

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Přírodovědecká fakulta

**Antidepresiva – výskyt v přírodních vodách, účinky
na organismy, možnosti jejich fototransformace
v přírodním prostředí**

Bakalářská práce

Pavlína Černá

Školitelka: Doc. RNDr. Šárka Klementová, CSc.

České Budějovice 2018

ČERNÁ, Pavlína, 2018, Antidepresiva – výskyt v přírodních vodách, účinky na organismy, možnosti jejich fototransformace v přírodním prostředí (Antidepressants, their occurrence in natural waters, effects on organisms and possibilities of photochemical transformation in natural environment. Bc. Thesis, in Czech) – 30 s., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Annotation

The thesis is focused on one group of organic xenobiotic compounds, antidepressants, their presence in natural waters and their effects on aquatic organisms. A survey of increasing consumption of antidepressants in developed countries is presented together with numerous studies proving rising concentrations of these compounds in natural surface waters. Several studies dealing with influence of antidepressants on selected aquatic organisms of different trophic levels are demonstrated. Modern techniques, including AOPs (advanced oxidation processes), used for possible better waste waters treatment are discussed.

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala 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 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.

V Českých Budějovicích dne

Pavλίna Černá

PODĚKOVÁNÍ

Mé největší díky patří paní docentce Klementové, která je úžasný člověk na správném místě. Psát práci pod jejím vedením byla velmi příjemná záležitost a já děkuji za cenné rady a vstřícnost. Dále děkuji za podporu mé rodině a přáteli, kteří při mně stáli i v těch nejtěžších chvílích.

Obsah

Cíle práce	1
Přírodní vody a jejich znečišťování xenobiotickými látkami.....	1
Antidepresiva.....	3
Působení antidepresiv vyskytujících se v životním prostředí na organismy.....	9
Degradace a fotodegradace xenobiotických látek	18
Fotoiniciované reakce spjaté s degradací organických xenobiotik.....	18
Fotodegradační studie u antidepresiv	21
Závěr.....	24
Seznam literatury	25

Cíle práce

Cílem práce bylo zmapovat zvyšující se užívání antidepresiv, jejich následné pronikání do povrchových přírodních vod, jejich účinky na vodní organismy a reakce, kterými může docházet k degradaci antidepresiv v přírodním prostředí zejména se zřetelem k fotoiniciováním dějům.

Přírodní vody a jejich znečišťování xenobiotickými látkami

Vzhledem ke stále narůstající populaci vyvstává otázka, jak na zemi nejlépe hospodařit se sladkou vodou, které je na naší planetě omezené množství. Vysoká míra pozornosti je proto již řadu let věnována chemickému znečišťování zdrojů pitné vody (Kolpin et al. 2002). Látky, které se vyskytují ve zdrojích vody jsou velmi různorodé. Patří k nim hojně používaná léčiva a hormony, u kterých nedochází v organismech lidí či zvířat k úplné degradaci, a tak je část těchto chemikálií organismy vylučována (Daughton a Ternes 2009). Dále jsou to např. pesticidy anebo chemické látky uvolňované do prostředí jako vedlejší produkt průmyslové výroby (Daughton a Ternes 2009). Příkladem může být výroba výbušniny trinitrotoluenu (TNT), při které se spotřebovává velké množství vody k čištění vyráběného produktu. Vzniká tak tzv. červená voda obsahující kromě TNT až 30 dalších nitroaromatických látek, ke znečištění dochází též při balení, nakládání nebo sestavování munice (Rodgers a Bunce 2001).

Celá tato různorodá skupina látek, které se do vodního prostředí dostávají antropogenní činností je označována termínem mikropolutanty (Tijani et al. 2016), protože tyto látky se v přírodním prostředí vyskytují v malých koncentracích, obvykle ng/l - µg/l . Pro mikropolutanty neexistuje jasná definice kromě jiného právě i pro jejich různorodost. Kümmerer (2011) označuje jako mikropolutanty omezeně regulované nebo neregulované sloučeniny s jakoukoliv chemickou strukturou, které jsou v prostředí v malém množství a je třeba je sledovat. Další definici pro mikropolutanty uvedli Marcoux et al. (2013), kteří je označili jako identifikované rizikové látky, u kterých je zakázané použití ve výrobě, popřípadě látky, jejichž použití ve výrobě může být rizikové z pohledu jejich budoucího osudu v podobě odpadu. Tyto látky mohou po vstupu do prostředí způsobit nepříznivý ekologický účinek nebo negativně ovlivnit lidský organismus. Problémem je i to, že čistírny odpadních vod a septiky často nejsou uzpůsobeny k tomu, aby vodu těchto látek dokázaly úplně zbavit, a tak se tyto látky byť v nízkých koncentracích dostávají na výtok z čistíren do povrchových vod a tam opět do organismů ve vodě žijících a mohou na ně negativně působit (Halling-Sorensen et al.

1998). Obavy jsou především z abnormálních fyziologických a reprodukčních procesů, zvýšení výskytu rakoviny nebo zvyšování počtu resistantních kmenů bakterií. Při rozsáhlém výzkumu na území Spojených států amerických, který byl zaměřený na detekci 95 běžně používaných chemických látek v pitné vodě, bylo zjištěno, že v 80 % vzorků se některé tyto látky nachází. Bylo získáno mnoho výsledků, které však nepřekračovaly normy pro pitnou vodu, avšak je důležité podotknout, že pro mnohé tyto látky norma ani nestanovuje maximální povolené množství, protože se jedná o relativně nově stanovované látky. Navíc u velkého množství těchto látek se dá předpokládat, že jejich efekt bude odlišný při působení samostatně a při působení ve směsi s dalšími, nicméně tyto účinky v komplexních směsích nejsou zatím prozkoumány (Kolpin et al. 2002).

Další testování na území USA (Benotti et al. 2008), kdy byly odebírány vzorky z 19 úpraven pitné vody napříč celou Amerikou, bylo zaměřeno na skupinu látek, do které byly zařazeny endokrinní disruptory (hormonálně aktivní látky) a další neregulované organické kontaminanty jako např. pesticidy. Z testovaných látek, kterých bylo celkem 51, bylo ve zdrojích vody detekováno 34, z nichž nejčastějšími byly atenolol, atrazin, karbamazepin, estron nebo gemfibrozil. Při měření koncentrací léků v odpadních vodách farmaceutických výrobních zařízení v New Yorku (Phillips et al. 2010) byly zjištěny vysoké koncentrace analgetika oxalcodonu (1,7 mg/l) a léku s myorelaxačními účinky metaxolonu (3,8 mg/l).

Studie zaměřená na léčiva v podzemních, povrchových, odpadních vodách a ve zdrojích pitné vody v Srbsku testovala přítomnost 81 léčiv různých kategorií, nalezeno bylo 47 z nich a bylo prokázáno, že v nejvyšších koncentracích se vyskytovaly léky užívané pro léčbu psychiatrických onemocnění, tedy léky, kam řadíme i antidepresiva (Petrović et al. 2014). Podobné výsledky s vysokými koncentracemi antidepresiv byly získány i v dalších částech rozvinutého světa. Larsson et al. (2007) při výzkumu v Indii zjistil velmi vysoké množství citalopramu v odpadních vodách. Detekována byla antidepresiva i např. Schultzem et al. (2010) a Benottim et al. (2008) na území USA a Giebułtowiczem a Nałecz-Jaweckim (2014) v Polsku.

Antidepressiva

Antidepressiva jsou léky užívané především k léčbě depresí. Jsou však předepisována i pacientům s dalšími poruchami jako jsou anxiозita, bipolární afektivní porucha, úzkostné poruchy, obsedantně kompulzivní choroba, v některých případech jsou dokonce používána k léčbě migrény či poruch spánku (Nordqvist 2018). Podle statistik Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD 2013) množství předepisovaných antidepressiv neustále narůstá, porovnání spotřeby antidepressiv pro roky 2000 a 2015 v zemích OECD je znázorněno na Obr. č. 1. Tento nárůst je způsobován hned několika faktory. Jedním z nich je zvyšování počtu nemocí, které jsou antidepressivy léčeny. Roli hraje i zvyšování dávek společně s prodlužující se délkou terapie. Dalším faktorem může být i hospodářská krize a s ní spojená nervozita a nejistota. Ilustrativním příkladem posledně jmenovaného faktoru je Island, který je první na světě ve spotřebě antidepressiv na obyvatele, Předpokládá se, že velký podíl na tomto faktu má právě finanční krize, kterou Island prošel v roce 2008, kdy se stát obrovsky zadlužil a zkolabovalo několik bank (OECD 2013; Eiríksdóttir et al. 2013; Ásgeirsdóttir a Ragnarsdóttir 2014). Celkově nejvíce antidepressiv bylo v roce 2015 spotřebováno ve Velké Británii - 91 tun.

Tab. č. 1: Spotřeba antidepresiv ve vybraných zemích v roce 2015. Pro výpočet množství uvažována průměrná denní dávka 50 mg.

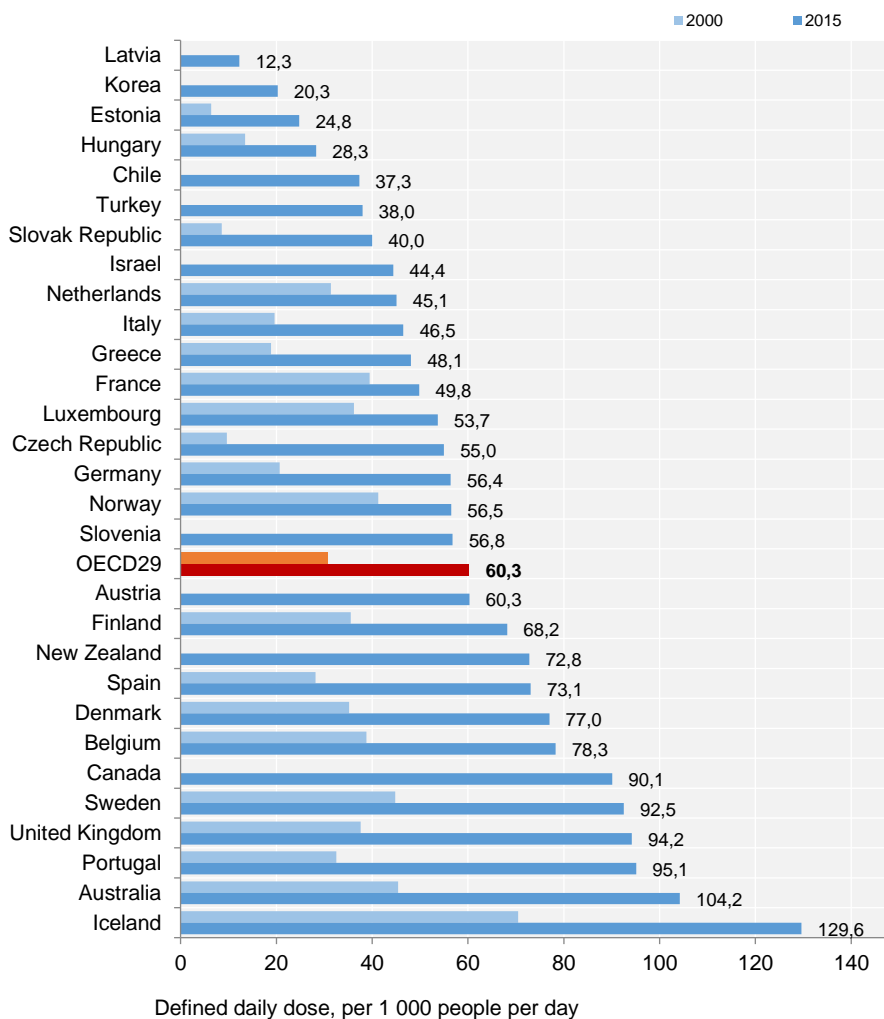
Stát	Počet obyvatel ¹ (mil.)	Počet dávek antidepresiv na 1000 obyvatel ²	Denní spotřeba ³ antidepresiv na 1000 obyvatel (mg)	Množství spotřebovaných antidepresiv na 1000 obyvatel (kg)	Celkové množství spotřebovaných antidepresiv (t)
Litva	1,96	12,3	615	0,224	0,44
Korea	76,5	20,3	1015	0,370	28,34
Estonsko	1,316	24,8	1240	0,453	0,60
Maďarsko	9,818	28,3	1415	0,517	5,07
Chile	17,91	37,3	1865	0,681	12,19
Turecko	79,51	38	1900	0,694	55,14
Slovensko	5,429	40	2000	0,730	3,96
Izrael	8,299	44,4	2220	0,810	6,73
Nizozemsko	17,02	45,1	2255	0,823	14,01
Itálie	60,6	46,5	2325	0,849	51,43
Řecko	10,75	48,1	2405	0,878	9,44
Francie	66,9	49,8	2490	0,909	60,80
Lucembursko	0,583	53,7	2685	0,980	0,57
Česko	10,56	55	2750	1,004	10,60
Německo	82,67	56,4	2820	1,029	85,09
Norsko	5,233	56,5	2825	1,031	0,54
Slovinsko	2,065	56,8	2840	1,037	2,14
Rakousko	8,747	60,3	3015	1,100	9,63
Finsko	5,495	68,2	3410	1,245	6,84
Nový Zéland	4,693	72,8	3640	1,329	6,24
Španělsko	48,958	73,1	3655	1,334	65,31
Dánsko	5,731	77	3850	1,405	8,05
Belgie	11,35	78,3	3915	1,429	16,22
Kanada	36,29	90,1	4505	1,644	59,67
Švédsko	9,903	92,5	4625	1,688	16,72
Británie	53,01	94,2	4710	1,719	91,13
Portugalsko	10,839	95,1	4755	1,736	18,81
Austrálie	24,13	104,2	5210	1,902	45,89
Island	0,334	129,6	6480	2,365	0,79
Celkem					697,24

1: Wikipedia, 2018

2: (OECD 2017)

3: Denní dávka stanovena na 50 mg/den (Clinicians ultimate guide, 2018)

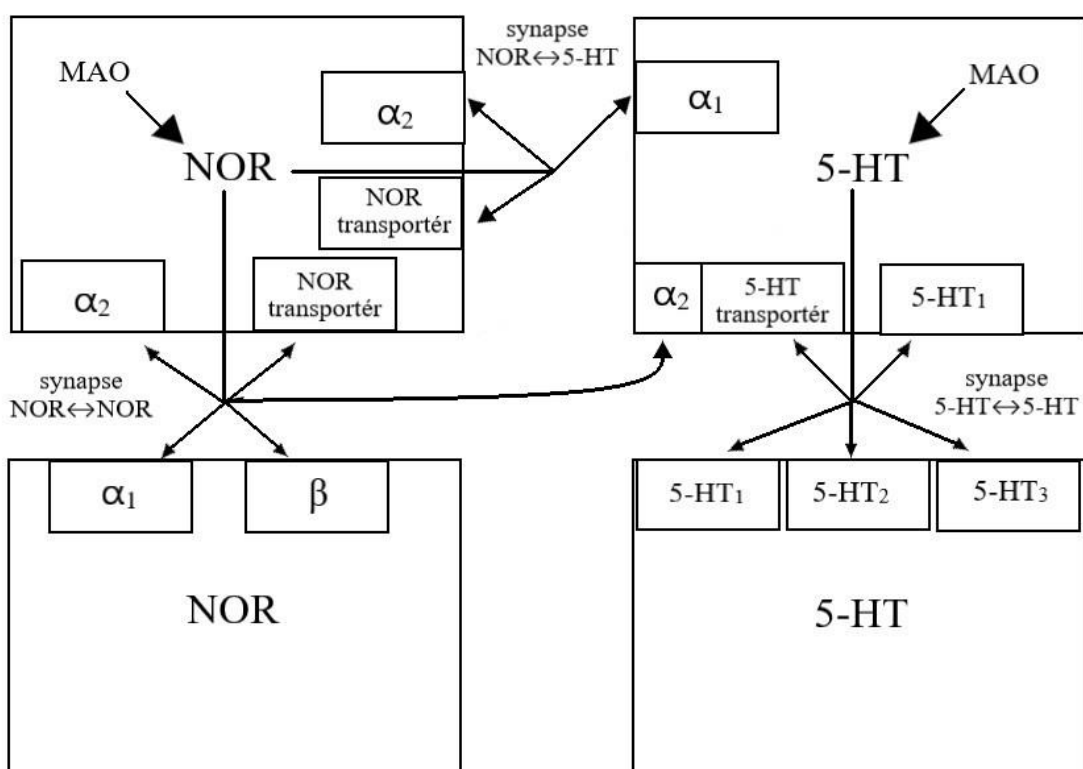
Grafické znázornění na Obr. č. 1 ukazuje porovnání spotřeby antidepresiv v patnáctiletém rozpětí mezi lety 2000 a 2015. Z výnosu je zřetelně patrné, že ve všech zemích došlo k výraznému navýšení spotřeby, většinou několikanásobně.



Obr.č.1: Spotřeba antidepresiv ve vybraných zemích – porovnání let 2000 a 2015 (OECD 2017)

Deprese je výsledkem nedostatečného stimulování receptorů neurotransmitery v nervových buňkách noradrenergního (NOR) a serotoninergního (5-HT) nervového systému mozku. Noradrenergní receptory jsou aktivovány adrenalinem a noradrenalinem, serotoninergní receptory serotoninem. Interakce mezi jednotlivými částmi systému jsou zobrazeny na Obr. č. 2 podle Lincové (2002), kde šipky reprezentují pohyb neurotransmiterů (adrenalin, noradrenalin, serotonin) zajišťujících přenos informací nervovou soustavou. Za normálních okolností buňka NOR uvolňuje neurotransmitery adrenalin a noradrenalin a buňka 5-HT serotonin do synaptických štěrbin. Neurotransmitery následně stimulují receptory v buňkách (α_1 – excitační receptory, α_2 – inhibiční receptory, β – excitační receptory, 5-HT₁ – inhibiční

receptory, 5-HT_{2,3} – excitační receptory). Zpět do buňky jsou neurotransmitery přenášeny transportéry. Přímo v buňkách působí enzym MAO, který neurotransmitery degraduje. K depresi dochází při uvolňování nedostatečného množství neurotransmiterů, a tudíž nedostatečném stimulování receptorů v nervových buňkách. V těchto stavech při nedostatečném stimulování receptorů může docházet ke zmnožení receptorů a deprese se tak prohlubuje (Lincová 2002). Léčba antidepressivy spočívá v inhibici transportérů (NOR transportér, 5-HT transportér) vychytávajících neurotransmitery nebo v inhibici enzymu monoaminoxidázy (MAO), která neurotransmitery degraduje (Hynie 2001).



Obr. č. 2: Interakce NOR a 5-HT systémů v mozku. NOR – noradrenergní buňky, 5-HT – serotonergní buňky, α_1 – excitační receptory systému NOR, α_2 – inhibiční receptory systému NOR, β – excitační receptory systému NOR, 5-HT₁ – inhibiční receptory systému 5HT, 5-HT_{2,3} – excitační receptory systému 5-HT, NOR a 5-HT transportéry – systémy přenášející neurotransmitery zpět do buňky, MAO – enzym monoaminoxidáza sloužící k degradaci neurotransmiterů.

Antidepresiva jsou řazena do skupin podle mechanismu jejich účinku.

Prvními používanými antidepresivy, která jsou řazená do kategorie antidepresiv první generace a využívají se do určité míry dodnes, jsou látky neselektivně ovlivňující funkce monoaminových transmittérů. Patří sem tzv. tricyklická antidepresiva (TCA). Jejich souhrnný název je odvozen od chemické struktury, která obsahuje celkem tři kruhy, dva aromatické šestičlenné a jeden nearomatický sedmičlenný s dusíkem jako heteroatomem – Obr. č. 3 A.



Obr.č. 3: Základní struktura tricyklických antidepresiv (A) a tetracyklických antidepresiv (B) (Lüllmann et al. 2004).

Tyto látky inhibují zpětné vychytávání uvolněných neurotransmitérů jako jsou noradrenalin a serotonin ze synaptické štěrbině do nervových buněk – Obr. č. 2. Jejich účinek přichází po 2-4 týdnech od začátku užívání. TCA dále blokuje adrenergní, acetylcholinové a histaminové receptory. Právě vliv na více receptorů je důvodem řady nežádoucích vedlejších účinků TCA, mezi ně patří rozostřené vidění, zácpa, sucho v ústech, pokles krevního tlaku při zvednutí se a s tím spojené motání hlavy, zadržování moči, zvýšené pocení, váhový přírůstek či úbytek a sexuální problémy, a taktéž vyššího rizika farmakodynamických lékových interakcí. Do TCA jsou řazeny imipramin, desimipramin, klomipramin, amitriptylin, nortriptylin, maprotilin, trazodon, bupropion, fluoxetin, sertralín, fluvoxamin a paroxetin (Lincová 2002; Phy et al. 2016).

Do antidepresiv první generace také patří inhibitory monoaminoxidázy (MAO). Léky s tímto účinkem zpomalují degradaci volných monoaminů enzymem monoaminoxidázou uvnitř buněk – Obr. č. 2. Prvními používanými MAO byly inhibitory izoenzymů monoaminoxidázy A (MAO-A) a monoaminoxidázy B (MAO-B). Samy o sobě obvykle nejsou tyto látky psychoaktivní, ale výrazně zpomalují metabolismus neurotransmitérů, čímž dojde ke zvýšení jejich hladiny v těle.

MAO-A způsobuje preferenčně deaminaci serotoninu, metoninu, epinefrinu a norepinefrinu, ale též některých stopových aminů jako tyramin. MAO-B přednostně deaminuje některé stopové aminy jako fenethylamin (2-fenylethan-1-amin). Dopamin je deaminován oběma enzymy stejně ochotně. MAO-A nalezneme v mitochondriích savců, u člověka je tento enzym v nervových a střevních buňkách. MAO-B se vyskytuje na rozdíl od formy A extracelulárně a v lidském těle je především v mozku. Pro léčbu deprese je důležitá inhibice MAO-A. Problémem však je při inhibici MAO její snížený rozkladný účinek na tyramin (vysoký obsah v některých potravinách – sýry, pivo, víno, fazole), jehož působením pak může vzniknout srdeční arytmie nebo kardiovaskulární selhání. Při užívání IMAO je tak důležitá kontrola ostatních léků, které pacient může užívat (Lincová 2002).

Jako druhou generaci antidepresiv označujeme takové látky, které se začaly používat o něco později než tricyklická antidepresiva, jejichž výhodou bylo, že vykazují méně nežádoucích účinků oproti TCA. Účinek antidepresiv druhé generace nastupuje již v prvním týdnu užívání (Hynie 2001). Patří sem např. maprotilin, mianserin (tetracyklická antidepresiva – Obr. č. 3B), trazodon, viloxazin.

Třetí generací jsou antidepresiva označovaná zkratkou SSRI, což je zkratka odvozená od jejich názvu v angličtině „selective serotonin reuptake inhibitors“, tedy inhibitory zpětného selektivního vychytávání serotoninu. Tato antidepresiva velmi selektivně inhibují zpětné vychytávání serotoninu (5-HT buňky) z nervových synapsí tak, že deaktivují 5-HT transportér (Obr. č. 2). SSRI nejsou sedativní a kardiotoxické a chybí i další nežádoucí účinky typické pro TCA. Objevuje se však nauzea, ztráta chuti k jídlu, poruchy spánku. Při nevhodné kombinaci SSRI s dalšími léky může dojít k tzv. serotoninovému syndromu, kdy se v organismu hromadí serotonin a může docházet k těžkým a nebezpečným stavům zahrnujícím příznaky od mírných jako neklid, zmatenost, bolest hlavy, třes až po velmi vážné jako vysoké horečky, křeče, těžké srdeční arytmie a bezvědomí (Birmes et al. 2003).

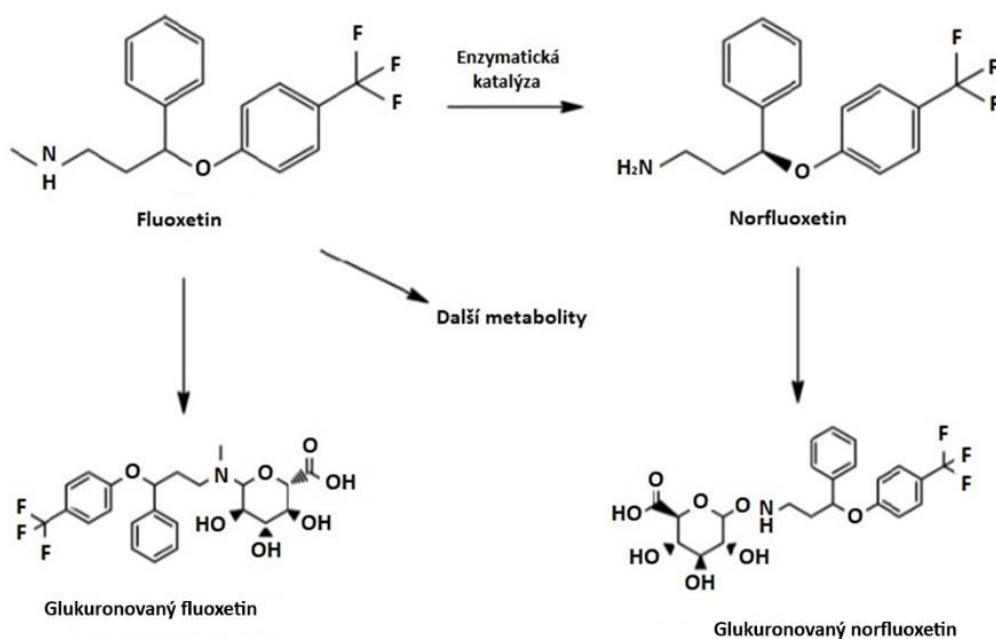
Další skupinou 3. generace jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Tyto látky tak blokují funkci NOR a 5-HT transportérů – Obr. č. 2. Výhodou SNRI je rychlý nástup účinku a malé množství nežádoucích účinků.

Užívají se také antidepresiva se zdvojeným serotoninovým účinkem (SARI - serotonin antagonist and reuptake inhibitors). Lék působí jak při zpětném vychytávání serotoninu tak na serotoninovém receptoru (Hynie 2001). Jedním z dalších typů antidepresiv jsou Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI), vhodné pro léčbu útlumových

depresí a abstinčních příznaků při závislosti na dopaminergně působících drogách (Lincová 2002).

Působení antidepresiv vyskytujících se v životním prostředí na organismy

Působení a účinky léčiv na člověka jsou hlavním důvodem, proč jsou nemocnému člověku podávána, a tedy jejich hlavním posláním. Jejich další osud se však liší. Některé druhy léčiv jsou po průchodu organismem vyloučeny v podobě farmakologicky neaktivních metabolitů, avšak existují látky, které jsou po degradaci v cílovém organismu i jako metabolity stále aktivní (Painter et al. 2016; Lincová 2002). Některé léky jsou vylučovány z velké části nezmetabolizované. Metabolismus některých antidepresiv patřících do skupiny SSRI, např. hojně předepisovaného fluoxetinu, popisuje ve své práci Hiemke (Hiemke a Hartter 2000). Fluoxetin prochází metabolickou konverzí a vzniká aktivní metabolit norfluoxetin, glukuronovaný fluoxetin a další minoritní metabolity. Norfluoxetin je v organismu částečně transformován na glukuronovaný metabolit. Schéma metabolismu fluoxetinu je znázorněno na Obr. č. 4. Po průchodu ledvinami se tak dostává do moči jak aktivní, tak neaktivní fluoxetin a jeho metabolity. Množství nezměněného fluoxetinu v moči je uváděno do 10%, jinak je vylučován v podobě norfluoxetinu nebo glukuronovaného fluoxetinu (Silva et al. 2012; Hiemke a Hartter 2000).



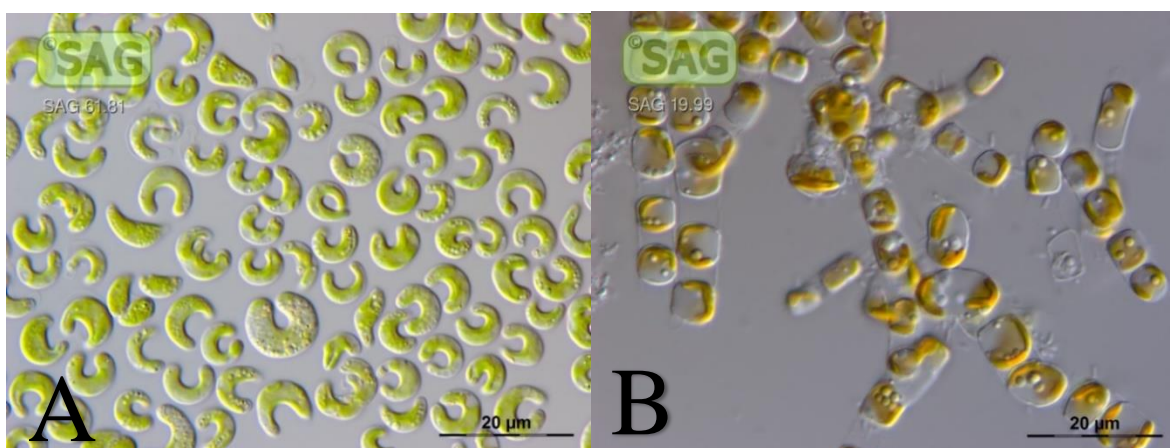
Obr. č. 4: Schéma metabolismu fluoxetinu (Hiemke a Hartter 2000)

Další antidepresiva se také částečně vylučují nezměněna, např. u sertralinu je procentuální zastoupení původní látky v moči 0,2 %, u paroxetinu 3% a u citalopramu 12-20% (Silva et al. 2012). Do přírodního prostředí se tak dostávají přes uživatele léků jak nezměněné léky, tak jejich metabolity. Larsson et al. (2007) prováděl výzkum na území Indie, v němž měřil koncentrace léčiv ve vzorcích odpadní vody, pocházející z čističky odpadních vod v Patacherumu, kam proudí odpadní vody ze zhruba 90 výroben léků. Ve vzorcích byly naměřeny nejvyšší hodnoty farmaceutik, jaké kdy byly prokázány. U citalopramu to bylo 770-840 µg/l. Tyto látky pak mohou účinkovat na necílové skupiny jako jsou vodní organismy, což představuje nezanedbatelné riziko.

Výzkum zaměřený na výskyt vybraných 10 nejpoužívanějších antidepresiv na území USA (Schultz et al. 2010) měl za cíl detekci antidepresiv ve dvou řekách - Boulder Creek v Coloradu a Fourmile Creek v Iowě. Ve vzorcích odebíraných za výtokem čističek odpadních vod byla detekována všechna vybraná antidepresiva. U většiny vzorků byla určena přítomnost nejméně osmi z nich. V nejvyšších koncentracích byl detekován venlafaxin (SNRI) v množství okolo 100-200 ng/l, citalopram (SSRI) v množství okolo 5-70 ng/l a bupropion (NDRI) v množství okolo 20-50 ng/l. Tyto látky byly v roce 2005, kdy probíhaly odběry vzorků, nejpredepisovanějšími antidepresivy na území Spojených států amerických. Určování přítomnosti antidepresiv ve vodním prostředí proběhlo i na území Polska (Giebułtowicz a Nałecz-Jawecki, 2014). Vzorky pocházely z největší polské řeky Visly, z řeky Utraty a testována byla i kohoutková voda ve Varšavě, pro níž je zdrojem pitné vody právě řeka Visla. Byla zjišťována přítomnost 21 vybraných antidepresiv. Nejvyšší koncentrace byly naměřeny v řece Utrata u léků moklobemid (IMAO), venlafaxine (SNRI) a citalopram (SSRI). Kohoutková voda obsahovala 5 antidepresiv (citalopram, mianserin (tetracyklická antidepresiva), sertralin (SSRI), moklobemid a venlafaxin), avšak pouze v malých koncentracích (do 2 ng/l) (Giebułtowicz a Nałecz-Jawecki 2014). Voda prochází úpravou skládající se z ozonizace, aktivní uhlíkové filtrace, pomalé filtrace přes biologické filtry a závěrečné chlorace vody. Detekce, byť malého množství antidepresiv poukazuje ale na skutečnost, že metody používané na úpravu vody na pitnou vodu nejsou schopny odstranit kvantitativně organické látky typu léků. Tento výsledek potvrzuje práce Benottiho et al. (2008), který zjistil porovnatelné koncentrace fluoxetinu v pozemní, upravené a kohoutkové vodě v 19 úpravnách vod po celých Spojených státech amerických. Existují rizika v podobě dlouhodobě působících nízkých koncentrací antidepresiv, popřípadě možnost jejich synergického působení na vodní organismy (Benotti et al. 2008; Giebułtowicz a Nałecz-

Jawecki 2014). Z tohoto důvodu se řada prací věnuje toxikologickým analýzám látek vyskytujících se v přírodních vodách v nízkých koncentracích, mezi nimi i antidepresivům.

Řasy patří k velmi citlivým organismům, co se týče změn jejich prostředí. Minguez et al. (2018) vystavili řasy *Raphidocelis subcapitata* a *Skeletonema marinoi* - Obr. č. 5 směsi devíti antidepresiv ze skupiny SSRI, fluvoxaminu, fluoxetinu, sertralinu, duloxetinu, venlafaxinum, clomipraminu, amitriptylinu a citalopramu. Ve studii byl zkoumán vliv koncentrace jednotlivých látek ve směsi. Byla měřena inhibice růstu testovaných řas. Výsledkem bylo zjištění, že vyšší toxicita se vyskytuje u směsi než u jednotlivých složek. Může to znamenat aditivní nebo synergické účinky složek směsi (Minguez et al. 2018). Ve studii Mingueze et al. (2018) byl také zjišťován rozdíl mezi působením směsí primárních aminů (fluvoxamin), sekundárních aminů (fluoxetin, sertralin, paroxetin) a terciárních aminů (venlafaxin, citalopram). Pro řasy *Raphidocelis subcapitata* byla v nižších koncentracích toxicitější směs primárních a sekundárních aminů než směs terciárních aminů, naopak u řasy *Skeletonema marinoi* byla toxicitější směs terciárních aminů. Při zvyšování koncentrací však došlo v obou případech k úplné inhibici růstu řas. Dopady na primární producenty potravního řetězce jsou pro výzkum velmi důležité už kvůli množství potravy pro další trofické úrovně a nelze zanedbávat ani možnost sekundárních otrav organismů vyšší trofické úrovně (Minguez et al. 2018).



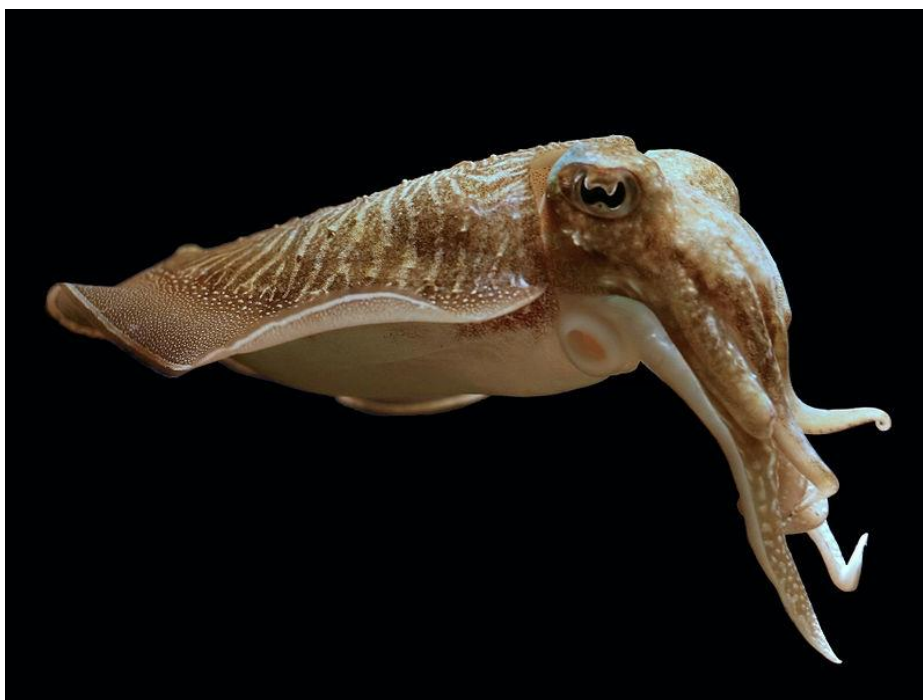
Obr. č. 5: *Raphidocelis subcapitata* - A a *Skeletonema marinoi* - B (Culture Collection of Algae, 2018)

Barbosa et al.(2017) v práci zabývající se toxikologickým výzkumem na *Daphnia magna* (Hrotnatka velká) - Obr. č. 6 - dokázal synergii mezi působením fluoxetinu a variabilitou teploty prostředí. Tyto stresory vyvolávají zvýšené náklady na úspěšný život (tedy schopnost přežití a reprodukce), i když působí samostatně, avšak jejich současné působení zvýšilo tyto náklady velmi výrazně. Reprodukční úspěšnost byla u hrotnatek o 37 % nižší a růst populace se snížil o 17,9 %. Vliv těchto faktorů však překvapivě neměl žádný dopad na pravděpodobnost přežití. Velkým problémem je tedy multistresová zátěž systémů způsobená člověkem (Barbosa et al. 2017).



Obr. č. 6: *Daphnia magna*, (Daphnia magna, Wikiwand, 2018)

Vliv antidepressiv na měkkýše a korýše, reprezentované *Sepia officinalis* (Obr. č. 7) a *Grammarus pulex* (Obr. č. 8) shrnují ve své práci Fong a Ford (2014). Jak zjistili, může docházet k ovlivnění řady biologických procesů jako jsou reprodukce, růst, metabolismus, imunita nebo lokomoce. Na základě laboratorních studií lze učinit závěr, že koncentrace antidepressiv nalezené v povrchových vodách jsou dostatečné pro vyvolání široké škály účinků. Například byl zjištěn vliv fluoxetinu na efektivitu učení a pamatování si u sépie již v koncentraci 1ng/l (Di Poi et al. 2013), indukci fototaxe u různonožců při 10 ng/l, aktivitu různonožců při 1-100ng/l (De Lange et al. 2006).



Obr. č. 7: *Sepia officinalis*, (Wikimedia commons, 2008)



Obr. č. 8: *Grammarus pulex*, (The fish guide, 2011)

Překvapivé jsou studie, které zjistily biologické účinky antidepresiv při nižších koncentracích a při vyšších nikoliv. Například Connors et al. (2009) zjistili, že *Xenopus laevis* (Drápatka vodní) se při nízké koncentraci sertralinu (0,1 µg/l) a středních koncentracích sertralinu a fluoxetinu (1,0 µg/l) metamorfoval dříve, zatímco při vysokých koncentracích byly hodnoty podobné kontrolám. De Lange et al. (2009) zase dokázali snížení aktivity korýše *Grammarus pulex* (Blešivec obecný) při nízkých koncentracích fluoxetinu (10-100ng/l), avšak při vyšších koncentracích (1 ng/l – 1mg/l) se výsledky nelišily od kontroly.



Obr. č. 9: *Xenopus laevis*, (Wikimeida commons, 2006)

Studie Yanga et al. (2014) se zaměřila na účinky tricyklického antidepresiva amitriptylinu na rybí embrya. Toto antidepresivum je používáno již desítky let (od roku 1961) a bylo opakovaně detekované ve vodním prostředí (Kasprzyk-Hordern et al. 2008). Ve studii byla použita embrya ryby *Danio rerio* (Dáňo pruhované), kdy 4-124 hodin po oplození byla embrya vystavena působení amitriptylinu a proběhl test akutní toxicity. Letální koncentrace amitriptylinu byly stanovovány ve 120 hodin trvajícím testu, kdy mortalita dáňí byla stanovována každých 12 hodin. Účinky na embrya byly vyhodnocovány po jejich vystavení subletálním dávkám amitriptylinu 1,10,100 ng/l; 1,10,100 a 1000 µg/l. Výsledky ukazují snížení doby líhnutí a zkrácení délky těla embryí závislé na koncentraci. Další účinky amitriptylinu na embrya byly modulace fyziologických a biochemických parametrů např. změny hladiny adrenokortikotropního hormonu, produkce oxidu dusnatého nebo zvyšování oxidačního stresu. U embryí *Danio rerio* byly zjištěny nízké účinné koncentrace (od 10 ng/l) pro výše zmíněné měřené parametry, což podporuje závěr, že amitriptylin, popřípadě další antidepresiva, jsou rizikovými látkami pro organismy ve vodním prostředí (Yang et al. 2014).



Obr. č. 10: *Danio rerio* (Wikimeida commons, 2005)

V návaznosti na výzkum zveřejněný v roce 2014 provedla skupina vedená Yangem (2018) další testy tentokrát zaměřené na účinky tetracyklického antidepresiva mianserinu patřícího do skupiny SSRI. Toto antidepresivum se také prokazatelně vyskytuje ve vodním prostředí

(Giebułtowicz a Nałecz-Jawecki 2014; Loos et al. 2013). Opět na embryích *Danio rerio* byl proveden test akutní toxicity po vystavení mianserinu během 4-124 hodin po oplození vajíčka (Yang et al. 2018). Letální koncentrace mianserinu byly stanovovány ve 120 hodin trvajícím testu, kdy mortalita dání byla stanovována každých 12 hodin. Studován byl též vliv subletálních dávek mianserinu 0,01; 0,1; 1; 10; 100; 1000 µg/l. Bylo pozorováno zmenšení těla larvy a opět se měnily i fyziologické a biochemické parametry podobně jako v předchozí studii (Yang et al. 2018).

Vliv antidepresiv na genovou expresi zkoumali Wu et al. (2017). Zaměřili se na tři druhy antidepresiv: amitriptylin (SSRI), mianserin (tetracyklická antidepresiva) a fluoxetin (SSRI) a jejich účinek na transkripční úrovni. Jako modelový organismus byla opět vybrána embrya druhu *Danio rerio*. Po vystavení embryí těmto třem druhům antidepresiv po dobu 120 hodin byla provedena sekvenční analýza RNA. Profily expresí identifikovaných rozdílně exprimovaných genů vykazovaly podobný trend u všech tří antidepresiv. Byl zjištěn vliv i na několik signálních a metabolických cest např. glykolýzu nebo inzulinové dráhy. Vývoj embrya je tedy antidepresivy obsaženými v prostředí ovlivněn i při malých koncentracích, kdy qRT-PCR již koncentrace 0,1 µg/l může výrazně modulovat hladiny mRNA u genů souvisejících s cirkadiánními rytmy a růstem (Wu et al. 2017).

Vliv antidepresiv na únikové chování embryí a larev ryby *Pimephales promelas* (Jeleček velkohlavý) zkoumala Painter et al. (2016). Embrya byla pět dní vystavena působení antidepresiv běžně se vyskytujících ve vodním prostředí (fluoxetin, sertralin, venlafaxin, bupropion) jako směsi nebo jednotlivě. Po vylíhnutí byly larvy do 12. dne stáří v kontrolní vodě, další pak byly po vylíhnutí vystaveny daným antidepresivům při třech různých hladinách antidepresiv (nízká, střední, vysoká) Koncentrace pro nízkou, střední a vysokou hladinu byly určeny podle běžných hodnot antidepresiv naměřených v životním prostředí. Pro fluoxetin a sertralin to bylo 25 ng/l (nízká), 125 ng/l (střední), 250 ng/l (vysoká). U bupropionu 200 ng/l, 1000 ng/l, 2000 ng/l a u venlafaxinu 500ng/l, 2500 ng/l a 5000 ng/l. Po 12 dnech od podání bylo sledováno únikové chování larev. U jedinců vystavených působení antidepresiv ve stádiu embryí měl negativní vliv na únikové chování venlafaxin a fluoxetin. Naopak u larev vystavených antidepresivům po vylíhnutí měly na jejich únikové chování vliv venlafaxin a bupropion. Směs všech čtyř antidepresiv zpomalila únikové chování bez ohledu na stadium (embryo / larva), v němž byla expozice provedena.



Obr. č. 11: *Pimephales promelas*, (Wikimeida commons, 2014)

Z výzkumů zabývajících se tématikou antidepresiv lze říct, že antidepresiva, která se v dnešní době již běžně vyskytují ve vodním prostředí na celém světě, mají na vodní organismy celou řadu účinků. Tento vliv byl popsán u organismů napříč celým vodním světem od řas, přes bezobratlé až k obratlovcům. Antidepresiva ovlivňují genovou expresi, vývoj, reprodukci nebo chování. Zaznamenány byly i synergické interakce, které mohou být vysoce rizikové. Je tedy velký zájem na tom, aby došlo k co možná nejvyššímu omezení pronikání těchto látek do životního prostředí a k jejich účinnému odstraňování.

Degradace a fotodegradace xenobiotických látek

Důležité je nejenom omezení pronikání xenobiotik do životního prostředí, ale i zavedení účinných a bezpečných metod jejich odstraňování z prostředí, které k němu budou dostatečně šetrné. Odstraňování xenobiotických látek, které se vyskytují ve vodním prostředí je komplikováno jejich vlastnostmi, jako je rezistence k chemické nebo mikrobiální degradaci. Mnoho z nich obsahuje aromatické kruhy, heteroatomy a funkční skupiny, které mohou přispívat ke schopnosti pohlcovat sluneční záření a tím podléhat fotochemickým přeměnám či reagovat s částicemi generovanými fotochemickými procesy jiných látek (kyslíkové radikály a fotoexcitované stavy přírodních organických látek ve vodě přítomných). Dále tyto látky obsahují různé struktury jako fenol, nitro a naftolovou skupinu, u kterých bylo zjištěno, že podléhají fotodegradaci (Boreen et al. 2003). Například řada pesticidů obsahuje v molekule chlór a tyto chlorované deriváty jsou fotochemicky přeměňovány na hydroxyderiváty (Klementova a Zlamal 2013).

Fotoiniciované reakce spjaté s degradací organických xenobiotik

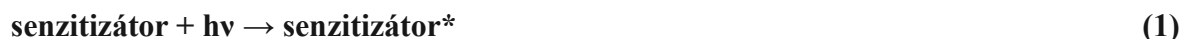
Jako fotochemickou či fotoiniciovanou reakci můžeme označit každou, která začíná absorpcí záření. V souvislosti s degradací organických xenobiotik rozlišujeme několik druhů fotoiniciovaných reakcí – fotolytické, fotosensitizované a fotokatalytické (Burrows et al. 2002).

Fotolytickou reakcí rozumíme takovou reakci, ve které absorbované kvantum záření má dostatečnou energii na stěpení kovalentní vazby. Obvykle je k tomu nezbytná přítomnost vysokoenergetického UV záření (Klementova 2011)

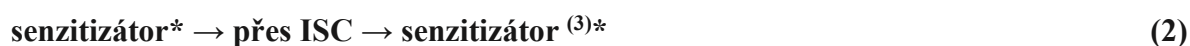
Fotosensitizovaná reakce vyžaduje přítomnost senzitivátoru, což je molekula, absorbující záření, které následně přenáší v podobě excitační energie na další molekulu (organická molekula, substrát, molekula kyslíku). V přírodních vodách jsou nejhojněji se vyskytujícími senzitivátory huminové kyseliny a fulvokyseliny. Kromě těchto látek se ve vodách vyskytuje velké množství senzitivátorů jako jsou přírodní pigmenty (chlorofyl, bilirubin, hemoglobin, hemocyanin), karotenoidy či flavonoidy (Wayne a Wayne 1996), tyto látky jsou však přítomny jen ve velmi malých koncentracích.

Fotosensitizované reakce jsou nejčastěji takové, které probíhají přes oxidaci rozpuštěným kyslíkem. Reakce lze popsat několika následnými kroky (Klementova 2011):

Prvním krokem je excitace sensitizátoru, který je v základním singletovém stavu, do excitovaného singletového stavu (rovnice 1).

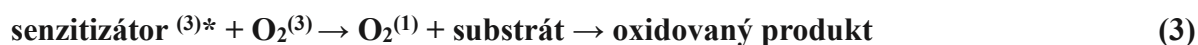


Druhým krokem je pak tzv. mezisystémový přechod (intersystem crossing, ISC) z prvního excitovaného singletového stavu do tripletového stavu (rovnice 2).



Sensitivátor v tripletovém stavu může předat energii rozpuštěnému kyslíku, jehož molekuly jsou v základním stavu (díky dvěma nespárovaným elektronům) v tripletovém stavu.

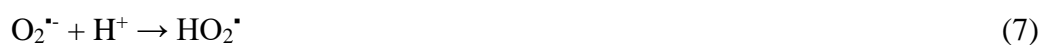
Kyslík je tak excitován do tzv. singletového stavu, v singletovém stavu reaguje velmi ochotně s organickými substráty a oxiduje je (rovnice 3).



Fotokatalytická reakce může probíhat jako homogenní nebo heterogenní proces. U homogenních reakcí světlo pomáhá při tvorbě účinné formy katalyzátoru (Klementova 2011).

K homogenním reakcím patří také foto-Fentonovy reakce. Reakční činidlo popsal v roce 1894 H. J. H. Fenton. Fentonovým činidlem je roztok peroxidu vodíku s ionty dvojmocného železa, to působí jako katalyzátor oxidačních reakcí s organickými substráty (Dušek 2010).

Heterogenní fotokatalýzou rozumíme kteroukoliv fotochemickou reakci na polovodiči (Umar a Aziz 2011). Při ozařování dochází ke vzniku párů elektron-díra. Díry následně reagují s rozpouštědlem a elektrony s rozpuštěným kyslíkem za vzniku především OH radikálů (Klementova 2011). Sled možných reakcí děr, elektronů a vzniklých meziproductů ukazují rovnice 4 – 9.



Existují tři způsoby používané při fotochemických studiích xenobiotických látek (Boreen et al. 2003). První skupinou jsou fotochemické studie přímo orientované na životní prostředí. Jde o výzkum prováděný za přírodních podmínek, buď přímo v terénu nebo v laboratoři, kde jsou vytvářeny podmínky co nejpodobnější těm přírodním, tedy slunce jako zdroj záření, koncentrace stejné jako v přírodních vodních systémech. Druhou skupinu studií tvoří takové, které jsou relevantní k přírodnímu prostředí, tj. požívají sice umělé zdroje záření, ale takové, které simulují část slunečního spektra, koncentrace jsou o něco vyšší než v přírodních vzorcích. Do třetí skupiny spadají studie, používající při výzkumu krátkovlnné záření o vysokých energiích, přidávání látek jako jsou ozon či peroxid vodíku nebo zkoumající fotokatalytickou degradaci na polovodičích jakožto katalyzátorech. První dvě skupiny studií nám umožňují určit míru transformace, identifikaci fotoproductů, význam fotochemických reakcí v souvislosti s hmotnostní bilancí polutantů v přírodním prostředí a provedení extrapolace na přírodní podmínky. Třetí skupina má za cíl odstraňování látek znečišťujících životní prostředí, které zůstávají ve vodě i po její úpravě běžnými postupy – písková filtrace, mikrofiltrace, ultrafiltrace, absorpce na aktivním uhlí, reverzní osmóza, (Escobar et al. 2005). K odstraňování xenobiotických látek se nejčastěji používají pokročilé oxidační procesy (AOP - z anglického Advanced oxidation processes) (Poyatos et al. 2010). AOP jsou charakterizovány jako kombinace několika oxidantů, pro které je typická tvorba velmi reaktivních radikálů ve vodných roztocích, které napadají většinu organických molekul. Takto

vzniklé radikály jsou velmi málo selektivní, což je výhodná vlastnost při jejich používání v odpadních vodách, které mohou obsahovat nejrůznější sloučeniny. AOP jsou schopny procesy degradace dosáhnout úplné mineralizace (tj. odbourání až na CO₂), organických kontaminantů (Lafi a Al-Qodah 2006).

Fotodegradační studie u antidepressiv

U xenobiotických látek detekovaných v přírodních vodách se obecně předpokládá, že v jejich dalším osudu v životním prostředí by mohla hrát roli fotochemická degradace, zejména pokud jsou jinak chemicky inertní a mikrobiálnímu rozkladu aktivním čistírenským kalem odolaly.

Kwon a Armbrust (2006) studovali perzistenci a osud antidepressiva fluoxetinu. Různé vodné roztoky byly umístěny ve tmě a/nebo v komoře s UV zářivkami emitujícími světlo o vlnové délce 290-400 nm. Fluoxetin byl fotochemicky stabilní ve všech roztocích kromě humivé vody, kde byl poločas rozpadu 21 dní. Tuto fotodegradaci tak pravděpodobně podporují huminové látky v roli senzitivátorů. Studie navíc ukázala rychlou adsorpci fluoxetinu z povrchové vody do sedimentu, kde je perzistentní.

Fotooxidaci fluoxetinu se zabývali Méndez-Arriaga et al. (2011). K degradaci byly použity hybridní katalyticko-ozonační procesy. Studovány byly různé podmínky: s nebo bez UV ozařování, přítomnost TiO₂, O₃ nebo O₃ + H₂O₂, TiO₂ + O₃ a TiO₂ + O₃ + H₂O₂. Výsledky ukázaly, že existuje silná závislost degradace fluoxetinu na pH. Přítomnost TiO₂ nebyla významná. Samostatná ozonizace degradovala fluoxetin za 10 minut a při kombinaci ozonu s peroxidem vodíku a UV zářením bylo mineralizováno přibližně 97% fluoxetinu za 60 minut. Kombinace UV+ TiO₂ + O₃ + H₂O₂ způsobila mineralizaci rozpuštěného organického uhlíku, ale mineralizace nebyla kompletní.

Silva et al. (2016) zkoumali proveditelnost odstranění fluoxetinu z vody pomocí paprsku urychlených elektronů o energii 1,8 MeV při proměnném proudu (0 – 10 mA) s iradiační dávkou vyjádřenou v grayích (Gy)¹. Při 0,5 kGy bylo odstraněno více než 90% fluoxetinu a k prakticky úplnému odstranění docházelo při dávkách vyšších než 2,5 kGy (koncentrace fluoxetinu byla nižší než 0,012 mg/l). Kompletní mineralizace však dosaženo nebylo. Při 20

¹ Jednotka gray (Gy) je odvozenou jednotkou pro dávku ionizačního záření, je definována jako absorpce jednoho joulu radiační energie na kilogram hmoty.

kGy bylo odstraněno 22,2% organického uhlíku. Navrhovaná degradační cesta zahrnuje účast hydroxylových radikálů generovaných z radiolýzy vody pod elektronovým paprskem.

Rozklad fluoxetinu v různých vodních matricích jeho ozařováním elektronovým svazkem zkoumal Shao et al. (2018). Byla studována role počáteční koncentrace, pH, radikálů a aniontů. Reakce probíhala podle kinetiky pseudo-prvního řádu. S rostoucí počáteční koncentrací fluoxetinu při konstantní dávce záření klesala rychlost degradace, což autoři vysvětlují vysokou reaktivitou fluoxetinu se vznikajícími reaktivními částicemi jako jsou OH radikály a hydratované elektrony, a tedy zvýšenou kompeticí o tyto částice při vyšších koncentracích fluoxetinu. Kyselé prostředí bylo pro degradaci příznivější než neutrální či alkalické. Pomocí prób bylo prokázáno, že při rozkladu fluoxetinu hrály roli především OH· radikály vznikající radiolýzou vody. Rychlost rozkladu byla v povrchové vodě nižší než ve vodě čisté.

Jakimská et al. (2014) se ve své práci zaměřila na fotodegradaci antidepresiva sertralinu a diazepam, který patří do skupiny benzodiazepinů. Degradaci zkoumali jednak v modelových podmínkách při ozáření xenonovou lampou, jednak při ozáření slunečním zářením. Kinetika fotodegradace těchto dvou látek byla zkoumána v 8 rozdílných matricích: říční voda, upravená a neupravená voda, přítok a odtok odpadní vody, methanol, ultračistá voda o pH 3 a 10. Nejrychleji probíhala fotodegradace sertralinu v odtokové odpadní vodě, poločas rozpadu byl stanoven na 4,9 dne. Kinetika degradace vedla autory k návrhu způsobu fototransformace zahrnující autokatalytický mechanismus.

Pliego et al. (2014) ve své práci hodnotí proveditelnost foto – Fentonovy reakce při úpravě vodných roztoků obsahujících sertralin. Bylo optimalizováno množství přidávaného železa a peroxidu vodíku. Přínosná byla role simulovaného slunečního záření pro degradaci sertralinu, kdy při dávce peroxidu vodíku v množství 40% proti běžné dávce při mineralizaci došlo k odstranění až 90% organického uhlíku, což umožnilo snížit množství přidávaného železa a peroxidu vodíku (hlavní provozní náklady), aniž by došlo ke snižování kvality čištěné odpadní vody.

Další studii zaměřenou na duloxetin, venlafaxin a bupropion provedl Santoke et al. (2012). Byl zjišťován fotochemický osud a vliv pokročilých oxidačních procesů na tato tři antidepresiva v roztoku s huminovými kyselinami jako fotosensitizátorem při ozařování ve fotochemickém reaktoru s fluorescenčními lampami s emitovaným zářením od 300 do 400 nm s maximem u 350 nm a simulací slunečního záření pomocí xenonové lampy. Studie byla

zaměřena na detekci a stanovení koncentrací reaktivních částic jako jsou hydroxylové radikály, singletový kyslík, tripletové excitované stavy huminových kyselin a hydratované elektrony, a to pomocí specifických průb na jednotlivé částice. Jako nejvýznamnější se ukázaly hydroxylové radikály pro odbourávání všech tří antidepresiv.

Odstranění a přeměnu venlafaxinu a jeho metabolitu O-desmethylvenlafaxinu pomocí oxidace UV+H₂O₂ prováděli García-Galán et al. (2016). Touto metodou bylo odstraněno 99,9% obou sloučenin, ale při testování ekotoxicity byl zjištěn její nárůst, což svědčí o vyšší toxicitě transformačních produktů ve srovnání s původními látkami. Tuto skutečnost konstatovali i Gros et al. (2015), kteří prováděli fotolýzu antidepresiv amisulpridu a desipraminu v ultračisté a odpadní vodě za simulovaného slunečního záření. Poločas rozpadu amisulpridu byl 3 hodiny v čisté vodě, u desipraminu to je 36 hodin v čisté vodě. Transformační produkty desipraminu vykazovaly zvýšenou toxicitu.

Degradaci venlafaxinu se zabývali také Giannakis et al. (2017). Bylo použito pět metod patřících mezi AOP (advanced oxidation processes): samotné UV záření, UV+ H₂O₂, Fentonova a foto-Fentonova oxidace. Pro UV záření a UV+ H₂O₂ byly použity jako zdroje záření nízkotlaké Hg výbojky, pro foto-Fentonové experimenty byla použita xenonová lampa. Venlafaxin vykazoval mírnou fotolýzu působením krátkovlnného UV záření. Přidání peroxidu vodíku a generace OH[•] foto-Fentonovou reakcí vedlo ke zvýšení degradace.

Degradaci citalopramu ve vodě pomocí simulovaného slunečního záření testovali Kwon a Armbrust (2005). Degradace byla zkoumána ve tmě a v komoře vybavené fluorescenčními lampami jako zdroji světla o vlnové délce mezi 300 a 450 nm.. Ve tmě nebyla pozorována žádná degradace. Při ozáření simulovaným slunečním zářením degradovalo během 30-denní expozice a při pH 5 a 7 méně než 0,5% citalopramu. Při pH 9 byl poločas rozpadu citalopramu 65 dní. Rychleji probíhala degradace v syntetické huminové vodě (s přidavkem izolátu huminových kyselin), kdy byl poločas rozpadu 24 dní a v přírodních vodách, kdy byl poločas rozpadu 14 dní. Vzorke přírodních vod byly odebrány ze dvou amerických jezer Mississipi a Choctaw, která se obě vyznačují nízkým pH. To nasvědčuje fotosenzitizaci huminovými kyselinami ve vodě.

Závěr

Zvyšující se spotřeba antidepresiv v rozvinutých zemích, jejich vylučování z organismu pacientů často v nezměněné podobě a nedostatečné možnosti dokonalého zachycení těchto látek při čištění odpadních vod vedou ke zvyšující se přítomnosti těchto látek v povrchových vodách.

Antidepresiva, přestože se ve většině povrchových vod vyskytují v relativně nízkých koncentracích, vedou ke změnám fyziologických procesů a chování vodních organismů různé trofické úrovně.

Moderní techniky patřící do metod využívajících tzv. pokročilé oxidační procesy (AOPs) mohou představovat způsob, jak zdokonalit čistící procesy.

Seznam literatury

ÁSGEIRSDÓTTIR, Tinna Laufey a Dagný Ósk RAGNARSDÓTTIR, 2014. Health-income inequality: The effects of the Icelandic economic collapse. *International Journal for Equity in Health* [online]. **13**(1), 1–12. ISSN 14759276. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1475-9276-13-50>, staženo 20.1.2018

BARBOSA, Miguel, Núrya INOCENTES, Amadeu M.V.M. SOARES a Miguel OLIVEIRA, 2017. Synergy effects of fluoxetine and variability in temperature lead to proportionally greater fitness costs in *Daphnia*: A multigenerational test. *Aquatic Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier, **193**(October), 268–275. ISSN 18791514.

BENOTTI, Mark J., Rebecca A. TRENHOLM, Brett J. VANDERFORD, Janie C. HOLADY, Benjamin D. STANFORD a Shane A. SNYDER, 2008. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science and Technology* [online]. **43**(3), 597–603. ISSN 0013936X. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/es801845a>, staženo 22.1.2018

BIRMES, Philippe, Dominique COPPIN, Laurent SCHMITT a Dominique LAUQUE, 2003. Serotonin syndrome: a brief review. *Canadian Medical Association Journal* [online]. **168**(11), 1439–1442. ISSN 0820-3946.

BOREEN, Anne L, William A ARNOLD a Kristopher MCNEILL, 2003. Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment: A review. *Aquatic Sciences* [online]. **65**(4), 320–341. ISSN 1420-9055.

BURROWS, Hugh D, Moisés CANLE LÓPEZ, J. A. SANTABALLA a S. STEENKEN, 2002. Invited Review: Reaction pathways and mechanisms of photodegradation of pesticides. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* [online]. **67**, 71–108.

CLINICIANS ULTIMATE GUIDE, 2018, <http://www.globalrph.com/antidepressants.htm>, staženo 22.1.2018

CONNERS, Deanna, Emily ROGERS, Kevin ARMBRUST, Jeong KWON a Marsha BLACK, 2009. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment GROWTH AND DEVELOPMENT OF TADPOLES (*XENOPUS LAEVIS*) EXPOSED TO SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS , FLUOXETINE AND SERTRALINE ., *Environmental Toxicology*. **28**(12), 2671–2676. Dostupné z: http://www.academia.edu/16926534/GROWTH_AND_DEVELOPMENT_OF_TADPOLES_XENOPUS_LAEVIS_EXPOSED_TO_SELECTIVE_SEROTONIN_REUPTAKE_INHIBITORS_FLUOXETINE_AND_SERTRALINE_THROUGHOUT_METAMORPHOSIS, staženo 2.2.2018

CULTURE COLLECTION OF ALGAE, 2018, *Raphidocelis subcapitata*, https://sagdb.uni-goettingen.de/detailedList.php?str_number=61.81, staženo 7.3.2018

CULTURE COLLECTION OF ALGAE, 2018, *Skeletonema marinoi*, https://sagdb.uni-goettingen.de/detailedList.php?str_number=19.99, staženo 7.3.2018

DAUGHTON, Christian a Thomas TERNES, 2009. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment. *Environmental Toxicology* [online]. **28**(12), 2663–2670. ISSN 00916765. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566206/>, staženo 26.2.2018

DE LANGE, H. J., W. NOORDOVEN, A. J. MURK, M. LÜRLING a E. T H M PEETERS, 2006. Behavioural responses of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* [online]. **78**(3), 209–216. ISSN 0166445X.

DE LANGE, H. J., E. T. H. M. PEETERS a M. LÜRLING, 2009. Changes in Ventilation and Locomotion of *Gammarus pulex* (Crustacea, Amphipoda) in Response to Low Concentrations of Pharmaceuticals. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal* [online]. **15**(1), 111–120. ISSN 1080-7039.

DI POI, Carole, Anne Sophie DARMAILLACQ, Ludovic DICKEL, Michel BOULOUARD a Cécile BELLANGER, 2013. Effects of perinatal exposure to waterborne fluoxetine on memory processing in the cuttlefish *Sepia officinalis*. *Aquatic Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **132–133**, 84–91. ISSN 0166445X.

DUŠEK, Libor, 2010. Čištění Odpadních Vod Chemickou Oxidací Hydroxylovými Radikály. *Chemické Listy*. **104**(9), 846–854. ISSN 00092770. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2010_09_846-854.pdf, staženo 24.3.2018

EIRÍKSDÓTTIR, Védís Helga, Tinna Laufey ÁSGEIRSDÓTTIR, Ragnheiður Ingibjörg BJARNADÓTTIR, Robert KAESTNER, Sven CNATTINGIUS a Unnur Anna VALDIMARSDÓTTIR, 2013. Low Birth Weight, Small for Gestational Age and Preterm Births before and after the Economic Collapse in Iceland: A Population Based Cohort Study. *PLoS ONE* [online]. **8**(12), e80499. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0080499&type=printable>, staženo 22.1.2018

ESCOBAR, B Moreno, M A Gómez NIETO a E Hontoria GARCÍA, 2005. Simple tertiary treatment systems. *Water Science and Technology: Water Supply* [online]. **5**(3–4), 35 LP-41.

FONG, Peter P. a Alex T. FORD, 2014. The biological effects of antidepressants on the molluscs and crustaceans: A review. *Aquatic Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **151**, 4–13. ISSN 18791514.

GARCÍA-GALÁN, Jesús J., Alba ANFRUNS, Rafael GONZALEZ-OLMOS, Sara RODRÍGUEZ-MOZAZ a Joaquim COMAS, 2016. UV/H₂O₂ degradation of the antidepressants venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine: Elucidation of their transformation pathway and environmental fate. *Journal of Hazardous Materials* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **311**, 70–80. ISSN 18733336.

GIANNAKIS, Stefanos, Idriss HENDAOU, Milica JOVIC, Dominique GRANDJEAN, Luiz Felipe DE ALENCASTRO, Hubert GIRAULT a César PULGARIN, 2017. Solar photo-Fenton and UV/H₂O₂ processes against the antidepressant Venlafaxine in urban wastewaters and human urine. Intermediates formation and biodegradability assessment. *Chemical Engineering Journal* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **308**, 492–504. ISSN 13858947.

GIEBUŁTOWICZ, Joanna a Grzegorz NAŁECZ-JAWECKI, 2014. Occurrence of antidepressant residues in the sewage-impacted Vistula and Utrata rivers and in tap water in Warsaw (Poland). *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. **104**(1), 103–109. ISSN 10902414.

GROS, Meritxell, Mike WILLIAMS, Marta LLORCA, Sara RODRIGUEZ-MOZAZ, Damià BARCELÓ a Rai S. KOOKANA, 2015. Photolysis of the antidepressants amisulpride and desipramine in wastewaters: Identification of transformation products formed and their fate. *Science of the Total Environment* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **530–531**, 434–444. ISSN 18791026.

HALLING-SORENSEN, B., B. HALLING-SORENSEN, S.N. NIELSEN, S.N. NIELSEN, P.F. LANZKY, P.F. LANZKY, F. INGERSLEV, F. INGERSLEV, H.C. HOLTEN LUTZHOFT, H.C. HOLTEN LUTZHOFT, Jorgensen S.E. a Jorgensen S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceuticals substance in the environment - A review. *Chemosphere* [online]. **36**(2), 357–393. ISSN 00456535.

HIEMKE, C a S HARTTER, 2000. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol. Ther.* [online]. **85**(0163–7258 LA–eng PT–Journal Article PT–Review RN–0 (Serotonin Uptake Inhibitors) RN–54739–18–3 (Fluvoxamine) RN–54910–89–3 (Fluoxetine) RN–59729–33–8 (Citalopram) RN–61869–08–7 (Paroxetine) RN–79617–96–2 (Sertraline) SB–IM), 11–28. ISSN 0163-7258.

HYNIE, Sixtus, 2001. *Farmakologie v kostce*, 2. vyd. Praha: Triton, ISBN 80-7254-181-1

- JAKIMSKA, A., Kaszyńska M. ŚLIWKA, P NAGÓRSKI, Wasik a. KOT a J. NAMIEŚNIK, 2014. Environmental Fate of Two Psychiatric Drugs, Diazepam and Sertraline : Phototransformation and Investigation of their Photoproducts in Natural Waters. *Chromatography Separation Techniques* [online]. **5**(6), 1–12. ISSN 21577064. Dostupné z: <https://www.omicsonline.org/open-access/environmental-fate-of-two-psychiatric-drugs-diazepam-and-sertraline-phototransformation-and-investigation-of-their-photoproducts-2157-7064.1000253.php?aid=34020>, staženo 23.2.2018
- KASPRZYK-HORDERN, Barbara, Richard M. DINSDALE a Alan J. GUWY, 2008. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research* [online]. **42**(13), 3498–3518. ISSN 00431354.
- KLEMENTOVA, Sarka, 2011. A Critical View of the Photoinitiated Degradation of Herbicides. Dostupné z: http://cdn.intechopen.com/pdfs/25626/InTech-A_critical_view_of_the_photoinitiated_degradation_of_herbicides.pdf, staženo 4.3.2018
- KLEMENTOVA, Sarka a Martin ZLAMAL, 2013. Photochemical degradation of triazineherbicides – comparison of homogeneous and heterogeneous photocatalysis. *Photochem. Photobiol. Sci.* [online]. **12**(4), 660–663. ISSN 1474-905X.
- KOLPIN, Dana W., Edward T. FURLONG, Michael T. MEYER, E. Michael THURMAN, Steven D. ZAUGG, Larry B. BARBER a Herbert T. BUXTON, 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science and Technology* [online]. **36**(6), 1202–1211. ISSN 0013936X.
- KÜMMERER, Klaus, 2011. Emerging Contaminants versus Micro-pollutants. *Clean - Soil, Air, Water* [online]. **39**(10), 889–890. ISSN 18630650.
- KWON, Jeong Wook a Kevin L. ARMBRUST, 2005. Degradation of citalopram by simulated sunlight. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. **24**(7), 1618–1623. ISSN 07307268.
- KWON, Jeong Wook a Kevin L. ARMBRUST, 2006. Laboratory persistence and fate of fluoxetine in aquatic environments. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. **25**(10), 2561–2568. ISSN 07307268. Dostupné z: <https://doi.org/10.1897/05-613R.1>, staženo 24.1.2018
- LAFI, Walid K. a Z. AL-QODAH, 2006. Combined advanced oxidation and biological treatment processes for the removal of pesticides from aqueous solutions. *Journal of Hazardous Materials* [online]. **137**(1), 489–497. ISSN 03043894.
- LARSSON, D. G.Joakim, Cecilia DE PEDRO a Nicklas PAXEUS, 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials* [online]. **148**(3), 751–755. ISSN 03043894. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/6134174_Effluent_From_Drug_Manufactures_Contains_Extremely_High_Levels_of_Pharmaceuticals, staženo 6.2.2018
- LINCOVÁ, Dagmar, 2002. *Základní a aplikovaná farmakologie*, Praha: Galén, 2002. ISBN 80-7262-168-8
- LOOS, Robert, Raquel CARVALHO, Diana C. ANTÓNIO, Sara COMERO, Giovanni LOCORO, Simona TAVAZZI, Bruno PARACCHINI, Michela GHIANI, Teresa LETTIERI, Ludek BLAHA, Barbora JAROSOVA, Stefan VOORSPOELS, Kelly SERVAES, Peter HAGLUND, Jerker FICK, Richard H. LINDBERG, David SCHWESIG a Bernd M. GAWLIK, 2013. EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Research* [online]. **47**(17), 6475–6487. ISSN 00431354.
- LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Martin WEHLING, 2004. *Farmakologie a toxikologie*. 2004. ISBN 80-7169-976-4.

MARCOUX, M. A., M. MATIAS, F. OLIVIER a G. KECK, 2013. Review and prospect of emerging contaminants in waste - Key issues and challenges linked to their presence in waste treatment schemes: General aspects and focus on nanoparticles. *Waste Management* [online]. B.m.: Elsevier Ltd, **33**(11), 2147–2156. ISSN 0956053X.

MÉNDEZ-ARRIAGA, Fabiola, Tomohiko OTSU, Toshiyuki OYAMA, Jaime GIMENEZ, Santiago ESPLUGAS, Hisao HIDAKA a Nick SERPONE, 2011. Photooxidation of the antidepressant drug Fluoxetine (Prozac®) in aqueous media by hybrid catalytic/ozonation processes. *Water Research* [online]. **45**(9), 2782–2794. ISSN 00431354.

MINGUEZ, Laetitia, Ronan BUREAU a Marie-Pierre HALM-LEMEILLE, 2018. Joint effects of nine antidepressants on *Raphidocelis subcapitata* and *Skeletonema marinoi* : A matter of amine functional groups. *Aquatic Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier, **196**(September 2017), 117–123. ISSN 0166445X.

NORDQVIST, Christian, 2018. All about antidepressants. *Medical News Today* [online]. Dostupné z: <https://www.medicalnewstoday.com/kc/antidepressants-work-248320>, staženo 5.2.2018

OECD, 2013. 4. HEALTH CARE ACTIVITIES: Pharmaceutical Consumption. *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*. 88–89.

OECD, 2017. Health at a Glance 2017: OECD indicators [online]. Dostupné z: http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017/antidepressant-drugs-consumption-2000-and-2015-or-nearest-year_health_glance-2017-graph181-en, staženo 8.2.2018

PAINTER, Meghan, Megan BUERKLEY, Matthew L JULIUS, Alan VAJDA a David NORRIS, 2016. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment ANTIDEPRESSANTS AT ENVIRONMENTALLY RELEVANT CONCENTRATIONS AFFECT PREDATOR AVOIDANCE BEHAVIOR OF LARVAL FATHEAD MINNOW ... **28**(June), 2677–2684. Dostupné z: <https://doi.org/10.1897/08-556.1>, staženo 25.1.2018

PETROVIĆ, Mira, Biljana ŠKRBIĆ, Jelena ŽIVANČEV, Laura FERRANDO-CLIMENT a Damia BARCELO, 2014. Determination of 81 pharmaceutical drugs by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with hybrid triple quadrupole-linear ion trap in different types of water in Serbia. *Science of the Total Environment* [online]. **468–469**, 415–428. ISSN 18791026.

PHILLIPS, Patrick J., Steven G. SMITH, D. W. KOLPIN, Steven D. ZAUGG, Herbert T. BUXTON, Edward T. FURLONG, Kathleen ESPOSITO a Beverley STINSON, 2010. Pharmaceutical formulation facilities as sources of opioids and other pharmaceuticals to wastewater treatment plant effluents. *Environmental Science and Technology* [online]. **44**(13), 4910–4916. ISSN 0013936X. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893609/>, staženo 22.1.2018

PHY, Caldwell, P SURESHKUMAR a Wong WCF, 2016. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children (Review) [online]. (1). Dostupné z: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002117.pub2/pdf>, staženo 22.1.2018

PLIEGO, Gema, Nikos XEKOUKOULOTAKIS, Danae VENIERI, Juan A. ZAZO, Jose A. CASAS, Juan J. RODRIGUEZ a Dionissios MANTZAVINOS, 2014. Complete degradation of the persistent anti-depressant sertraline in aqueous solution by solar photo-Fenton oxidation. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* [online]. **89**(6), 814–818. ISSN 10974660.

POYATOS, J. M., M. M. MUÑO, M. C. ALMECIJA, J. C. TORRES, E. HONTORIA a F. OSORIO, 2010. Advanced oxidation processes for wastewater treatment: State of the art. *Water, Air, and Soil Pollution* [online]. **205**(1–4), 187–204. ISSN 00496979. Dostupné z: <https://slideheaven.com/advanced-oxidation-processes-for-wastewater-treatment-state-of-the-art.html>, staženo 8.2.2018

RODGERS, James D a Nigel J BUNCE, 2001. REVIEW PAPER TREATMENT METHODS FOR THE REMEDIATION OF NITROAROMATIC EXPLOSIVES. **35**(9), 2101–2111.

SANTOKE, Hanoz, Weihua SONG, William J. COOPER a Barrie M. PEAKE, 2012. Advanced oxidation treatment and photochemical fate of selected antidepressant pharmaceuticals in solutions of Suwannee River humic acid. *Journal of Hazardous Materials* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **217–218**, 382–390. ISSN 03043894.

SHAO, Hai-yang, Ming-hong WU, Fei DENG, Gang XU, Ning LIU, Xu LI a Liang TANG, 2018. Electron beam irradiation induced degradation of antidepressant drug fluoxetine in water matrices. *Chemosphere* [online]. **190**, 184–190. ISSN 00456535.

SCHULTZ, Melissa M., Edward T. FURLONG, Dana W. KOLPIN, Stephen L. WERNER, Heiko L. SCHOENFUSS, Larry B. BARBER, Vicki S. BLAZER, David O. NORRIS a Alan M. VAJDA, 2010. Antidepressant pharmaceuticals in two U.S. effluent-impacted streams: Occurrence and fate in water and sediment and selective uptake in fish neural tissue. *Environmental Science and Technology* [online]. **44**(6), 1918–1925. ISSN 0013936X.

SILVA, Liliana J G, Celeste M. LINO, Leonor M. MEISEL a Angelina PENA, 2012. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach. *Science of the Total Environment* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **437**, 185–195. ISSN 00489697.

SILVA, Vanessa Honda Ogihara, Ana Paula DOS SANTOS BATISTA, Antonio Carlos SILVA COSTA TEIXEIRA a Sueli Ivone BORRELY, 2016. Degradation and acute toxicity removal of the antidepressant Fluoxetine (Prozac®) in aqueous systems by electron beam irradiation. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. B.m.: Environmental Science and Pollution Research, **23**(12), 11927–11936. ISSN 16147499.

THE FISH GUIDE, 2011, *Grammarus pulex*, <http://www.thefishguide.com/freshwater-shrimps-gammarus-pulex-live-fish-food>, staženo 7. 3. 2018

TIJANI, Jimoh O., Ojo O. FATOBA, Omotola O. BABAJIDE a Leslie F. PETRIK, 2016. Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. *Environmental Chemistry Letters* [online]. B.m.: Springer International Publishing, **14**(1), 27–49. ISSN 16103661.

UMAR, Muhammad a Hamidi Abdul AZIZ, 2011. Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants in Water Muhammad. *Intech* [online]. Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.5772/53699>, staženo 18.3.2018

WAYNE, Carol E a Richard P WAYNE, 1996. *Photochemistry*. Oxford: Oxford University Press. ISBN 0-19-855886-4.

WIKIMEIDA COMMONS, 2005, *Danio rerio*, https://commons.wikimedia.org/wiki/Danio_rerio#/media/File:Brachydanio_rerio.jpg, staženo 7.3.2018

WIKIMEIDA COMMONS, 2006, *Xenopus laevis*, https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/ad/Gemeiner_Krallenfrosch_-_Xenopus_laevis_-_aus_Afrika_ArM.jpg, staženo 7.3.2018

WIKIMEDIA COMMONS, 2008, *Sepia officinalis*, https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Sepia_officinalis_%28aquarium%29.jpg, staženo 7.3.2018

WIKIMEIDA COMMONS, 2014, *Pimephales promelas*, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31206170>, staženo 7.3.2018

WIKIPEDIA, 2018, <https://www.wikipedia.org/>, staženo 22.1.2018

WIKIWAND, 2018, *Daphnia magna*, http://www.wikiwand.com/en/Daphnia_magna#/overview, staženo 7.3.2018

WU, Minghong, Shuai LIU, Lei HU, Haidong QU, Chenyuan PAN, Penghui LEI, Yingjia SHEN a Ming YANG, 2017. Global transcriptomic analysis of zebrafish in response to embryonic exposure to three antidepressants, amitriptyline, fluoxetine and mianserin. *Aquatic Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier, **192**(September), 274–283. ISSN 18791514.

YANG, Ming, Wenhui QIU, Jingsi CHEN, Jing ZHAN, Chenyuan PAN, Xiangjie LEI a Minghong WU, 2014. Growth inhibition and coordinated physiological regulation of zebrafish (*Danio rerio*) embryos upon sublethal exposure to antidepressant amitriptyline. *Aquatic Toxicology* [online]. B.m.: Elsevier B.V., **151**, 68–76. ISSN 18791514.

YANG, Ming, Shuai LIU, Lei HU, Jing ZHAN, Penghui LEI a Minghong WU, 2018. Effects of the antidepressant, mianserin, on early development of fish embryos at low environmentally relevant concentrations. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. B.m.: Elsevier Inc., **150**(January 2017), 144–151. ISSN 01476513.