. A., 1999: Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ. Health Perspect.* 107: 907–942.
- DIAZ-CRUZ M. S., LOPEZ DE ALDA M. J. et al., 2003: "Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge." *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 22(6): 340-351.
- ENICK O. V., MOORE M. M., 2007: Assessing the assessments: pharmaceuticals in the environment. *Environ. Impact Assess. Rev.* 27 (8): 707–729.
- ESCHER B. I., BAUMGARTNER R., KOLLER M., TREYER K., LIENERT J., McARDELL C. S., 2010: Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. *Water Res* 45: 75-92.
- EVROPSKÁ KOMISE, 2013: EU launches new research projects to combat anti-microbial resistance, Press releases, Online: [http://europa.eu/rapid/press-release\\_MEMO-13-996\\_en.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-13-996_en.htm), Citace: 22. březen 2014.
- EVROPSKÁ KOMISE, 2013: Evropský den, správného používání antibiotik, EU zintenzivňuje opatření proti rezistentním bakteriím. Online: [http://ec.europa.eu/ceskarepublika/press/press\\_releases/13\\_1081\\_cs.htm#top](http://ec.europa.eu/ceskarepublika/press/press_releases/13_1081_cs.htm#top); Citace: 22. březen 2014.
- FENT K., WESTON A. A., CAMINADA D., 2006: Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76: 122–159.
- GLASSMEYER S. T., KOLPIN D., FURLONG E. T., FOCAZIO M. J., 2008: Environmental presence and persistence of pharmaceuticals. An overview.

- GÖBEL A., McARDELL Ch. S., JOSS A., SIEGRIST H., GIGER W., 2007: Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies. *Science of the Total Environment.*, vol. 372, pp. 361 – 371.
- GÖBBEL A., THOMSEN A., McARDELL CH. S., ALDER A. C., GIGER W., THEISS N., LÖFFLER D., TERNEM T. A., 2005.: Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge. *Journal of Chromatography*, vol. 1085, pp. 179 – 189.
- GOLET E. M., STREHLER A., ALDER A. C., GIGER W., 2002: Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction. *Analytical Chemistry*. vol. 74, pp. 5455 – 5462.
- GUSTAFSON R. H., BOWEN R. F., 1997: "Antibiotic use in animal agriculture. A Review." *Journal of Applied Mikrobiology* 83: 531-541.
- HAMPL F., PALEČEK J., 2002: *Farmakochemie*. 1. vyd. Praha: VŠCHT Praha, 413 s. ISBN 80-7080-495-5.
- HASHIM N. H., SHAFIE S., KHAN S. J., 2010: Enantiomeric fiction as an indicator of pharmaceutical biotransformation during wastewater treatment and in the environment – a review. *Environ Technol* 31: 1349-1370.
- HEINEMANN J. A., 1999: How antibiotics cause antibiotic resistance. *Drug Discovery Today*, roč. 4, č. 2, s. 72-79.
- HERNANDO M. D., MEZCUA M., FERNANDEZ-ALBA A. R., BARCELO D., 2006: Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta* 69: 334–342.
- HIGNITE C., AZARNOFF D. L., 1977: Drugs and drug metabolites as environmental contaminants - chlorophenoxyisobutyrate and salicylic-acid in sewage water effluent. *Life Sci* 20: 337-341.

- HIRSCH R., T. TERNES et al., 1999: "Occurrence of antibiotics in the aquatic environment." *The Science of the Total Environment* 225(1-2): 109-118.
- HOFMANOVÁ G., 2010: Trendy ve spotřebě antibiotik v ČR. Vysoká škola ekonomická v Praze, diplomová práce.
- HOLM J. V., RUGGE K., BJERG P. L., CHRISTENSEN T. H., 1995: *Environ. Sci. Technol.* 29, 1415.
- HOUDEK F., 2009: České léky léčily svět, Online: <http://ekonom.ihned.cz/c1-37564580-ceske-leky-lecily-svet>. Citace: 22. březen 2014
- HUFF E. A., 2010: Antibiotics largely pass through body unabsorbed and pollute environment, *NaturalNews*. Online: [http://www.naturalnews.com/030659\\_antibiotics\\_environment.html](http://www.naturalnews.com/030659_antibiotics_environment.html). Citace: 22. Březen 2014.
- HYNIE S., 2001: *Farmakologie v kostce*. 2. přepracované vyd. Praha: Triton, 520 s. ISBN 80-7254-181-1.
- JAPPEL D., 1997: Předmluva. In: *Éra antibiotik*. Brno: AMI STUDIO, 1997. ISBN,
- JJEMBA P. K., 2006: Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 63: 113–130.
- JORGENSEN S. E., HALLING-SORENSEN B., 2000: Drugs in the environment. *Chemosphere*, vol. 40, is. 7, pp. 691 – 699.
- JULÁK J., 2006: *Úvod do lékařské bakteriologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 406 s.
- KHAN S. J., ONGERTH J. E., 2004: *Chemosphere* 54, 355.
- KIM S. C., CARLSON K., 2007: Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. *Environmental Science Technology*, vol. 41, pp. 50 – 57.
- KÜMMERER K., 2009: Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part II. *Chemosphere*, vol. 75, pp. 435 – 441.

- KÜMMERER K., 2001: Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere*, vol. 45, pp. 957 – 969.
- KÜMMERER K., 2008: *Pharmaceuticals in the Environment. Sources, fate, effects and risks*. 3. Vyd. Springer, Berlin.
- KÜMMERER K., 2010: *Pharmaceuticals in the Environment Annual Review of Environment and Resources*, Vol 35 (Annual Review of Environment and Resources). Annual Reviews, Palo Alto, pp. 57-75.
- KÜMMERER K., 2003: "Significance of antibiotics in the environment." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 52: 5-7.
- LE-MINH N., KHAN S. J., DREWES J. E., STUETZ R. M., 2010: Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Water Research*, pp. 1 – 29.
- LEE W., LI ZHI-HONG, VAKULENKO S., Mobashery S., 2000: "A light-activated antibiotic." *J. Med. Chem.* 43:128-132.
- LEVY, S., 2007: *Antibiotický paradox*. Praha: ACADEMIA. ISBN 978-80-200-1485-6.
- LISMAN L., SMYTH S. A., SARAFIN K., KLEYWEGT S., TOITO J., PEART T., LEE B., SERVOS M., BELAND M., SETO P., 2006: Occurrence and reductions of pharmaceuticals and person care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.* 367: 544–558.
- LÜLLMANN H., MOHR K., WEHLING M., 2004: *Farmakologie a toxikologie*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 725 s. ISBN 80-247-0836-1.
- MZE, 2009: *Vodní rámcová směrnice 2000/60/ES*, Online: <http://eagri.cz/public/web/mze/zivotni-prostredi/ochrana-vody/vodni-ramcova-smernice/>.  
Citace: 5. Duben 2014.

- NIETO A., BORRULL F., MARCÉ R. M., POCURULL E., 2007: Selective extraction of sulfonamides, macrolides and other pharmaceuticals from sewage sludge by pressurized liquid extraction. *Journal of Chromatography A.*, vol. 1174, pp. 125 – 131.
- ORTNER P., McCULLAGH M., 2010: Hospice Nurses and Drug Disposal The Convergence Between Nursing Practice and the Environment. *J Hosp Palliat Nurs* 12: 15-26.
- OULTON R. L., KOHN T., CWIERTNY D. M., 2010: Pharmaceuticals and personal care products in effluent matrices: A survey of transformation and removal during wastewater treatment and implications for wastewater management. *J Environ Monit* 12: 15-26.
- PETROVIĆ M., HERNANDO M. D., DÍAZ-CRUZ M. S., BARCELÓ D., 2005: Liquid chromatography – tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. *Journal of Chromatography A.*, vol. 1067, pp. 1 – 14.
- PŘÍBORSKÝ J., 2004: *Peniciliny*. Praha: MAXDORF, ISBN 80-7345- 026-7.
- RADJENOVIĆ J., PETROVIĆ M., BARCELÓ D., 2009: Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research*, vol. 43, pp. 831 – 841.
- ROBERTS P. H., THOMAS K. V., 2006: The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci. Total Environ.* 356: 143–153.
- ROMERO V., DE LA CRUZ N., DANTAS R. F., GIMENEZ P. M. J., ESPLUGAS S., 2011: Photocatalytic treatment of metoprolol and propranolol. *Catal Today* 161: 115-120.

- SACHER F., LANGE F. T., BRAUCH H. J., BLANKENHORN I., 2001: Pharmaceuticals in groundwater – analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatogr. A* 938: 199-210.
- SARMAH A. K., MEYER M. T., BOXALL A. B., 2006: A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65: 725–759.
- SEILER J. P., 2002: Pharmacodynamic activity of drugs and ecotoxicology – can the two be connected? *Toxicol Lett* 131: 105-115.
- SERRANO P. H., 2005: Responsible use of antibiotics in aquaculture. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, p. 97. ISBN: 92-5-105436-3.
- SCHOTT H., 1999: *Kronika medicíny*. Praha: FORTUNA PRINT, ISBN 80-85873-16-8.
- SPÍŽEK J., 2004: *Mikrobiologie 21. Století*, Online: <[http://www.lfhk.cuni.cz/klinmikrob/odkazy/mikrobiologie\\_ve\\_21\\_stoleti\\_2.htm](http://www.lfhk.cuni.cz/klinmikrob/odkazy/mikrobiologie_ve_21_stoleti_2.htm)>., Citace: 22. březen 2014.
- STAN H. J., HEBERER T., LINKERHÄGNER M., 1994: Occurrence of clofibric acid in the aquatic system – Is their therapeutic use responsible for the loads found in surface, ground- and drinking water? *Vom Wasser* 83: 57–68.
- STOOB K., WINTER H. P., STETTLER S., HARTMANN N., MUELLER S. R., STAMM CH. H., 2006: Exhaustive extraction of sulfonamide antibiotics from aged agricultural soils using pressurized liquid extraction, *Journal of Chromatography A*. vol. 1128, pp. 1 – 9.
- SÚKL, 2010: Všeobecné informace. Online: <http://www.sukl.cz/vseobecne-informace-2>, Citace: 22. březen 2014.



- SÚKL, 2011: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Dopad nadužívání antibiotik na stav bakteriální rezistence a potřeba vývoje antibiotik nových, FI květen 2011. Online: <http://www.sukl.cz/sukl/kveten-2011>. Citace: 5. duben 2014.
- SZÚ, 2010: Akční plán Národního antibiotického programu pro období 2011-2013. Online: [http://www.szu.cz/uploads/AP\\_NAP\\_2011\\_2013.pdf](http://www.szu.cz/uploads/AP_NAP_2011_2013.pdf). Citace: 22. březen 2014
- ŠIMŮNEK, J., SMOLA, J., 2007. Antimikrobní léčiva ve veterinární medicíně. Prion, Hradec Králové, 251 s.
- ŠIMŮNKOVÁ M., 2013: Medical Tribune. Online: <http://tribune.cz/clanek/31595-evropsky-antibioticky-den>. Citace: 3. duben 2014.
- TABER C. W., VENES D, 2009: Taber's cyclopedic medical dictionary. Online: <<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Polymyxins>>. Citace: 22. březen. 2014.
- THIELE-BRUHN S., 2003. "Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review." J. Plant Nutr. Soil Sei. 166: 145-167.
- TISOŇOVÁ J., KRIŠKA M. a kol., 2007: Základy farmakologie: pre nelekárské študijné odbory. 1. vyd. Bratislava: Vydavateľstvo UK, 292 s. ISBN 978-80-223-2279-9.
- VERNOUILLET G., EULLAFFROY P., LAJEUNESSE A., BLAISE CH., GAGNÉ F., JUNEAU P., 2010: Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels. Chemosphere, Volume 80, Issue 9: 1062-1068.
- VOTAVA M., 2005: Lékařská mikrobiologie obecná. Neptun, Brno. 347s.
- WIKIPEDIE, 2014: Antibiotikum. Online: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Antibiotikum> Citace: 22. březen 2014
- WITTE W., 1998: Medical consequences of antibiotic use in agriculture. Science 279: 996–997.

WHO, 2011.2: Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.  
Online: [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal\\_Strat.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/en/EGlobal_Strat.pdf). Citace: 5. duben 2014.

WRIGHT G. D., 2003: Mechanisms of resistance to antibiotics. *Current Opinion in Chemical Biology*, roč. 7, č. 5, s. 563-569.

ZIMMERMAN J. B., MIHELICIC J. R., SMITH J., 2008: Global stressors on water quality and quantity. *Environmental Science and Technology* 42: 4247-4254.

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

## **7. Seznam tabulek a obrázků**

### **7.1. Seznam tabulek**

Tab. č. 1: Statistické údaje ve vývoji dodávek antibiotik – ATC\_4 J01C v období 2006\_1Q – 2010\_4Q (SÚKL, 2010)

Tab. č. 2: Vývoj v dodávkách antibiotik - TOP10 léčivých přípravků dle cen původce v ATC\_3 J01 za rok 2010 (SÚKL, 2010)

Tab. č. 3: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01F v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (SÚKL, 2010)

Tab. č. 4: Statistika vývoje v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01M v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (SÚKL, 2010)

### **7.2. Seznam obrázků**

Obrázek č. 1: Spotřeba antibiotik v humánní medicíně (SÚKL)

Obrázek č. 2: Spotřeba antibiotik ve veterinární medicíně (ÚSKVBL)

Obrázek č. 3: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01C v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (SÚKL)

Obrázek č. 4: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - TOP10 léčivých přípravků dle cen původce v ATC\_3 J01 za rok 2010 (SÚKL)

Obrázek č. 5: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01F v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (Státní ústav pro kontrolu léčiv)

Obrázek č. 6: Graf: Vývoj v dodávkách antibiotik - ATC\_4 J01M v období 2006\_1Q - 2010\_4Q (SÚKL)

Obrázek č. 7: Tok léčiv a jejich metabolitů v životním prostředí (Kümmerer, 2008)

Obrázek č. 8: Graf: Spotřeba antibiotik v počtu balení vyjádřená jako procento z celkové spotřeby v ČR za rok 2008 (Hofmanová, 2010)

Obrázek č. 9: Zdroje a šíření farmak v životním prostředí (Kümmerer, 2003)

Obrázek č. 10: Graf: Investice do výzkumných programů v boji proti AMR od r. 1998 do r. 2013 (Evropská komise, 2013)

### 7.3. Seznam použitých zkratk

<b>AMR</b>	Antimikrobiální rezistence
<b>AP</b>	Akční plán
<b>ATB</b>	Antibiotika
<b>ATC</b>	Anatomicko-terapeuticko chemické
<b>CKS</b>	Centrální koordinační skupina
<b>ČOV</b>	Čistírna odpadních vod
<b>ČR</b>	Česká republika
<b>DDD</b>	Definovaná denní dávka
<b>DNA</b>	Deoxyribonukleová kyselina
<b>EU</b>	Evropská Unie
<b>J01C</b>	Antibakteriální látky pro systémové použití
<b>MBC</b>	Minimal bactericidal concentration
<b>MEMO</b>	Memorandum
<b>MIC</b>	Minimal inhibitory concentration
<b>NAP</b>	Národní antibiotický program
<b>SÚKL</b>	Státní ústav pro kontrolu léčiv
<b>SZÚ</b>	Státní zdravotní ústav
<b>WHO</b>	World Health Organization