

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra chemie



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

**Možnosti remediace půd kontaminovaných rezidui léčiv a
jejich metabolitů**

Bakalářská práce

Zuzana Hejlová

Veřejná správa v zemědělství a krajině

doc. Ing. Petr Kačer, Ph.D.

© 2023 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Možnosti remediace půd kontaminovaných rezidui léčiv a jejich metabolitů" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17.4.2023

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu doc. Ing. Petru Kačerovi, Ph.D., za velmi vstřícný přístup při vedení práce, jeho ochotu a věnovaný čas. Dále bych ráda poděkovala své rodině a všem blízkým za potřebnou podporu nejen při psaní bakalářské práce, ale i v průběhu celého bakalářského studia.

Možnosti remediace půd kontaminovaných rezidui léčiv a jejich metabolitů

Souhrn

Tato práce si kládla za cíl zmapovat cesty vstupu léčiv do životního prostředí, popsat jejich vliv na necílové organismy a identifikovat nejvhodnější remediační techniky pro odstranění těchto léčiv z odpadních vod a půd. Práce se zaměřila především na vysoce biologicky aktivní látky, konkrétně cytostatika a hormonální přípravky.

V první části práce byla pozornost věnována mechanismu účinku těchto léčiv, vzniku jejich metabolitů i cestám vstupů do životního prostředí. Byly popsány procesy čištění odpadních vod a zhodnocena kontaminace půd rezidui těchto léčiv. Cytostatika působí cytotoxicky a mohou vést ke vzniku nádorů a nezvratným změnám buněk necílových organismů. Estrogen z hormonální antikoncepce je jedním z nejpotentějších endokrinních disruptorů, proto i jeho stopová koncentrace způsobuje poruchy sexuálních funkcí či změny pohlaví, což vede k významné nerovnováze postižených populací.

Ve druhé části práce byly mapovány možnosti remediace půd, a to především bioremediace a pokročilé oxidační procesy. Pro cyklofosfamid a ifosfamid, dvě léčiva ze skupiny cytostatik, byla zjištěna maximální hodnota biodegradace 72 %. Při kombinaci metod biodegradace a pokročilých oxidačních procesů bylo dosaženo až 99% účinnosti odstranění těchto léčiv z testovaných vzorků odpadních vod. Existují i cytostatika, jako azathioprin a etoposid, u kterých byla pozorována 100% účinnost odstranění z odpadní vody při procesu biodegradace nemocničních odpadních vod v bioreaktoru naočkované kulturou houby *Trametes versicolor*. Naopak pro cyklofosfamid a ifosfamid byla hodnota biodegradace ve stejných podmínkách minimální. K biodegradaci estrogenů může docházet již v procesu čištění v aktivačních nádržích, a to za činnosti bakterií např. rodu *Cornybacterium*, *Sphingomonas*, *Novosphingum*, *Comamonas*, *Rhodococcus* či *Pseudomonas*. Dalším příkladem bioremediace estrogenů je zelená řasa rodu *Nanochloris*, která prokázala až 60% účinnost degradace estradiolu a ethylinestradiolu během sedmi dní působení v čistírně odpadních vod. Účinnost bioremediace půd kontaminovaných syntetickými estrogeny v laboratoři a *in situ* se však může lišit vlivem faktorů půdního prostředí, jako je osmolarita, pH, salinita, zdroje uhlíku či další znečištění půdy.

V závěru práce byla pozornost věnována pokročilým oxidačním procesům, které využívají energii syntetického UV záření či sluneční energii pro produkci velmi reaktivních forem kyslíku, schopných ničit širokou škálu organických sloučenin. Tyto procesy jsou často dražší než konvenční biologické čištění odpadních vod, ale v konečném důsledku umožňují průběh bioremediace i tam, kde by předtím nebyla účinná, a v kombinaci obou těchto metod spočívá velký potenciál odstranění škodlivých organických sloučenin z půd a vod.

Klíčová slova: cytostatika, estrogen, remediace, odpadní vody, léčiva, pokročilé oxidační procesy

Possibilities of remediation of soils contaminated by drug residues and their metabolites

Summary

The aim of this thesis was to map the routes of entry of pharmaceuticals into the environment, to describe their impact on non-target organisms and identify the most appropriate remediation techniques for the removal of these pharmaceuticals from wastewater and soils. The thesis focused mainly on highly biologically active substances, precisely cytostatics and hormonal substances.

In the first part of the paper, attention was paid to the mechanism of action of these drugs, the formation of metabolites and the routes of entry into the environment. The processes of wastewater treatment were described and the contamination of soils with residues of these drugs was evaluated. Cytostatics are cytotoxic and can lead to tumour formation and irreversible changes in the cells of non-target organisms. Estrogen from hormonal contraceptives is one of the most potent endocrine disruptors, therefore even trace concentrations of estrogen cause sexual dysfunction or sex changes, leading to significant imbalances in affected populations.

In the second part of the thesis, soil remediation options were mapped, especially bioremediation and advanced oxidation processes. A maximum biodegradation value of 72 % was found for cyclophosphamide and ifosfamide, two drugs from the cytostatic group. When biodegradation and advanced oxidation processes were combined, up to 99% removal efficiency was achieved. There are also cytostatics, such as azathioprine and etoposide, for which 100% removal efficiency from wastewater was observed in the biodegradation process of hospital wastewater in a bioreactor inoculated with a culture of the fungus *Trametes versicolor*. On the contrary, for cyclophosphamide and ifosfamide, the biodegradation value was minimal under the same conditions. Biodegradation of estrogens may already occur in the treatment process in the activation tanks, under the action of bacteria such as *Corynebacterium*, *Sphingomonas*, *Novosphingium*, *Comamonas*, *Rhodococcus* or *Pseudomonas*. Another example of estrogen bioremediation is the green alga *Nanochloris*, which has demonstrated up to 60% degradation efficiency of estradiol and ethylenestradiol within seven days of exposure in a wastewater treatment plant. However, the bioremediation efficiency of soils contaminated with synthetic estrogens in the laboratory and *in situ* may vary due to soil environmental factors such as osmolarity, pH, salinity, carbon sources or other soil contamination.

The paper concluded with a focus on advanced oxidative processes that use the energy of synthetic UV or solar energy to produce highly reactive oxygen species capable of destroying a wide range of organic compounds. These processes are often more expensive than conventional biological wastewater treatment, but ultimately allow bioremediation to proceed where it would not have been effective before, and in the combination of these two methods lies great potential for removing harmful organic compounds from soils and waters.

Keywords: cytostatics, estrogen, remediation, wastewater, pharmaceuticals, advanced oxidation processes

Obsah

1	Úvod.....	7
2	Cíl práce	8
3	Literární rešerše	9
3.1	Léčiva	9
3.1.1	Klasifikace léčiv.....	10
3.1.2	Metabolity léčiv	10
3.1.3	Cytostatika	11
3.1.4	Hormonální přípravky.....	12
3.1.4.1	Estrogeny.....	13
3.1.5	Imunosupresiva	14
3.2	Kontaminace půdy léčivy	15
3.2.1	Cesty vstupu léčiv do půd	17
3.2.2	Čistírny odpadních vod	19
3.2.3	Kontaminace půdy cytostatiky a imunosupresivy	20
3.2.4	Kontaminace půdy hormony	22
3.3	Možnosti remediace půd.....	23
3.3.1	Bioremediace	24
3.3.1.1	Fytoremediace	25
3.3.1.2	Bioremediace půd kontaminovaných léčivy	27
3.3.2	Pokročilé oxidační procesy	30
3.3.2.1	Využití pokročilých oxidačních procesů pro léčiva.....	30
3.3.3	Další metody remediace.....	31
3.3.3.1	Fyzikální metody.....	31
3.3.3.2	Kombinované metody	32
4	Závěr.....	33
5	Literatura	34
6	Seznam použitých zkratk a symbolů	42
7	Samostatné přílohy.....	I

1 Úvod

Význam studia výskytu kontaminantů z oblasti léčiv ve všech složkách životního prostředí roste spolu s rychlým rozvojem farmaceutického průmyslu a rostoucími objemy aplikovaných léčiv, přesto bylo donedávna této problematice věnováno jen velmi málo pozornosti. Nyní ale toto téma nabírá na důležitosti, primárně vzhledem k tomu, že léčivé přípravky představují biologicky aktivní substance a jsou vyvíjeny s cílem vysoké stability, což může v životním prostředí vyvolávat řadu negativních efektů. Čím dál více je výzkum zaměřen na analýzu obsahu a hodnocení negativních dopadů zbytků farmaceutických látek v živých i neživých složkách přírody. Léčiva a jejich metabolity nacházíme v půdě, sedimentech, podzemní i pozemní vodě. Cesty jejich vstupu do životního prostředí můžeme sledovat přes odpadní vody a skládky pevných odpadů. Léčiva mají specifické vlastnosti, které vedou k tendenci bioakumulovat se v tkáních živých organismů, a to nejen těch cílových. Biologická aktivita léku či jeho metabolitu mnohdy přetrvává i po tom, co látka opustí cílový organismus, tedy organismus, ve kterém vyvolala léčivý účinek. Ačkoliv zdánlivě jsou do odpadních vod vyloučena minimální množství aktivních látek, v dlouhodobém horizontu je souhrnná koncentrace schopna vyvolat škodlivý účinek ve vodních i suchozemských organismech a v některých případech může být i stopová koncentrace toxická. (Halling-Sørensen et al. 1998)

Problematika se týká mnohých skupin léčiv, včetně analgetik, antibiotik, antiepileptik, β -blokátorů, cytostatik a hormonální antikoncepce, které mají vysoký potenciál ovlivňovat různé fyziologické funkce vodních organismů. (Caliman & Gavrilescu 2009)

Jejich remediace z životního prostředí se téměř výhradně provádí remediací kontaminovaných vod, protože tyto procesy lze implementovat přímo v čistírnách odpadních vod či alespoň vhodně kvantifikovat. Kontaminované vody byly sledovány po celém světě, dnes již i na těch nejodlehlejších místech. Možnosti remediace zahrnují bioremediaci pomocí mikroorganismů či rostlin a abiotické formy remediace, především pokročilé oxidační procesy.

2 Cíl práce

Cílem práce bylo získat ucelený pohled na kontaminaci půd, případně dalších složek životního prostředí, vysoce biologicky aktivními látkami z oblasti léčiv, jako jsou cytostatika, immunosupresiva a hormonální přípravky, a zmapovat možnosti jejich remediace. Konkrétně bylo cílem zmapovat cesty vstupu léčiv a jejich metabolitů do půd a možnosti dekontaminace této složky životního prostředí. Dále si práce kladla za cíl porovnání různých forem dekontaminace s přirozenou degradací léčiv půdní mikroflórou.

3 Literární rešerše

3.1 Léčiva

Definice léčivé látky (léčiva) je ukotvena v české legislativě. Dle Zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, § 2, odstavce 1, se léčivým přípravkem rozumí:

a) látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo

b) látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.

Mezi konkrétní léčiva, která odpovídají této definici, pak dle zákona 378/2007 Sb., § 2, odstavce 2, patří například:

- „humánní léčivé přípravky určené pro použití u lidí nebo podání lidem,
- radiofarmaka, kterými se rozumějí léčivé přípravky, které, jsou-li připraveny k použití, obsahují 1 nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařský účel,
- rostlinné léčivé přípravky obsahující jako účinné složky nejméně 1 rostlinnou látku nebo nejméně 1 rostlinný přípravek nebo nejméně 1 rostlinnou látku v kombinaci s nejméně jedním rostlinným přípravkem,
- léčivé přípravky pro genovou terapii, kterými se rozumějí biologické léčivé přípravky s léčivou látkou, jež obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu, nebo je touto kyselinou tvořena, používanou nebo podávanou lidem k regulaci, opravě, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, přičemž léčebný, preventivní nebo diagnostický účinek těchto léčivých přípravků se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny nebo na produkt genetické exprese této sekvence; léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním.“ (Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, § 2 2007)

Hodnoty spotřeby léčiv v ČR i ve světě a výdajů na léky mají dlouhodobě rostoucí tendenci. Významným faktorem je neustálý vývoj nových technologií léčby a rozvoj specializovaných léčebných center. Nově vzniklá centra, především pro onkologické pacienty, jsou důvodem vysokých výdajů za „centrové léky“ – speciální moderní léky, které mohou být podávány pouze lékaři se speciálním oprávněním a potřebnou specializací. (Český statistický úřad 2022) Záměrem podání léčiva je jeho zadržení v cílovém organismu na tak dlouho, aby bylo docíleno jeho maximální působnosti. Obecně se dá proces působení léčiva na organismus rozdělit do tří fází: absorpce léčiva, jeho distribuce v organismu a metabolismus neboli biotransformace. (Knejzlík et al. 2000)

V první fázi je lék transportován z místa podání do krevního oběhu. Mezi faktory ovlivňující tento proces patří, mimo jiné, absorpční konstanta a biologická dostupnost. Absorpční konstanta udává rychlost absorpce a biologická dostupnost nám říká, kolik procent podaného léku se dostane do krevního oběhu a je tedy využito v dalších fázích. Ve druhé fázi se léčivo dostane z krevního oběhu do tkání organismu. Při třetí fázi, biotransformaci, se pak léčivo přemění na sloučeninu rozpustnou ve vodě, která je následně vylučována z organismu. K této přeměně nejčastěji dochází v játrech. (Kümmerer 2013)

3.1.1 Klasifikace léčiv

Dle Světové zdravotnické organizace byly definovány Anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) skupiny léčiv, které jsou nejběžnější mezinárodní klasifikací léčiv. Těchto skupin je celkem 14, pro potřeby této práce jsou však relevantní zejména následující:

- G: Urogenitální trakt a pohlavní hormony
- H: Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulínu
- L: Antineoplastika a imunomodulující léčiva

(World Health Organization 2022)

3.1.2 Metabolity léčiv

Metabolity léčiv jsou výsledné produkty látkové přeměny léčiv, které vznikají při biotransformaci léčiv v játrech. Játra představují hlavní biotransformační orgán, především zde vznikají biotransformační enzymy. (Šiller 2010)

Při biotransformaci v organismu jsou léčiva do různé míry, na základě jejich chemické struktury, modifikována reakcemi katalyzovanými právě těmito enzymy. Z lipofilních sloučenin vznikají metabolity rozpustné ve vodě, což umožňuje jejich snadné vyloučení z těla. Jiná léčiva, například některá cytostatika, jsou primárně podávána v podobě tzv. „proléčiva“ a až jejich přeměna v játrech vytvoří konečnou účinnou formu. V tomto případě nejsou metabolity pouze zbytky léčiv, ale jedná se o aktivní nositele farmakologického účinku. (Kwon 1999)

Nelze tedy obecně říct, že při biotransformaci léčiv vznikají pouze inaktivní formy, protože metabolismus léčiv je obecně souborem mnoha reakcí, jejichž výsledkem je široká škála metabolitů s různou biologickou aktivitou. (Anderson & Miller 2002)

Metabolity léčiv jsou také často detekovány v životním prostředí, a dokonce se někdy vyskytují ve vyšších koncentracích než jejich mateřské látky. Například Weigel et al. (2004) studovali protizánětlivé léčivo ibuprofen a jeho metabolity hydroxyibuprofen a karboxyibuprofen v různých vzorcích odpadních vod. Bylo zjištěno, že karboxyibuprofen je ve vzorcích přítoku koncentrovanější než hydroxyibuprofen a IBU. Podobně byla nalezena i vyšší koncentrace desmethylcitalopramu, metabolitu citalopramu (antidepresivum). (Weigel et al. 2004; Nguyen et al. 2019)

3.1.3 Cytostatika

Cytostatika, jinak také antineoplastika, jsou léky používané k léčbě rakoviny. Můžeme se setkat i s pojmenováním protinádorová léčiva, chemoterapie nebo cytotoxická léčiva. Tyto léky jsou vyráběny v mnoha formách, včetně tekutin nebo tablet. (The National Institute for Occupational Safety and Health 2022)

Léky s cytostatickým účinkem jsou takové léky, jejichž mechanismus působení spočívá v inhibici množení nádorových buněk. Hlavním znakem cytostatik je však jejich neselektivnost vůči buňkám, což znamená, že působí i na zdravé buňky v cílovém organismu a blokuje jejich růst. (Vorlíček et al. 2013) V praxi to znamená například útlum růstu kostní dřeně, poškození vnitřních sliznic a vypadávání vlasů. (Lüllmann et al. 2004). Chemoterapie v obecném slova smyslu označuje podávání jakékoliv chemické látky s léčivým účinkem. Nejčastěji se však setkáme s pojmem chemoterapie v kontextu onkologie, tedy léčby cytostatiky. (Vorlíček et al. 2013) Množství výzkumů, které sledují kontaminaci pracovního prostředí cytostatiky a důsledky profesní expozice těmito látkám, naznačuje jejich toxicitu i ve stopových koncentracích. Mezi rizika práce s cytostatiky patří mutagenita, karcinogenita a teratogenita. (Fransman et al. 2005)

Podle systému anatomické terapeutické klasifikace (ATC), na základě různých chemických struktur a biofyzikálních a chemických vlastností, jsou protirakovinná léčiva klasifikována do čtyř hlavních skupin: antineoplastika (L01), endokrinní terapie (L02), imunomodulační látky (L03) a imunosupresiva (L04). (World Health Organization 2022)

V těchto skupinách existuje více než 260 cytostatických léků. Cytostatika jsou považována za silně mutagenní látky. (Szikriszt et al. 2016)

V Evropě je při chemoterapii používáno zhruba 50 cytostatických látek. (Šídllová et al. 2011)

Ze všech výše uvedených charakteristik je zřejmé, že cytostatika představují významné enviromentální riziko. Největší pozornost je v tomto případě věnována přítomnosti reziduí těchto látek v odpadních vodách opouštějících zdravotnická zařízení (nemocnice), kde se s těmito látkami nakládá. (Kovalova et al. 2012) Cytotoxicita odpadních vod se zvyšuje také při vylučování aktivních cytostatických metabolitů do komunálních odpadních vod. (Weissbrodt et al. 2009)

3.1.4 Hormonální přípravky

Hormonální léčiva jsou velmi obsáhlou skupinou, která zahrnuje mnoho rozličných druhů léků s širokým spektrem účinků. To vyplývá ze samotné podstaty hormonů, což jsou produkty endokrinních žláz, které se v organismu chovají jako chemické přenašeče. Jsou transportovány krevním řečištěm do tkání nebo orgánů. Pracují pomalu, v průběhu času a ovlivňují mnoho různých procesů, například růst a vývoj, metabolismus, sexuální funkce a reprodukci a náladu. (Švíglerová 2009)

Je vhodné zde zmínit endokrinní disruptory (EDC), což jsou látky, které aktivně působí na žlázy produkující hormony nebo látky, jež mají napodobit činnost tělu přirozených hormonů. Nejvýznamnější endokrinní disruptory jsou estrogény. (Kotyza et al. 2009)

Vzhledem k tomu, že endogenní hormony jsou typicky přítomny v těle ve velmi nízkých koncentracích, expozice i stopového množství hormonálně aktivních látek může narušit správnou funkci endokrinního systému. (Rang & Dale 1991) Hovoříme zde o tzv. bezprahové toxicitě, což znamená, že látka působí při jakékoliv nenulové koncentraci. (Pavlíková et al. 2008)

V rámci klasifikace ATC lze hormony zařadit do dvou skupin: G: Urogenitální systém a pohlavní hormony a H: Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a insulinu. Ty se dále dělí na několik podskupin:

- G01 Gynekologika, antiinfektiva a antiseptika
- G02 Jiná gynekologika
- G03 Pohlavní hormony a léky ovlivňující genitální systém
- G04 Urologika
- H01 Hormony hypofýzy a hypotalamu
- H02 Kortikosteroidy pro systémové užití
- H03 Léky štítné žlázy
- H04 Hormony pankreatu
- H05 Homeostasa kalcia

(World Health Organization 2022)

Protože hormonální látky jsou příliš široký pojem, v rámci této práce se zaměříme na estrogen ze skupiny G03: Pohlavní hormony a léky ovlivňující genitální systém. Do této skupiny řadíme mimo estrogen i progesteron a testosteron. (World Health Organization 2022)

Kombinovaná orální kotraceptiva, tedy hormonální antikoncepční přípravky, v dnešní době nejčastěji obsahují nejen syntetický estrogen, ale i syntetickou formu progesteronu, což

je druhý nejvýznamnější ženský pohlavní hormon po estrogeneru. V současnosti je nejčastěji používaným estrogenem ethinylestradiol a běžně používanými progesterony jsou levonorgestrel a norethisteron. (Okkerman et al. 2001)

3.1.4.1 Estrogeny

Estrogeny jsou primárně ženské pohlavní hormony, které jsou produkovány vaječníky a žlutým tělískem. Mezi přirozené estrogeny řadíme estradiol, estriol a estron. Estradiol je hlavní struktura používaná k vytvoření syntetických hormonů jako je ethinylestradiol (EE2), mestranol, ethylestradiol či estradiolvalerát, které jsou používány především do antikoncepčních pilulek. (Okkerman et al. 2001)

Estrogeny patří do skupiny steroidních hormonů, jsou hydrofobní a v krvi jsou vázány na transportní bílkoviny jako je SHBG (sex hormon binding globulin) či albumin. Estrogeny snadno pronikají buněčnou membránou a v buňce se vážou na estrogenové receptory. Zajišťují funkčnost reprodukčního systému, pravidelnost menstruačního cyklu i sekundární pohlavní znaky. Estrogeny v ženském těle ovlivňují metabolismus, chrání pohybový aparát i cévní soustavu. Hladina estrogenů a podílné zastoupení jednotlivých druhů se mění jak v průběhu menstruačního cyklu, tak v průběhu celého života. Estrogeny hrají významnou roli v těhotenství či během menopauzy. (Sznepková 2020)

Existují i jiné látky s estrogením účinkem, které nejsou přirozenou součástí lidského organismu, nazýváme je estrogeny exogenní nebo také enviromentální. Jedná se konkrétně o fytoestrogeny, mykoestrogeny a xenoestrogeny. (Kujalová et al. 2007) Už v roce 2000 bylo známo více než 40 nesteroidních chemických sloučenin, u kterých byly identifikovány účinky napodobující přirozený estrogen 17 β -estradiol (Soto et al. 1995)

Fytoestrogeny, látky rostlinného původu, se nachází například v sóje a jiných luštěninách, listové zelenině, obilninách, máte peprné či jetelu lučním. Mezi mykoestrogeny patří toxiny produkované plísní *Fusarium sp.*, která napadá obilniny. Hlavním mykotoxinem této plísně je zearalenon a jeho deriváty α - a β -zearalanol. Jako příklad méně známých a xenoestrogenů lze uvést některé z pesticidů, jako je DDT, endosulfan či atrazin, dále některé polychlorované bifenyly, polyaromatické uhlovodíky, dioxiny, furany či kadmium. Bez pochyby nejvýznamnějšími xenoestrogeny jsou však různé formy léků hormonální antikoncepce. Estrogenové receptory v buňce vykazují schopnost pro navázání širokého spektra sloučenin nesteroidní povahy s estrogením účinkem. Tyto látky mohou být strukturně analogické přirozenému estrogeneru, 17 β -estradiolu, ale není to podmínkou. (Kujalová et al. 2007)

Především protože paleta popsaných exogenních estrogenů je velmi rozličná, nepodařilo se doposud stanovit obecně platné nositele estrogení aktivity. (Körner et al. 2000)

Společné mají exogenní estrogeny především to, že jsou lipofilní, odolné vůči rozkladu a vykazují schopnost bioakumulace v tuku a biomembránách. (Kujalová et al. 2007)

3.1.5 Imunosupresiva

Imunosuprese je stav imunitního systému, ve kterém není schopen správně reagovat na cizorodé látky. Imunosuprese přirozeného původu je stav způsobený některými mikroorganismy, které napadají imunitní systém, nejvýznamnější z nich je virus HIV. Imunosuprese ve farmakologickém kontextu je umělé a záměrné potlačení funkcí imunitního systému. Imunosupresivní látky jsou takové látky, které potlačují imunitní funkce jedním z několika mechanismů účinku. Klasická cytotoxická imunosupresiva působí inhibicí syntézy DNA. Jiná mohou působit prostřednictvím aktivace T-lymfocytů či inhibicí aktivace pomocných lymfocytů. Imunosupresiva se používají jako prevence odmítnutí orgánu při transplantaci, kdy je potřeba zabránit imunitní reakci organismu proti transplantátu. Dále se využívají na léčbu autoimunitních onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza, revmatoidní artritida, Crohnova choroba nebo lupus. Nejvíce využívaná jsou imunosupresiva na principu inhibice kalcineuronu. Zástupcem je především takrolimus (TAC), kyselina mykofenolová (MPA) či cyklosporin. (National Library of Medicine 2020)

3.2 Kontaminace půdy léčivy

Kontaminace půdy znamená zvýšený obsah polutantů (nežádoucích látek) v půdě. Kontaminace je významná forma degradace půdy, která vede ke snížení kvality půdy a k mnoha nevídaným projevům. Prvním z nich je překročení limitních hodnot nežádoucích látek v rostlinách. Každý rizikový prvek má stanovenou jistou hranici toxicity a překročení této hranice může vést k inhibici růstu rostlin a zmenšení objemu výnosu zemědělských plodin. Menší pokryv rostlinného patra vede k prohloubení dopadů větrné a vodní eroze. Kontaminanty v půdě také zvyšují zátěž na potravní řetězec, mimo jiné i rostlinná krmiva musí splňovat limitní hodnoty rizikových prvků. Dále míra kontaminace půdy ovlivňuje činnost a složení půdních mikroorganismů, což narušuje proces humifikace. Mimo to je následkem kontaminace zhoršená kvalita povrchové i podzemní vody. V neposlední řadě kontaminovaná půda může přímo ohrozit osoby, které s ní přijdou do styku. Cestou vstupu do organismu jsou především inhalace či vstup přes pokožku. (Vácha 2019)

Povahu kontaminace lze rozdělit dle zdroje znečištění na plošnou či bodovou. Plošná kontaminace je výsledkem aplikace kalů z čistíren odpadních vod, hnojiv a pesticidů na zemědělskou půdu. Bodová kontaminace vzniká z jednotlivých zdrojů, jakými mohou být odpadní vody či skládky odpadů. (Sáňka & Materna 2004)

Působení léčiv na životní prostředí byla dlouhou dobu věnována jen velmi malá pozornost. Důvodem, proč jsou léky významné jako mikropolutanty životního prostředí, je to, že jsou vyvíjeny s cílem zajistit dlouhodobou biologickou účinnost. Často se vyznačují určitým typem fyzikálně-chemického chování, např. jsou lipofilní, aby mohly procházet membránami, jsou perzistentní, aby se zabránilo tomu, že látka bude aktivní dříve, než se dostane do místa určeného působení. Léčivé látky tak mají mnoho vlastností vedoucích k jejich bioakumulaci a vyvolání nežádoucích účinků ve vodních nebo suchozemských ekosystémech. (Halling-Sørensen et al. 1998)

Na základě jejich fyzikálně-chemických vlastností lze léčiva v kontextu vlivu na životní prostředí rozdělit do tří skupin. Rozhodující fyzikálně-chemickou vlastností je zde rozpustnost, hodnota konstanty kyselosti a hodnota Henryho konstanty. Tři typy osudu léčiva po cestě do životního prostředí jsou následující:

- Látka je nakonec mineralizována na oxid uhličitý a vodu.
- Látka je lipofilní a není snadno rozložitelná, takže její část zůstane v kalu čistírny. V případě, že se kal rozptýlí na polích za účelem hnojení, mohou tyto látky ovlivňovat půdní mikroorganismy.
- Látka je metabolizována na hydrofilní formu původní lipofilní látky, která je však přesto stále odolná proti rozkladu, a tak projde čistírnou odpadních vod a dostane se do vodního toku, do něž je odpadní voda odváděna. Zde může ovlivnit vodní organismy. (Halling-Sørensen et al. 1998)

I Kotyza et al. uvádí dle stejných kritérií tuto klasifikaci ve zjednodušené formě:

- Lehce odbouratelné látky
- Hydrofilní látky
- Lipofilní látky (Kotyza et al. 2009)

Zdroje se shodují na tom, že z hlediska vlivu na životní prostředí jsou nejnebezpečnější látky lipofilní, protože mají potenciál začlenit se do potravních řetězců. Kotyza et al. dále uvádí, že výše uvedené klasifikační parametry nejsou vždy snadno zjištělné a problémem je i to, že dvě látky s rozdílným chemickým složením mohou nést stejný léčebný účinek. (Halling-Sørensen et al. 1998; Kotyza et al. 2009)

Humánní léčiva jsou zařazena na oficiálním seznamu nově vznikajících znečišťujících látek, který uvádí Organizace spojených národů. Nejvíce znepokoujícími léky ve vodních systémech jsou dle OSN zejména ty z následujících klasifikačních skupin: analgetika a protizánětlivé léky, antibiotika, antidepresiva, antiepileptika, kardiovaskulární léky, cytostatika a hormony. (Bracamontes-Ruelas et al. 2022)

Chování široké škály farmaceutických přípravků v půdách ještě nebylo odhaleno. Kromě toho jsou k dispozici jen omezené informace o tom, jak vlastnosti různých půd ovlivňují sorpci léčiv. To je způsobeno tím, že předchozí studie při svých analýzách obvykle používaly modelové matrice či čistírenský kal. Ve studii Kodešové et al. (2015) byly hodnoceny sorpční izotermy pro 7 léčivých látek a 13 reprezentativních půd České republiky. Nejvyšší sorpce byla naměřena pro klaritromycin následovaný trimetoprimem (antibiotika), dále pro metoprolol a atenolol (β -blokátory), klindamycin (antibiotikum), karbamazepin (antiepileptikum) a nejnižší sorpce pro sulfametoxazol (antibiotikum). Nejvyšší mobilita v půdě byla pozorována u sulfamethoxazolu a karbamazepinu, které, pokud jsou přítomny v půdách, mohou kontaminovat podzemní vodu nebo se hromadit v rostlinách. Sorpční koeficienty těchto léčiv byly dány do souvislosti i s rozličnými půdními vlastnostmi. Ve dvou případech (trimetoprim a karbamazepin) byla sorpce ovlivněna především hodnotou oxidovatelného uhlíku (Cox). Ve čtyřech případech sorpce závisela na dvou faktorech: pH půdy a dostupné vazby pro sorpci. (Kodešová et al. 2015)

3.2.1 Cesty vstupu léčiv do půd

Existuje několik možností vstupu xenobiotik a konkrétně léčiv do půd. Kvantitativně hlavním zdrojem jsou odpadní vody z ČOV, které obsahují stopové množství léků vyloučených spotřebitelem. Po vnitřním léčebném účinku v lidském těle je léčivá látka vyloučena močí nebo stolicí jako směs metabolitů, v původní formě nebo ve formě konjugované s další látkou. Léčivo vyloučené z organismu dojde do čistírny odpadních vod. (Rang & Dale 1991)

Ne vždy mohou být biologicky aktivní látky obsažené v léčivech dokonale vyčištěny z odpadních vod. Farmaceuticky aktivní sloučeniny (Pharmaceutically active compounds, PhACs) jsou takové látky antropogenního původu uvolňované do vody a půdy, které mohou mít významný vliv na ekosystémy a lidské zdraví. Po průchodu čistírnou odpadních vod, která nedokáže tyto látky dokonale vyfiltrovat, se dostanou do prostředí v koncentracích v rozmezí od ng/l do mg/l pro vodu a ng/kg až mg/kg pro půdu. (Verlicchi et al. 2012)

Mezi 30 a 90 % podané dávky léků požitých člověkem je vyloučeno močí jako stále účinná látka a až 90 % reziduí léčiv zůstává v odpadních vodách i po ošetření v ČOV. (Rang & Dale 1991)

Předchozí výzkum 212 léků pro lidskou spotřebu vysledoval, že 35 % z nich je vyloučeno stolicí a 65 % je vyloučeno močí. Je však nezbytné zmínit, že 42 % z celkového množství léků vyloučených močí jsou jejich metabolity. (Tejada et al. 2014)

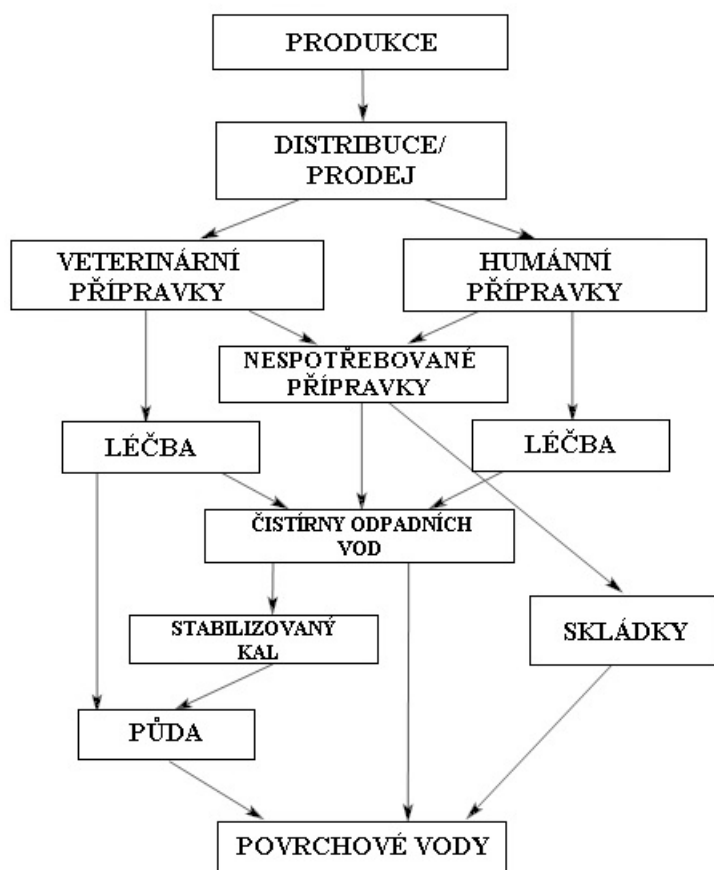
Vedlejším zdrojem léčiv v půdě jsou havarijní situace, které zahrnují chyby způsobené nevhodnou přepravou léků nebo chyby při skladování. Další z cest vstupu léčiv do životního prostředí je nešetrné nakládání s odpady a průsakové vody ze skládek odpadů. (Ministerstvo zemědělství ČR 2009)

Problémem je zde především nerespektování nařízení vrátit nepoužité léky do lékárny. Léky, vyhozené do popelnice komunálního odpadu, skončí na skládce a mohou být buď spáleny za nevhodných podmínek, nebo se dostat do průsakové vody ze skládky. Obě možnosti pak vedou k jejich uvolnění do půdy v podobě persistentních biologicky aktivních látek a jejich metabolitů. Stejně tak spláchnutí nepoužitých léčiv do záchoda vede k přímé kontaminaci odpadních vod a vodních organismů. (Vaniček n.d.)

Dle § 91 zákona č. 541/2020 Sb. o odpadech, znění od 01.02.2022, jsou provozovatelé lékárny povinni jednou ročně zasílat hlášení o produkci a nakládání s odpady převzatými od fyzických osob z domácností. Tento odpad musí skladovat odděleně od ostatních odpadů. Dále jsou provozovatelé lékáren povinni krajskému úřadu předat údaje o množství léků z domácností, které předali do zařízení pro nakládání s těmito odpady v průběhu uplynulého čtvrtletí. Tyto informace jsou krajským úřadem následně předány příslušnému ministerstvu prostřednictvím Informačního systému odpadového hospodářství. Objem takto likvidovaných léčiv neustále stoupá. V roce 2013 bylo zlikvidováno 281 tun léků z lékáren a v roce 2018 to bylo již 571 tun. Léky se likvidují ve spalovnách pro nebezpečný odpad při teplotách až 1200 °C a jedna tuna takto likvidovaného odpadu stojí kraj v průměru 34 tisíc Kč. I přesto, že jsou léky klasifikovány jako nebezpečné odpady, však až čtvrtina domácností vyhazuje léčiva do popelnic určených k běžnému odpadu nebo je splachuje do WC. V roce 2018 byla hodnota těchto léčiv bezmála 1,3 miliardy korun. (SÚKL 2020)

I když za hlavní zdroj kontaminace léčiv jsou považovány produkty vylučovacího systému léčených pacientů, existují i studie, poukazující na problematiku továren farmaceutického průmyslu. Následující řádky se budou věnovat studii autora Carlsson et al., která byla publikována v roce 2009 v časopise *Environmental Toxicology and Chemistry*. V rámci studie byla stanovena hladina léčiv ve vyčištěných odpadních vodách z jedné z největších společných čistíren pro farmaceutický průmysl v Indii, která odebírá odpadní vody z přibližně 90 velkokapacitních továren na léky. Hladiny 11 z 61 zkoumaných léků přesáhly hranici 100 µg/L. Šest z těchto bylo ze skupiny antibiotik, dále se jednalo o antihistaminika, antidepresiva, selektivní blokátory β1-receptorů či léky pro léčbu hypertenze. Pro studii byly jako modelové organismy použity *Danio rerio* a *Xenopus laevis*. U testovaných pulců byl zaznamenán o 40 % nižší nárůst tělesné hmotnosti i při nejnižší testované koncentraci odpadní vody (0,2 %), což prokazuje, že silně potentní složky v odpadních vodách nepříznivě ovlivňují vodní obratlovce už při velmi malých koncentracích. Mezi další projevy testovaných organismů patřily snížené spontánní pohyby, snížená pigmentace a snížená srdeční frekvence. (Carlsson et al. 2009)

Cesty vstupu léčiv do půdního prostředí jsou graficky znázorněny na Obrázku 1.



Obrázek 1: Toky léčiv a jejich metabolitů do jednotlivých složek životního prostředí (Kotyza et al. 2009)

3.2.2 Čistírny odpadních vod

Rozlišujeme tři základní typy čištění odpadních vod:

Primární čištění spočívá v mechanických procesech. Tato fáze odstraní ve vodě nerozpustné příměsi a hrubé nečistoty nad 0,1 mm. Mezi různé typy mechanického čištění patří cezení přes česle a síta, usazování (lapák šterku, lapák písku), vzplývání (lapák tuků, odloučení olejů a ropných látek), filtrace, flotace a odstředování (centrifugace). Tyto metody se mezi sebou doplňují a kombinují. (Wanner 2014) Sedimentační proces spočívá v usazování částic ke dnu vlivem gravitace. Základním kritériem požadovaným pro tento proces je rozdíl v hustotě mezi kapalinou a částicemi. V sedimentačních nádržích už dochází k částečnému odstranění některých biologicky aktivních látek, například estrogenu, díky adsorpci na vznikající kal. Stupeň adsorpce závisí především na hydrofobnosti hormonů, obsahu nerozpuštěných látek a jejich depozici či na době zdržení v sedimentační nádrži. (Johnson et al. 2005)

Sekundární, biologická část čištění odpadních vod pak využívá aerobní i anaerobní procesy přirozeně probíhající především u heterotrofních bakterií. Princip spočívá v tom, že biologicky rozložitelné složky odpadních vod slouží jako substrát těmto bakteriím k růstu a zisku energie. Takto vzniklá biomasa je pak oddělena v dosazovací nádrži. (Wanner 2014) Tato fáze má již vyšší účinnost odstranění farmak z odpadní vody. Ukázalo se například, že v některých ČOV je během biologického čištění odstraněna většina, ne-li všechna, estrogenní aktivita. Činnost některých mikroorganismů přítomných v aktivačních nádržích ČOV totiž spočívá ve využívání steroidních estrogenů jako zdrojů uhlíku pro svůj metabolismus. Nejefektivnější a nejkompexnější degradace estrogenů probíhá za aerobního čištění s využitím katabolických drah. (Johnson et al. 2005)

Dočištění, tedy terciární stupeň, odstraňuje komplexní syntetické organické sloučeniny. Mezi typy dočištění patří filtrace (přes aktivní uhlí, membránová, písková), koagulace, ozonizace, výměna iontů a reverzní osmóza. (Wanner 2014)

3.2.3 Kontaminace půdy cytostatiky a imunosupresivy

Obecně jsou antineoplastika polární, netěkavá a vysoce rozpustná, což vede ke krátkému poločasu v životním prostředí (2–8 dní). Jejich nepřetržité uvolňování do prostředí, konkrétně z nemocničních zdrojů, z nichž 3,5 – 15,5 % jsou zdroje z ambulantní léčby, může vést k zařazení cytostatických reziduí do koloběhu vody. (Dehghanpour et al. 2020; da Silva et al. 2020)

Kontaminací životního prostředí cytostatiky se od devadesátých let zabývalo pouze pár jednotek studií. V dnešní době se již nově zařazená léčiva budou testovat jako látky s potenciálním environmentálním rizikem. Látky, které se dnes ale běžně používají, a takovým testováním neprošly, však nejsou dobře zdokumentované a data o jejich nebezpečí pro životní prostředí často nejsou dostupná. (Šídlová et al. 2011) Je paradoxem, že je k dispozici pouze málo informací o environmentálních rizicích těchto skupin léků a jejich metabolitů, přestože jejich fyzikálně-chemické vlastnosti, krátký poločas rozpadu a vazebné mechanismy vyžadují zvláštní pozornost. Lze předpokládat, že především zlepšené bioanalytické metody a zvyšující se spotřeba antineoplastických látek (více než 15 milionů případů rakoviny ročně po celém světě) způsobují stále častější objevy výskytu těchto látek ve zdrojích pitné vody. (Cavalcante et al. 2013; Franquet-Griell et al. 2017)

Cytostatika obsahují řadu funkčních skupin (např. kyselinu listovou, purin, pyrimidin či analogy dusíku), které způsobují jejich komplexní chemický účinek a předurčují způsob rozkladu ve vodních a půdních systémech. (Mukherjee et al. 2021)

Koncentrace cytostatik v podzemní a pozemní vodě se pohybuje okolo 1 ng/l. Lze předpokládat, že v půdě je pak hodnota koncentrace ještě o něco menší. (Al-Ahmad & Kümmerer 2001) Dle jiného zdroje koncentrace cytostatik v povrchových i půdních vodách dosahuje maximálního množství 212 ng/l. (Jureczko & Kalka 2020)

Některá cytostatika, jako je epirubicin, jsou silně adsorbována čistírenským aktivovaným kalem. Principem této skutečnosti je elektrostatická reakce mezi pozitivně nabitou sloučeninou v léku a záporně nabitým povrchem biomasy. (Kümmerer et al. 1997) V případě aplikace tohoto kalu jako hnojiva zemědělské půdy dojde k přímé kontaminaci půdy a půdních mikroorganismů. (Eitel et al. 1999) Většina cytostatických léčiv však projde čistírnou odpadních vod v nezměněné podobě, a nakonec se dostane do pozemních vod. (Kümmerer 2013)

Z případových studií Číny, Velké Británie, Francie a Rakouska vyšlo, že „koktejlová“ směs tamoxifenu, 5-fluorouracilu a jiných aktivních metabolitů alkylačních činidel vykazovaly koncentrace v povrchových vodách mezi 350 a 500 ng/l (Lutterbeck et al. 2020; Chatzimpaloglou et al. 2021). Cytostatické účinky tamoxifenu byly popsány pro druh *Daphnia* a jiné bentické druhy v koncentraci v říční vodě již od >80 ng/l. (Marie et al. 2017)

Dle omezeného množství dostupných údajů o ekotoxicitě imunosupresiv je například kyselina mykofenolová mírně toxická pro planktonní korýše a vysoce toxická pro řasy. Díky svému mechanismu působení mohou imunosupresivní léky vést k poruchám reprodukce. Například cyklosporin způsobuje inhibici tvorby kalcineurinu ve vyvíjejícím se mozku a oku, což indukuje strukturální a funkční defekty embryí zebřiček. (Giebułtowicz 2016)

Současné poznatky o jejich škodlivém vlivu na člověka nenaznačují významné riziko pro zdraví z konzumace pitné vody, i když mírné riziko existuje pro děti a kojící ženy. U cytostatik však nejde o akutní toxicitu pro vodní organismy.

Podle rozhodnutí Komise EU 2000/532/EC251 a Evropského seznamu odpadů (LoW) jsou cytotoxické a cytostatické léčivé přípravky klasifikovány jako nebezpečný odpad. Tato klasifikace protirakovinných léčivých přípravků ukládá zvláštní povinnosti pro nakládání s cytotoxickými odpady, spočívající v zákazu mísení těchto nebezpečných odpadů s ostatním odpadem a v povinnosti balení a správného označování nebezpečného odpadu v souladu s platnými mezinárodní standardy. Na hladinu cytotoxických látek v půdním a vodním prostředí a pitné vodě se však v Evropské unii nevztahuje žádná legislativní úprava. (Jureczko & Kalka 2020)

Vzhledem k tomu, že většina analytických metod uváděných v literatuře platí pro biologické matrice, jako je krev nebo moč, nikoliv pro půdní matrice a biologické matrice v životním prostředí, je detekce cytostatických léčivých látek ve vodních a půdních systémech obtížná. Koncentrace cytostatik ve vodě jsou obvykle velmi nízké, a z tohoto důvodu je nutné provést jejich prekoncentraci. Nejoblíbenější extrakční technikou je SPE (extrakce v pevné fázi), která je považována za rychlou, ale drahou variantu. (Petit et al. 2017)

Výzkum prováděný v Seville (Španělsko) po dobu jednoho roku ukázal výskyt 14 cytostatik v přítoku a odtoku ČOV. (Jureczko & Kalka 2020)

Johnson et al. (2013) předpověděli koncentrace cytostatik v evropských řekách pomocí modelu GWAVA (Global Water Availability), přičemž zohlednily aktuální spotřebu, vylučování, čištění a ředění odpadních vod. Nejpříznivější předpovědi 90. percentilu naznačují, že více než 99 % evropských řek by mělo koncentrace pod 1×10^{-6} mg/l pro 5-fluorouracil, cyklofosfamid a karboplatiny. U kapecitabinu by měly 2,2 % délky řeky stejnou hladinu koncentrace překročit. (Johnson et al. 2005)

Oproti tomu různé studie prokázaly, že cytostatika jsou extrémně stabilní, a to jak v přírodních vodách, tak i v čistírnách odpadních vod (ČOV). Vzhledem k tomu, že většina cytostatik jsou sloučeniny polární povahy s hydrofilními funkčními skupinami, je metoda odpařování považována za neproveditelnou. Také techniky membránové filtrace, jako např. reverzní osmóza, nanofiltrace nebo přímá osmóza, nejsou vhodné, protože fyzicky zadržují léčivé látky a vedou k jejich koncentraci v čistírenském kalu. U cytostatik je tak zkrátka nutná jejich chemická nebo biologická destrukce. (Zhang et al. 2013)

3.2.4 Kontaminace půdy hormony

Výskyt hormonálních látek ve vodních a půdních ekosystémech může ovlivnit endokrinní systém lidí a volně žijících živočichů, proto je jedním z nejvíce zkoumaných jevů při moderních výzkumech kvality vody (Silva et al. 2012). Tyto látky narušují správnou činnost endokrinního systému: (i) napodobováním účinku endogenních hormonů, (ii) antagonizací účinku endogenních hormonů, (iii) narušením syntézy a metabolismu endogenních hormonů, a (nebo) (iv) narušením syntézy specifických hormonálních receptorů. Přechod endokrinních disruptorů do povrchových vod závisí především na účinnosti, kapacitě a technologii čistíren odpadních vod, přes které procházejí. (Caliman & Gavrilesco 2009)

Přítomnosti syntetických estrogenních sloučenin, zjištěných v různých vodních prostředích, je v současné době věnována velká pozornost kvůli jejich vysoké biologické aktivitě, toxicitě a perzistenci. Mohou způsobit zdravotní problémy, jako je snížená plodnost a karcinogenita pouhým požitím vody a kontaminovaných potravin. Za zmínku stojí, že syntetické hormony jako ethinylestradiol a drospirenon, syntetický progestin, které jsou součástí antikoncepčních pilulek, byly 98. nejčastěji předepisovanými hormony ve Spojených státech. Proto je velmi důležité urychleně kvantifikovat, léčit a odstraňovat hormony z odpadních vod. (Bracamontes-Ruelas et al. 2022)

Řada vodních druhů, například želvy, pstruzi či střevle, mohou nést následky endokrinní disrupce estrogenu jako změnu sexuálních funkcí či poruchy pohlaví. Tyto účinky nastávají již při koncentracích v rozmezí několika desítek ng/l přirozených estrogenů. Znečištění životního prostředí estrogenními sloučeninami vede k nerovnováze ve vodním prostředí a největší změny můžeme pozorovat u ryb. Změny generované v charakteristikách samců ryb způsobují pokles rybí populace. Estradiol v koncentraci 5 ng/l indukoval produkci ženských specifických proteinů v samci medaka japonského. Dále bylo dokázáno, že proběhla feminizace pobřežních ryb Tichého oceánu v důsledku vypouštění odpadních vod z města Los Angeles. (Khanal et al. 2006)

Obecně se dá říci, že zatímco lidé jako jednotlivci produkují přirozené estrogenu v rozmezí mikrogramů denně, koncentrace těchto sloučenin v komunálních odpadních vodách a potažmo recipientech se uvádí v nanogramech na litr. (Baronti et al. 2000)

Estrogeny se do životního prostředí dostávají s výkaly a močí lidí či hospodářských zvířat. Primárním metabolitem s nejvyšší účinností je 17β -estradiol (E2). 17α -estradiol a estron (E1) jsou sekundární metabolity s nižší účinností. Estriol (E3) je považován za konečný metabolit s nejmenší endokrinní potencí. (Okkerman et al. 2001)

Bylo zjištěno, že k biodegradaci a biotransformaci steroidních hormonů dochází již v kanalizačním systému. Děje se tak díky nánosu biofilmu, který se hromadí na stěnách, což často vede k anaerobní biodegradaci. V některých kanalizačních soustavách může být retenční čas odpadní vody významný, což umožňuje vysoký stupeň transformace a degradace. Obecně se má za to, že transformace a biodegradace jsou dva hlavní procesy odstraňování estrogenu z odpadních vod, s výjimkami, kdy může hrát významnou roli také adsorpce na čistírenský kal. To však pouze změní cestu kontaminantu do půdy, ale nezmění jeho účinek na životní prostředí. (Grdulska & Kowalik 2020)

3.3 Možnosti remediace půd

Remediace je pojem odvozený z latinského *remederi* – uzdravit, vrátit zdraví. (Bolter & Grusin 1999) Remediace půd je proces, jehož cílem je navrátit půdě původní vlastnosti a funkce odstraněním kontaminantů. Obecně remediaci dělíme na přímou (*in situ*) a nepřímou (*ex situ*). Odstraňování kontaminantů může být biologické, fyzikální či chemické. (Hamby 1996)

In situ remediace probíhá přímo v místě kontaminace bez nutnosti převozu kontaminované půdy. Výhodou *in situ* remediace je, že ji můžeme použít například i na půdu pod zástavbou nebo půdu, jejíž vyjmutí by výrazně narušilo krajinu. Nevýhodnou může být, že nejsme schopni eliminovat přírodní okolnosti, což může proces zpomalit nebo znemožnit. Dvěma hlavními typy *in situ* remediace jsou extrakce polutantů a imobilizace (stabilizace) polutantů. Extrakcí se rozumí například vysázení vegetace či inokulace mikroorganismů, které do sebe škodlivé látky absorbují, tedy je z půdy extrahují. Imobilizace pak znamená aplikaci takových látek či mikroorganismů, které přemění aktivní formy polutantů na stabilní sloučeniny, které se tak nemohou snadno šířit dál do životního prostředí. *Ex situ* remediace jsou takové metody, které zahrnují odstranění kontaminované půdy z původní lokality a její další ošetření. Mezi některé *ex situ* technologie patří obdělávání, kompostování či vymývání půd. (Liao et al. 2022)

Kontaminanty se mohou vyskytovat v různých chemických stavech a v různých vrstvách půdy. Fyzikální a chemické reakce kontaminantů s půdním prostředím předurčují jejich osud v životním prostředí. Velmi důležité jsou nejen hydrogeologické podmínky lokality, ale také pH, redoxní potenciál, salinita, obsah organické hmoty a minerálů, teplota a tlak. Proto je ke každé kontaminované půdě potřeba přistupovat individuálně a s důkladnými znalostmi všech interakcí a podmínek dané lokality. (Yeung 2010)

3.3.1 Bioremediace

Principem bioremediace je aktivace a akcelerace přirozených biodegradačních procesů, které v půdě probíhají činností mikroorganismů. Biodegradační cesta rozkladu organických sloučenin vede od toxických látek k látkám méně toxickým až neškodným a na konci této cesty stojí voda a oxid uhličitý či metan. V případě anorganických sloučenin nemluvíme o biodegradaci, ale biotransformaci. Kompletní a rychlá biodegradace kontaminantů v půdě může vyžadovat nejen specifické prostředí, ale i průběžné přizpůsobování vnějších podmínek tak, aby umožňovaly nejvyšší výkonnost mikrobiální aktivity. (Hamby 1996)

Vzhledem k tomu, že bioremediace využívá přírodních procesů, jde o velmi bezpečnou technologii. Mikroorganismy, které žijí v půdě, nepředstavují pro člověka či společnost vysoké riziko. V procesu se nepoužívají nebezpečné chemikálie a živiny dodávané k růstu mikroorganismů jsou na bázi běžně používaného hnojiva. Za příznivých ekologických podmínek je bioremediace prováděna *in situ*, nehrozí tak přímý kontakt pracovníků s kontaminovanou vodou či půdou. Další výhodou je to, že nevznikají žádné škodlivé metabolity a provozní náklady jsou poměrně nízké. Přestože mikroorganismy žijí prakticky všude, jejich schopnost rozkládat kontaminanty antropogenního původu závisí na třech faktorech: (1) typ mikroorganismů; (2) typ kontaminantů; a (3) geologické a chemické podmínky na kontaminovaném místě. (Banwart et al. 2007)

Bioremediaci lze z hlediska činnosti mikroorganismů rozdělit na dvě základní metody: fertilizace a seeding. Principem fertilizace je akcelerace činnosti vhodných mikroorganismů v půdě. Pro zrychlení degradačních procesů se používají zdroje dusíku a fosforu či spouštěče konkrétních enzymů. Během seedingu jsou do půdy dodávány mikroorganismy z řad degradátorů. V některých případech společně s nimi mohou být aplikovány i podpůrné živiny. (Horáková 2006)

Jednou z dalších metod bioremediace je bioventing, který umožňuje aerobním mikroorganismům fungovat i v hlubších vrstvách půdy, které jsou bez přístupu kyslíku. Do půdy jsou provedeny vrty, kterými se vhání potřebný plyn, a jiné vrty pro jeho pasivní odchod. Klíčová je rychlost vhánění vzduchu, která nesmí být tak vysoká, aby se kontaminant vypařoval, ale aby podléhal biodegradačním procesům. Tato metoda se používá při kontaminaci půdy například fenolem či chlorbenzenem. (Horáková 2006)

Mikroorganismy, jako jsou řasy a houby, mohou koncentraci PhAC snižovat často nákladově efektivním a udržitelným způsobem. Příkladem mohou být řasová jezírka, která obsahují kromě řas i další heterotrofní mikroorganismy. Ty pak pro svou degradační činnost využívají kyslík produkovaný mikrořasami, a proto není potřeba mechanická aerace zvenčí. (Matamoros et al. 2015)

3.3.1.1 Fytoremediace

Fytoremediace je technologie, která využívá rostliny a s nimi související rhizosférické mikroorganismy k odstraňování, transformaci nebo zadržování toxických chemikálií v půdách, sedimentech, podzemní i povrchové vodě a dokonce i v atmosféře. V současné době se fytoremediace používá k čištění mnoha tříd kontaminantů včetně ropných uhlovodíků, chlorovaných rozpouštědel, pesticidů, výbušnin, těžkých kovů a radionuklidů a výluhů ze skládek. Přibližně 80 % znečištěných podzemních vod se nachází do 20 m od zemského povrchu. To naznačuje, že široká škála lokalit je potenciálně vhodná pro nízkonákladové fytoremediační aplikace. Fytoremediační procesy zahrnují: (1) modifikaci fyzikálních a chemických vlastností kontaminovaných půd; (2) uvolňování kořenových exsudátů, čímž se zvyšuje organický uhlík; (3) zlepšení provzdušňování a pórovitosti půdy uvolňováním kyslíku přímo do kořenové zóny; (4) zachycování a zpomalování pohybu chemikálií; (5) provádění ko-metabolických mikrobiálních a rostlinných enzymatických přeměn persistentních polutantů; a (6) snížení vertikální a laterální migrace znečišťujících látek do podzemních vod. *In situ* fytoremediace spočívá ve vysazení rostlin do kontaminované půdy, sedimentů či půdy, která je v kontaktu s kontaminovanou podzemní vodou. Rostliny mohou sloužit jako akumulátoři, kteří mají polutant vstřebat a poté být sklizeny. Podmínkou této metody je přístupnost polutantu ke kořenům rostlin. (Susarla et al. 2002)

Principem fungování fytoremediace je fakt, že rostliny nejsou vždy schopné obranným mechanismem eliminovat výskyt xenobiotik ve svém prostředí. U některých lipofilních sloučenin dokonce nejsou schopné zabránit vstupu cizorodé látky přes buněčnou membránu a v tu chvíli nastává detoxifikační proces, jehož cílem je vyhnout se toxickému působení v kritických strukturách rostlinné buňky. Souhrnně lze tento proces rozdělit na 3 fáze: derivační, konjugační a exkreční. Dle publikace Vaněk et al. (2017) a použitých metod můžeme vymezit následující oblasti fytoremediace:

Fytoextrakce, která využívá rostliny s vyšší tolerancí některých těžkých kovů a po jejich akumulaci toxinu jsou rostliny sklizeny a likvidovány. Využívané akumulátory jsou například brukvovité (*Brassicaceae*).

Rhizofiltrace, při které jsou toxiny zachycovány kořenovým systémem rostlin přímo z vodní plochy. Může se jednat o povrchovou i podzemní přírodní či odpadní vodu. Cílovým kontaminantem jsou radionuklidy a modelovým organismem je slunečnice roční (*Helianthus annuus*) či různé mokřadní druhy.

Fytodegradace spočívá ve využití degradační cesty od látek toxickým k látkám méně toxickým až netoxickým pro rostliny i další organismy. Sledovány jsou zde enzymatické aktivity rostlin a příkladovým toxinem jsou výbušniny.

Na obdobném principu funguje i rhizodegradace, která využívá především rozkladnou činnost půdních mikroorganismů. Jejich činnost je podpořena vylučováním kořenových exsudátů a enzymů rostlinou.

Fytostabilizace funguje nepřímo pomocí protierozních opatření, která zároveň brání mobilitě toxinů v půdě a jejich prosakování do podzemních vod.

Hydraulická kontrola je metodou, která využívá stromy s dlouhými kořeny, které přijímají velký objem vody. Příkladem je vrba, topol či bavlíník. Jejich pomocí je usměrněn pohyb půdní vody a může tak být zabráněno infiltraci do podzemních vod.

V poslední řadě fytovolatilizace, která je vhodná pouze pro kontaminanty, jejichž metabolity v těkavých formách jsou méně toxické než původní látka. Z kontaminované podzemní vody je látka nasávána rostlinou, ze které se po čase ve formě těkavé a méně toxické látky kontaminant vypaří do ovzduší. (Vaněk et al. 2017)

Není pochyb, že fytoremediace je účinná, ekonomická, šetrná k životnímu prostředí a dokáže vyčistit různé organické polutanty. Přítomnost organických sloučenin v rhizosféře rostlin však může snížit růst rostlin a následně jejich sanační účinnost. Kromě toho rostliny nejsou schopny metabolizovat organické polutanty kvůli absenci příslušných degradačních enzymů. K překonání těchto překážek bylo navrženo kombinované použití rostlin a prospěšných bakterií. Tento přístup nejen zvyšuje fytoremediální potenciál, ale také zvyšuje efektivitu celé dekontaminace. Rostliny poskytují živiny a prostor kolonizujícím bakteriím, aby jim pomohly množit se v hostitelském prostředí. Bakterie zlepšují biologickou dostupnost komplexních živin a mineralizují různé organické polutanty. Některé bakterie navíc pomáhají hostitelským rostlinám získat biomasu například fixací dusíku. Jiné bakterie také snižují evapotranspiraci a toxicitu některých znečišťujících látek. (Nguyen et al. 2019)

Vybudované mokřady (constructed wetlands, CW) neboli kořenové čističky odpadních vod (KČOV) jsou lidmi navržené systémy pro úpravu odpadních vod. Skládají se z mělké nádrže nebo záhonů, které jsou osázeny emergentními hydrofyty či volně plovoucími rostlinami. Poskytují ekonomicky i ekologicky šetrné čištění ve srovnání s jinými technologiemi čištění odpadních vod. KČOV se obecně dělí zejména do tří kategorií podle směru proudění vody: mokřady s vertikálním prouděním, ve kterých voda proudí shora dolů a poskytuje relativně aerobní prostředí. Naproti tomu mokřady s horizontálním prouděním poskytují anaerobní prostředí. Třetím typem jsou vybudované mokřady sestávající pouze z mělké nádrže osázené plovoucími rostlinami, s tzv. volnou vodní hladinou a anoxickými podmínkami. (Vymazal 2010)

Fytoremediace však naráží na některé limity. Prvním z nich je její časová náročnost. Vytvoření vegetačního pokryvu na kontaminované půdě trvá nejméně jedno vegetační období a pozorovatelné výsledky lze očekávat nejdříve ve druhém roce. Hloubka zakořenění rostlin je dalším možným problémem. V praxi se pak podle hloubky kontaminace zvolí druhy rostlin, např. trávy, traviny a rostliny s krátkými kořeny pro povrchově znečištěnou půdu a stromy či hlubokořenné rostliny, jako je vojtěška, pro znečištění hlubších vrstev půdy. (Lakhani et al. 2022)

3.3.1.2 Bioremediace půd kontaminovaných léčivy

Bioremediace pro dekontaminaci půd s obsahem cytostatik a imunosupresiv stále vyžaduje intenzivní zkoumání. Navzdory pokročilým technologiím čištění používaným v čistírnách odpadních vod procházejí cytostatika (např. ifosfamid) poměrně snadno čisticí linkou. I když je likvidace kontaminovaného biologického odpadu v podobě čistírenských kalů prováděna prostřednictvím kanalizace nebo septiků, jsou tato nebezpečná léčiva rozložena pouze částečně. Kromě toho si cyklofosfamid a jemu příbuzné léčivo ifosfamid mohou zachovat svůj biologicky aktivní účinek po dobu několika měsíců nebo let. (O'Keefe 2011)

Biodegradace cyklofosfamidu a ifosfamidu nebyla pozorována v inkubaci aktivovaného kalu ani během 24 h při koncentracích $\sim 1 \times 10^{-4}$ mg/l. Výsledky jejich biodegradace naznačují, že v aktivním čistírenském kalu bylo degradováno 38 % po 3 dnech a 65 % po 4 dnech. (Jureczko & Kalka 2020)

K redukci koncentrace cyklofosfamidu a ifosfamidu v odpadních vodách byly zkoušeny různé biologické postupy a jejich účinnost se pohybovala od 0 do 72 %. Dle studií Kovalova et al. (2012), Köhler et al. (2012) a Delgado et al. (2011), kteří použili nekonvenční biologickou metodu membránového bioreaktoru, lze ze vzorků z nemocničních odpadních vod takto odstranit až 20 % cyklofosfamidu a ze vzorků umělé odpadní vody až 80 %. (Delgado et al. 2011; Kovalova et al. 2012; Köhler et al. 2012)

Ze studie Česen et al. (2015) vyplynulo, že biologickými postupy bylo dohromady dosaženo odstranění 59 % cyklofosfamidu a 35 % ifosfamidu z testovaných vzorků odpadních vod. Vyšší účinnosti bylo dosaženo použitím AOP a více než 99 % těchto léčiv bylo odstraněno při kombinaci obou těchto metod. (Česen et al. 2015)

Například půdní mikrobi, zejména Aktinobakterie (*Actinomyces*), syntetizují a do svého okolí vylučují molekuly, které vykazují protirakovinnou aktivitu. Přítomnost protirakovinných molekul, které jsou hlavní složkou cytostatik, indukuje činnost dalších půdních bakterií, které spouští obranné mechanismy před těmito látkami a mohou tak detoxikovat půdní prostředí. (Busi & Swaraj Pattnaik 2018)

Ve studii Climent (2015) byly zkoumány možnosti redukce vybraných cytostatik z nemocničních odpadních vod. Místem biodegradace byl desetilitrový bioreaktor naočkovaný kulturou *Trametes versicolor*. U azathioprinu a etoposidu byla pozorována účinnost 100 % a u cyprofloxacinu 97 %. Naopak minimální degradace proběhla u tamofixenu, cyklofosfamidu a ifosfamidu. Tento fakt lze přisuzovat halogenovaným atomům v chemické struktuře cyklofosfamidu a ifosfamidu, což pravděpodobně bránilo aerobní biodegradaci, protože halogenované funkční skupiny snižují elektronovou hustotu v místě reakce. U tamoxifenu však nebyly nalezeny žádné přesvědčivé důkazy o jeho nízké biologické degradaci v nesterilních odpadních vodách.

Bioremediace půd kontaminovaných estrogény je významná především tehdy, jedná se o degradaci estradiolu na estron a estronu na estriol. Tato posloupnost je environmentálně příznivá z toho důvodu, že estron je 2–3krát méně účinným endokrinním disruptorem než estradiol. Dle studie Khanal et al. dochází za aerobních podmínek k rychlému snížení koncentrace estradiolu do 24 hodin. Degradaci estradiolu i estronu umožňují bakterie rodu *Corynebacterium*. Také bylo zjištěno, že houba rodu *Paecilomyces lilacinus* je schopna štěpit fenolový kruh bifenyly, a tím degradovat estrogény. Stejná studie se zabývá srovnáním degradací za aerobních a anaerobních podmínek. V hlubších horizontech půdy se nachází různé nasycení kyslíkem, což závisí i na saturaci půdy vodou. Pokud je v půdě obsaženo malé množství kyslíku, může dojít k jeho vyčerpání půdními mikroorganismy a následně se tak podmínky v půdě změny na anaerobní. V anaerobních podmínkách pak degradace estrogenů probíhá pomaleji. Taktéž může dojít k inhibici degradace estrogenů přítomností antibiotik. Bylo dokázáno, že pokud se estron dostává níže do půdního profilu, stává se více persistentním, než by se očekávalo. Ukázalo se, že delší setrvání estronu v půdě by mohlo být způsobeno nízkou teplotou nebo nízkým obsahem kyslíku, což je při aplikaci hnojiv běžné. (Khanal et al. 2006)

Mezi bakterie schopné rozkládat estrogény v půdě řadíme *Sphingomonas spp.*, *Novosphingobium spp.*, *Comamonas spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* a *Deinococcus spp.* Mnohé izolované kmeny bakterií schopných degradovat estrogény prokázaly velkou účinnost v laboratorních testech, nicméně byly méně účinné pod vlivem faktorů půdního prostředí, jako je osmolarita, pH, salinita, zdroje uhlíku či znečištění půdy. (Shi et al. 2010)

Bioremediací endokrinních disruptorů, především syntetického estrogenu, pomocí rozličných rodů sladkovodních i mořských řas a makrofytů se zabývalo několik studií.

Kultivace dvou vzorků odpadních vod zelenými řasami rodu *Nannochloris sp.* prokázala 60% účinnost odstraňování endokrinních disruptorů, především estradiolu a ethylinestradiolu, za 7 dní provozu čistírny odpadních vod. Studie Shi et al. (2010) dále prokázala 95,4%, 94,4% a 93,9% účinnost odstranění estronu, estradiolu a ethinyloestradiolu, v tomto pořadí, pomocí okřehkových rybníků z v čistírnách odpadních vod, zatímco 83,9%, 91,2% a 86,8% účinnost odstraňování estronu, estradiolu a ethinyloestradiolu, v tomto pořadí, byla zjištěna u jezírek s řasami. Aplikované řasy byly směsí čistých kultur šesti různých rodů řas, tj. *Anabaena cylindrica*, *Chlorococcus*, *Spirulina platensis*, *Chlorella*, *Scenedesmus quadricauda* a *Anaebena var minor*. Ve všech případech byly použity syntetické odpadní vody a koncentrace estrogenů byly měřeny pomocí třech různých souprav pro imunoanalýzu s enzymem vázaným na imunosorbent specifický pro estron, estradiol či ethylinestradiol. (Shi et al. 2010)

Výsledky studie Pi et al. (2017) naznačují, že PhAC a EDC mohou být snadno přijímány a akumulovány ve vodních makrofytech. Bioakumulační potenciál a hodnota distribuce mezi kořeny a listy se odlišuje dle farmaceutické látky. Různé je i bioakumulační chování těchto látek u ponořených a volně plovoucích rostlin. U ponořených makrofytů, konkrétně u *Echinodorus uruguayensis*, jsou PhAC a EDC přednostně alokovány v pletivech listů před kořeny. Příčinou tohoto jevu je to, že listy jsou v přímém kontaktu se sloučeninami

ve vodě. Naopak u volně plovoucích druhů, jako je *Pontederia crassipes*, byly farmaceuticky aktivní látky více přítomné v kořenech rostlin. V této studii byla použita modelová léčiva s obsahem následujících účinných látek: difenhydramin, triclosan, 17 β -estradiol (E2), 17 α -ethinylestradiol (EE2), estron (E1) a karmabezapin.

Výzkum autora Astrahan et al. (2021) popsal proces degradace vysokých koncentrací (5 mg/l) fenolových endokrinních disruptorů, především 17 α -etinylestradiolu (EE2) červenou mořskou řasou *Gracilaria spp.* Jak bylo prokázáno, 17 α -etinylestradiol (EE2), běžné antikoncepční léčivo a jeden z nejperzistentnějších fenolových EDC v životním prostředí, byl eliminován jak z média, tak z tkání makroskopické řasy, navíc došlo k degradaci všech metabolitů, což bylo ověřeno nulovou estrogenní aktivitou zaznamenanou v médiu. Ověření navržené bromové degradační cesty bylo provedeno identifikací pouze bromovaných produktů degradace bisfenolu A (BPA) po 168 hodinách inkubace v přítomnosti *Gracilaria spp.* Jak se ukázalo v tomto testu pro EE2, BPA, a nakonec i pro paracetamol, je pravděpodobné, že tato degradační dráha fenolu je nespecifická a proto by se v pobřežních vodách mohla zpracovávat i širší škála různých dalších polutantů na bázi fenolů. *Gracilaria spp.* je jediným známým mořským přisedlým organismem schopným rozkládat různé polutanty na bázi fenolu. Celosvětové rozšíření mnoha druhů *Gracilaria spp.* poukazuje na možnost využití těchto mořských řas pro ekonomicky šetrnou a progresivní bioremediaci širokého spektra fenolů v mořském prostředí.

3.3.2 Pokročilé oxidační procesy

Pokročilé oxidační procesy (Advanced Oxidation Processes, dále jen AOP) jsou účinné metody k odstranění organické kontaminace nerozložitelné biologickými procesy. Výsledné produkty oxidace jsou často méně toxické a náchylnější k bioremediaci. Kromě remediace půd je lze použít i pro dezinfekci vody a vzduchu. AOP jsou souborem procesů, při kterých jsou produkovány velmi reaktivní formy kyslíku, schopné ničit širokou škálu organických sloučenin. Mezi tyto formy kyslíku patří hydroxylový radikál, superoxidový aniontový radikál, peroxid vodíku či molekulární kyslík. AOP jsou poháněny externími zdroji energie, jako je elektrická energie, ultrafialové záření (UV) nebo sluneční světlo, takže tyto procesy jsou často dražší než konvenční biologické čištění odpadních vod. (Saharan et al. 2014)

AOP jsou uznávanými metodami, protože nabízejí velkou rozmanitost procesů, které generují hydroxylové radikály (HO^\bullet). AOP se často používají, když konvenční čištění odpadních vod nedokáže odstranit nebo upravit určité znečišťující látky. Jasným příkladem toho jsou některé organické polutanty, které vykazují vysokou chemickou stabilitu a nízkou biologickou rozložitelnost, z nichž nejznámější jsou takzvané nově vznikající znečišťující látky. Kromě toho již bylo prokázáno, že AOP mají vysokou účinnost při odstraňování stopových množství organických sloučenin ve srovnání s jinými technologiemi úpravy vody. AOP běžně pracují s oxidačním činidlem, např. ozonem (O_3) a peroxidem vodíku (H_2O_2), katalytickým činidlem, jako je Fe^{2+} , TiO_2 a dalšími typy katalyzátorů. Kromě toho je v některých případech zahrnut externí zdroj energie, jako je UV záření, za účelem degradace určitých polutantů, které jsou podle své molekulární struktury náchylné k fotokatalytické degradaci. Musí však být zajištěno, že přidání externí energie do pokročilého oxidačního procesu je nezbytné, protože pokud by kontaminant, který má být odstraněn, nebyl přístupný fotokatalytické degradaci, vedlo by to pouze ke zvýšeným provozním nákladům. (Bracamontes-Ruelas et al. 2022)

3.3.2.1 Využití pokročilých oxidačních procesů pro léčiva

Chemické oxidační procesy, ozonizace a kombinace ozonu s peroxidem vodíku ($\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$) a ozonu s UV zářením (O_3/UV) byly použity pro léčiva v životním prostředí jako jediná degradační metoda nebo jako předoxidační a dezinfekční krok před dalšími úpravami. Mineralizaci léčiv ovlivňovaly různé parametry, jako je pH, dávka ozonu a teplota. Nevýhodou ozonizace je krátká životnost ozonu a vysoká energetická náročnost tohoto procesu při reálné aplikaci. Další nevýhodou může být nízká hodnota mineralizace léčiv navzdory vysoké účinnosti v důsledku persistentních vedlejších produktů tohoto procesu. Toto zjištění podtrhuje nutnost vyhodnotit toxicitu před a po úpravě ozonizací. (Kanakaraju et al. 2018)

Studie Zhao et al. (2017) uvádí, že ozonizace vedla k úplnému rozkladu protizánětlivého léčiva indometacinu během 7 minut při použití 4 různých dávek ozonu (2-35 mg/l). Byly studovány provozní parametry, jako je pH, dávka ozonu, matrice vody a přítomnost organických látek, a jejich vliv na účinnost odstraňování léčiv. Alharbi et al.

(2016) naznačili, že ačkoli všechny čtyři v jejich studii zkoumané léčivé látky (diklofenak, karbamazepin, sulfamethoxazol a trimethoprim) vyžadují pro svou degradaci různé dávky ozonu, lze ozonizaci považovat za účinné ošetření těchto sloučenin.

Ve výzkumu Česen et al. (2015) byla pozorována účinnost pokročilých oxidačních procesů na rozklad dvou cytostatik, cyklofosfamidu (CFA) a ifosfamidu (IFA). Po 120 minutách působení ozonizace byla účinnost odstranění CFA a IFA z modelového vzorku odpadní vody 42 % a 36 %. Účinnost odstranění CFA a IFA při použití kombinace UV záření a O₃ se po 120 minutách ošetření zvýšila na 59 %, resp. 49 %. Dále byly provedeny experimenty, při nichž byl ve dvou koncentracích, 2,5 g/l a 5 g/l, přidán k UV záření peroxid vodíku. Výsledky po 120 minutách působení UV/H₂O₂ v koncentraci 2,5 g/l ukázaly 48% a 53% pokles koncentrace pro CFA a IFA. Při zvýšení koncentrace peroxidu na 5 g/l byla účinnost společně s UV zářením 65% úbytek CFA a 70% úbytek IFA. Naproti tomu přidání stejných koncentrací plynného peroxidu vodíku do procesu ozonizace nepřineslo výrazné zlepšení výsledků.

3.3.3 Další metody remediace

3.3.3.1 Fyzikální metody

Kromě bioremediace a pokročilých oxidačních procesů, tedy hlavních technik remediace půd, které tato práce identifikuje, existují i další metody remediace. Pro příklad fyzikálních technik lze uvést membránovou filtraci, konkrétně nanofiltraci, protože vyšší stupně filtrace, tedy mikrofiltrace a ultrafiltrace, nejsou dostačující. Velikost pórů těchto membrán je mnohem větší než molekulární velikost PhAC. Další potencionální technikou je reverzní osmóza. Nicméně membránové techniky samy o sobě nedokážou dokonale vyfiltrovat částice léčiv a existují jisté překážky pro široké uplatnění této technologie. Těmi jsou zanášení membrán, vysoká spotřeba energie, provozní náklady a vysoká cena membrán. (Meng et al. 2009)

Fotolýza je proces, při kterém jsou molekuly PhAC rozkládány přímou absorpcí světla nebo nepřímou absorpcí záření. K nepřímé fotolýze dochází v přítomnosti přirozených fotosenzitizátorů či manuálně přidaných fotosenzitizátorů, jako je H₂O₂. Jako zdroj světla je dosud nejvíce využívané ultrafialové záření, a elektromagnetické záření s vyšší energií, např. rentgenové a gama záření, je v poslední době intenzivně zkoumáno. Vzhledem k vysokým nákladům na použití umělého světla je také stále větší pozornost obracena k fotolýze vyvolané přirozeným slunečním zářením. (Ahmed et al. 2017)

3.3.3.2 Kombinované metody

Kombinované techniky představují ideální způsob, jak zvýšit efektivitu remediací. Jedná se o spojení biologických metod s těmi fyzikálními nebo chemickými za cílem zvýšit biodegradabilitu některých sloučenin či ošetřit i ty nebiodegradabilní. Účinným je například membránový bioreaktor, který kombinuje membránovou filtraci a biologické procesy aktivací nádrže. Také kombinace ozonizace a biologické degradace prokázala vysokou účinnost a odstranila 94 až 99 % analgetických přípravků (karbamazepin, kodein, diklofenak, ibuprofen, naproxen, paracetamol a tramadol) z odpadních vod. Kombinace membránového reaktoru a reverzní osmózy odstranila 83 až 100 % některých beta blokátorů, kyseliny salicylové či antihistaminik. Řasový fotoreaktor odstranil mezi 60 a 100 % koncentrace diklofenaku, ibuprofenu, paracetamolu či metoprololu spojením procesů biodegradace a fotolýzy. (Ahmed et al. 2017)

Nicméně, vezmeme-li v úvahu nákladnou konstrukci a údržbu většiny těchto technik, pro efektivní dlouhodobé odstraňování farmaceutických látek jsou zapotřebí nákladově výhodnější a udržitelnější hybridní techniky remediací. Příkladem mohou být kořenové čističky odpadních vod, tedy umělé mokřady. Tyto mokřadní systémy jsou založeny na mělkých tůních, korytech, nebo příkopech, které obsahují plovoucí či emergentní vegetaci a mohou v nich probíhat zároveň procesy fotodegradace, sorpce, aerobní či anaerobní biodegradace a fytoremediace. V zásadě tak lze samotný vybudovaný mokřad považovat za „hybridní“ systém. (He 2017)

4 Závěr

Živá složka přírody je silně ovlivňována obsahem vysoce biologicky aktivních látek ze skupiny cytostatik, imunosupresiv i hormonálních přípravků. V životním prostředí tyto látky působí jako endokrinní disruptory, které se vážou na receptory nejen vodních živočichů a narušují hormonální rovnováhu, sexuální funkce, pohlaví i buněčné dělení těchto necílových organismů. Byly prokázány změny rovnováhy celých populací vodních organismů. Léčivé látky nejvíce vstupují do půdy jako součást komunálních odpadních vod, kam se dostávají po užití člověkem. Objemnou cestou vstupu jsou i nemocniční odpadní vody, které představují vysokou koncentraci směsi metabolitů léčiv. Méně významnými zdroji byly shledány aplikované kaly z čistíren odpadních vod, úniky z farmaceutické výroby či prosakování ze skládek. Práce identifikovala několik možností remediace půd znečištěných léčiv, mezi nimi především bioremediaci pomocí bakterií a řas či fyzikální metody jako AOP či membránovou filtraci. Nejvíce účinnými byly shledány kombinace těchto metod. Perspektivní metodou jsou kořenové čističky odpadních vod a uměle vybudované mokřady.

Pro syntetické hormonální látky, především estrogen z kombinované hormonální antikoncepce, byla stanovena environmentálně nejprůzračnější cesta degradace estradiolu na estron a estronu na estriol. Tato posloupnost je ideální z toho důvodu, že estron je 2–3krát méně účinným endokrinním disruptorem než estradiol. Bylo zjištěno, že estrogény jsou rozkládány činností bakterií *Corynebacterium spp.*, *Sphingomonas spp.*, *Novosphingobium spp.*, *Comamonas spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* a *Deinococcus spp.* Mnohé izolované kmeny bakterií schopných degradovat estrogény prokázaly velkou účinnost v laboratorních testech, nicméně účinnost v reálném prostředí byla výrazně nižší vlivem půdních faktorů.

Pro cytostatika a imunosupresiva byla identifikována jako největší problém jejich dlouhodobá biologická účinnost, která se u některých léčiv této skupiny pohybuje v řádu několika let. Biologická remediace zde nebyla tolik účinná jako v případě estrogenů. I minimální koncentrace těchto látek ve vodním prostředí způsobí nevratné změny v buněčném růstu, proto je vhodné najít účinné metody remediace. Mezi ty patří především pokročilé oxidační procesy, nejlépe v kombinaci s jinými fyzikálními či biologickými metodami, jako je fotolýza, fytořemediace či membránová filtrace.

Do budoucna je vhodné nepodporovat monetizaci a propagaci farmaceutického průmyslu, které vedou k nadprodukcí a zvyšují šanci na nesprávné či nadbytečné užití léčiva. Dále je na místě více zkoumat možnosti remediace kontaminovaných vod a půd, podporovat výstavbu kořenových čističek odpadních vod a také důsledně monitorovat procesy čištění vod v rizikových oblastech poblíž nemocnic. Do budoucna by v ideálním případě měla být nastavena funkční legislativní opatření, která budou vést k měření a limitaci obsahu léčivých látek nejen ve zdrojích pitné vody.

5 Seznam literatury

- Ahmed MB, Zhou JL, Ngo HH, Guo W, Thomaidis NS, Xu J. 2017. Progress in the biological and chemical treatment technologies for emerging contaminant removal from wastewater: A critical review. *Journal of Hazardous Materials* **323**:274–298.
- Al-Ahmad A, Kümmerer K. 2001. Biodegradation of the antineoplastics vindesine, vincristine, and vinblastine and their toxicity against bacteria in the aquatic environment. *Cancer detection and prevention* **25**:102–107.
- Alharbi SK, Price WE, Kang J, Fujioka T, Nghiem LD. 2016. Ozonation of carbamazepine, diclofenac, sulfamethoxazole and trimethoprim and formation of major oxidation products. *Desalination and Water Treatment* **57**:29340–29351.
- Anderson G, Miller J. 2002. Chemistry, biotransformation and pharmacokinetics. Pages 187–205 in Levy R, Mattson R, Meldrum B, Perrucca E, editors. *Antiepileptic Drugs*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Astrahan P, Korzen L, Khanin M, Sharoni Y, Israel Á. 2021. Seaweeds fast EDC bioremediation: Supporting evidence of EE2 and BPA degradation by the red seaweed *Gracilaria sp.*, and a proposed model for the remedy of marine-borne phenol pollutants. *Environmental Pollution* **278**:116853.
- Banwart SA, Thornton S, Rees H, Lerner D, Wilson R, Romero-Gonzalez M. 2007. In Situ Bioremediation by Natural Attenuation: from Lab to Field Scale. *AIP Conference Proceedings* **898**:207–210.
- Baronti C, Curini R, D'Ascenzo G, di Corcia A, Gentili A, Samperi R. 2000. Monitoring Natural and Synthetic Estrogens at Activated Sludge Sewage Treatment Plants and in a Receiving River Water. *Environmental Science & Technology* **34**:5059–5066.
- Bolter JD, Grusin R. 1999. *Remediation: Understanding New Media*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Bracamontes-Ruelas AR, Ordaz-Díaz LA, Bailón-Salas AM, Ríos-Saucedo JC, Reyes-Vidal Y, Reynoso-Cuevas L. 2022. Emerging Pollutants in Wastewater, Advanced Oxidation Processes as an Alternative Treatment and Perspectives. *Processes* **10**:1041.
- Busi S, Swaraj Pattnaik S. 2018. Current Status and Applications of Actinobacteria in the Production of Anticancerous Compounds. Pages 137–153 in Busi S, Swaraj Pattnaik S., editors. *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier.

- Caliman FA, Gavrilescu M. 2009. Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment - A Review. *CLEAN - Soil, Air, Water* **37**:277–303.
- Carlsson G, Örn S, Larsson DG. 2009. Effluent from bulk drug production is toxic to aquatic vertebrates. *Environmental Toxicology and Chemistry* **28**:2656.
- Cavalcante RP, da Rocha Sandim L, Bogo D, Barbosa AMJ, Osugi ME, Blanco M, de Oliveira SC, de Fatima Cepa Matos M, Machulek A, Ferreira VS. 2013. Application of Fenton, photo-Fenton, solar photo-Fenton, and UV/H₂O₂ to degradation of the antineoplastic agent mitoxantrone and toxicological evaluation. *Environmental Science and Pollution Research* **20**:2352–2361.
- Chatzimpaloglou A, Christophoridis C, Fountoulakis I, Antonopoulou M, Vlastos D, Bais A, Fytianos K. 2021. Photolytic and photocatalytic degradation of antineoplastic drug irinotecan. Kinetic study, identification of transformation products and toxicity evaluation. *Chemical Engineering Journal* **405**:126866.
- Climent L. 2015. Analysis of chemotherapy drugs and related compounds in aquatic environment: removal, transformation and risk evaluation in eco-friendly and advanced technologies. Universitat de Girona, Girona.
- Česen M, Kosjek T, Laimou-Geraniou M, Kompare B, Širok B, Lambropolou D, Heath E. 2015. Occurrence of cyclophosphamide and ifosfamide in aqueous environment and their removal by biological and abiotic wastewater treatment processes. *Science of The Total Environment* **527–528**:465–473.
- da Silva RF, de Lima Moura L, Gavião LO, Brito Alves Lima G, Dausacker Bidone E. 2020. Local environmental risk assessment of anticancer drugs in a developing country. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal* **26**:2142–2161.
- Dehghanpour S, Pourzamani HR, Amin MM, Ebrahimpour K. 2020. Evaluation of toxic effects of platinum-based antineoplastic drugs (cisplatin, carboplatin and oxaliplatin) on green alga *Chlorella vulgaris*. *Aquatic Toxicology* **223**:105495.
- Delgado LF, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leszkowicz A, Dorandeu C, Marion B, Schetrite S, Albasi C. 2011. Cytotoxicity micropollutant removal in a crossflow membrane bioreactor. *Bioresource Technology* **102**:4395–4401.
- Eitel A, Scherrer M, Kümmerer K. 1999. Handling cytostatic drugs. Bristol-Myers Squibb Co, München.
- Franquet-Griell H, Gómez-Canela C, Ventura F, Lacorte S. 2017. Anticancer drugs: Consumption trends in Spain, prediction of environmental concentrations and potential risks. *Environmental Pollution* **229**:505–515.

- Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. 2005. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *International Archives of Occupational and Environmental Health* **78**:403–412.
- Grdulska A, Kowalik R. 2020. Estrogen removal from wastewater. *Structure and Environment* **12**:133–141.
- Halling-Sørensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhøft HC, Jørgensen SE. 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—a review. *Chemosphere* **36**.
- Hamby DM. 1996. Site remediation techniques supporting environmental restoration activities—a review. *Science of The Total Environment* **191**:203–224.
- He Y. 2017, October 10. Removal of pharmaceutically active compounds in constructed wetlands: mechanisms and application [disertační práce]. Wageningen University, Wageningen.
- Horáková D. 2006. Bioremediace. Masarykova univerzita, Brno.
- Johnson AC et al. 2005. Comparing steroid estrogen, and nonylphenol content across a range of European sewage plants with different treatment and management practices. *Water Research* **39**:47–58.
- Jureczko M, Kalka J. 2020. Cytostatic pharmaceuticals as water contaminants. *European Journal of Pharmacology* **866**:172816.
- Kanakaraju D, Glass BD, Oelgemöller M. 2018. Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review. *Journal of Environmental Management* **219**:189–207.
- Khanal SK, Xie B, Thompson ML, Sung S, Ong S-K, van Leeuwen J. 2006. Fate, Transport, and Biodegradation of Natural Estrogens in the Environment and Engineered Systems. *Environmental Science & Technology* **40**:6537–6546.
- Knejzlík Z, Káš J, Ruml T. 2000. Mechanismus vstupu xenobiotik do organismu a jejich detoxikace. *Chemické listy* **94**:913–918.
- Kodešová R, Grabic R, Kočárek M, Klement A, Golovko O, Fér M, Nikodem A, Jakšík O. 2015. Pharmaceuticals' sorptions relative to properties of thirteen different soils. *Science of The Total Environment* **511**:435–443.
- Köhler C, Venditti S, Igos E, Klepiszewski K, Benetto E, Cornelissen A. 2012. Elimination of pharmaceutical residues in biologically pre-treated hospital wastewater using advanced

- UV irradiation technology: A comparative assessment. *Journal of Hazardous Materials* **239–240**:70–77.
- Körner W, Bolz U, Süßmuth W, Hiller G, Schuller W, Hanf V, Hagenmaier H. 2000. Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany. *Chemosphere* **40**:1131–1142.
- Kotyza J, Soudek P, Kafka Z, Vaněk T. 2009. Léčiva – „nový“ environmentální polutant. *Chemické listy* **103**:540–547.
- Kovalova L, Siegrist H, Singer H, Wittmer A, McArdell CS. 2012. Hospital Wastewater Treatment by Membrane Bioreactor: Performance and Efficiency for Organic Micropollutant Elimination. *Environmental Science & Technology* **46**:1536–1545.
- Kujalová H, Sýkora V, Pitter P. 2007. Látky s estrogením účinkem ve vodách. *Chemické listy* **101**:706–712.
- Kümmerer K. 2013. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin.
- Kümmerer K, Steger-Hartmann T, Meyer M. 1997. Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. *Water Research* **31**:2705–2710.
- Kwon C-H. 1999. Metabolism-based anticancer drug design. *Archives of Pharmacal Research* **22**:533–541.
- Lakhani S, Acharya D, Sakariya R, Sharma D, Patel P, Shah M, Prajapati M. 2022. A comprehensive study of bioremediation for pharmaceutical wastewater treatment. *Cleaner Chemical Engineering* **4**:100073.
- Liao X, Li Y, Miranda-Avilés R, Zha X, Anguiano JHH, Moncada Sánchez CD, Puy-Alquiza MJ, González VP, Garzon LFR. 2022. In situ remediation and ex situ treatment practices of arsenic-contaminated soil: An overview on recent advances. *Journal of Hazardous Materials Advances* **8**:100157.
- Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. 2004. *Farmakologie a Toxikologie*. Grada, Praha.
- Lutterbeck CA, Machado ÊL, Kümmerer K. 2020. Degradation and Elimination of Anticancer Drugs by Water and Wastewater Treatment – Toxicity and Biodegradability Before and After the Treatment. Pages 139–168 in Lutterbeck CA, Machado ÊL, Kümmerer K, editors. *Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment*. Springer International Publishing, Cham.

- Marie P, Christophe C, Manon R, Marc M, Charleric B, Patrice V. 2017. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environmental Monitoring and Assessment* **189**:52.
- Matamoros V, Gutiérrez R, Ferrer I, García J, Bayona JM. 2015. Capability of microalgae-based wastewater treatment systems to remove emerging organic contaminants: A pilot-scale study. *Journal of Hazardous Materials* **288**:34–42.
- Meng F, Chae SR, Drews A, Kraume M, Shin HS, Yang F. 2009. Recent advances in membrane bioreactors (MBRs): Membrane fouling and membrane material. *Water Research* **43**:1489–1512.
- Mukherjee S, Mehta D, Dhangar K, Kumar M. 2021. Environmental fate, distribution and state-of-the-art removal of antineoplastic drugs: A comprehensive insight. *Chemical Engineering Journal* **407**:127184.
- Nguyen PM, Afzal M, Ullah I, Shahid N, Baqar M, Arslan M. 2019. Removal of pharmaceuticals and personal care products using constructed wetlands: effective plant-bacteria synergism may enhance degradation efficiency. *Environmental Science and Pollution Research* **26**:21109–21126.
- O’Keefe T. 2011. *Cytotoxic Drug Contamination in Hospital and Municipal Wastewater and Its Transfer to Surface Water*. Pharma-Cycle Inc., Cambridge.
- Okkerman PC, Groshart CP, Pijnenburg AMCM. 2001. *Chemical study on estrogens*. Rijkswaterstaat, Delft.
- Pavlíková D, Pavlík M, Matějů L, Balík J. 2008. *Ekotoxikologie*. Česká zemědělská univerzita v Praze, Praha.
- Petit M, Curti C, Roche M, Montana M, Bornet C, Vanelle P. 2017. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environmental Monitoring and Assessment* **189**:52.
- Pi N, Ng JZ, Kelly BC. 2017. Bioaccumulation of pharmaceutically active compounds and endocrine disrupting chemicals in aquatic macrophytes: Results of hydroponic experiments with *Echinodorus horemanii* and *Eichhornia crassipes*. *Science of The Total Environment* **601–602**:812–820.
- Rang H, Dale M. 1991. *Pharmacology / H.P. Rang, M.M. Dale*. 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.

- Saharan VK, Pinjari D v., Gogate PR, Pandit AB. 2014. Advanced Oxidation Technologies for Wastewater Treatment. Pages 141–191 in Saharan VK, Pinjari D v., Gogate PR, Pandit AB, editors. *Industrial Wastewater Treatment, Recycling and Reuse*. Butterworth-Heinemann, London.
- Sáňka M, Materna J. 2004. Indikátory kvality zemědělských a lesních půd ČR. *PLANETA* **11/2004**:48–49.
- Shi W, Wang L, Rousseau DPL, Lens PNL. 2010. Removal of estrone, 17 α -ethinylestradiol, and 17 β -estradiol in algae and duckweed-based wastewater treatment systems. *Environmental Science and Pollution Research* **17**:824–833.
- Silva CP, Otero M, Esteves V. 2012. Processes for the elimination of estrogenic steroid hormones from water: A review. *Environmental Pollution* **165**:38–58.
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO. 1995. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives* **103**:113–122.
- Susarla S, Medina VF, McCutcheon SC. 2002. Phytoremediation: An ecological solution to organic chemical contamination. *Ecological Engineering* **18**:647–658.
- Szikriszt B et al. 2016. A comprehensive survey of the mutagenic impact of common cancer cytotoxics. *Genome Biology* **17**:99.
- Šídlová P, Podlipná R, Vaněk T. 2011. Cytostatická léčiva v životním prostředí. *Chemické listy* **105**:8–14.
- Šiller M. 2010. Role cytochromů P450 a dalších enzymů metabolismu léčiv v biotransformaci dvou syntetických derivátů cytokeratinů. *Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc*.
- Tejada C, Quiñonez E, Peña M. 2014. Contaminantes Emergentes en Aguas: Metabolitos de Fármacos. Una Revisión. *Revista Facultad de Ciencias Básicas* **10**:80.
- Vaněk T, Soudek P, Podlipná R, Petrová Š, Landa P. 2017. Fytoremediace a možnosti její aplikace. *Věda kolem nás. Středisko společných činností AV ČR, Praha*.
- Verlicchi P, al Aukidy M, Zambello E. 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Science of The Total Environment* **429**:123–155.
- Vorlíček J, Adam Z, Volková L, Vorlíčková H. 2013. Chemoterapie a Vy. Rady pro nemocné léčené chemoterapií. *MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.; Masarykův onkologický ústav; Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha*.
- Vymazal J. 2010. Constructed Wetlands for Wastewater Treatment. *Water* **2**:530–549.

- Weigel S, Berger U, Jensen E, Kallenborn R, Thoresen H, Hühnerfuss H. 2004. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere* **56**:583–592.
- Weissbrodt D, Kovalova L, Ort C, Pazhepurackel V, Moser R, Hollender J, Siegrist H, Mcardell CS. 2009. Mass flows of X-ray contrast media and cytostatics in hospital wastewater. *Environmental science & technology* **43**:4810–7.
- World Health Organization. 2022. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. World Health Organization, Oslo.
- Yeung AT. 2010. Remediation Technologies for Contaminated Sites. Pages 328–369 in *Advances in Environmental Geotechnics*, editor. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Zhang J, Chang VWC, Giannis A, Wang J-Y. 2013. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: A review. *Science of The Total Environment* **445–446**:281–298.
- Zhao Y, Kuang J, Zhang S, Li X, Wang B, Huang J, Deng S, Wang Y, Yu G. 2017. Ozonation of indomethacin: Kinetics, mechanisms and toxicity. *Journal of Hazardous Materials* **323**:460–470.

Internetové zdroje

Zákony pro lidi. 2007. Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), znění od 1. 2. 2022. Zákony pro lidi. Available from <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2000-121> (accessed November 2022)

Český statistický úřad. 2022. Výsledky zdravotnických účtů ČR. Český statistický úřad, Praha. Available from <https://www.czso.cz/csu/czso/vysledky-zdravotnickych-uctu-cr-2017-2020#> (accessed November 2022)

Ministerstvo zemědělství ČR. 2009. Kontaminace půdy. Ministerstvo zemědělství, Praha. Available from <https://eagri.cz/public/web/mze/puda/ochrana-pudy-a-krajiny/degradace-pud/kontaminace-pudy/> (accessed November 2022)

National Library of Medicine. 2020. Immunosuppressive Agents. National Library of Medicine. Available from <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?name=Immunosuppressive+Agents> (accessed November 2022)

SÚKL. 2020. Průzkum SÚKL: Množství nevyužitých léčiv roste, v domácnostech je zbytečně hromadíme. SÚKL, Praha. Available from <https://www.sukl.cz/sukl/pruzkum-sukl-mnozstvi-nevyuzitych-leciv-roste-v-domacnostech?highlightWords=pr%C5%AFzkum+s%C3%BAkl> (accessed November 2022)

Švíglerová J. 2009. Hormon. Slovník fyziologie, LFP, Plzeň. Available from <https://web.archive.org/web/20160416224333/http://wiki.lfp-studium.cz/index.php/Hormon> (accessed November 2022)

Sznepková M. 2020. ESTROGEN - hormon, který ovlivňuje ženské tělo. Feminus. Available from <https://www.feminus.cz/estrogen---hormon-ktery-ovlivnuje-zenske-telo> (accessed November 2022).

The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 2022. Antineoplastic (Chemotherapy) Drugs – Reproductive Health. NIOSH, Washington, D.C. Available from <https://www.cdc.gov/niosh/topics/repro/antineoplastic.html> (accessed November 2022).

Vácha R. 2019. Kontaminace půdy. Česká technologická platforma pro zemědělství (ČTPZ), Praha. Available from <https://www.ctpz.cz/vyzkum/kontaminace-pudy-857> (accessed October 2022).

Vaniček J. (n.d.). Proč má smysl vracet staré léky do lékárny. Lékárna Sluníčko, Liberec. Available from <https://www.lekarnickekapky.cz/leky/proc-ma-smysl-vcet-stare-leky-do-lekarny.html> (accessed October 2022).

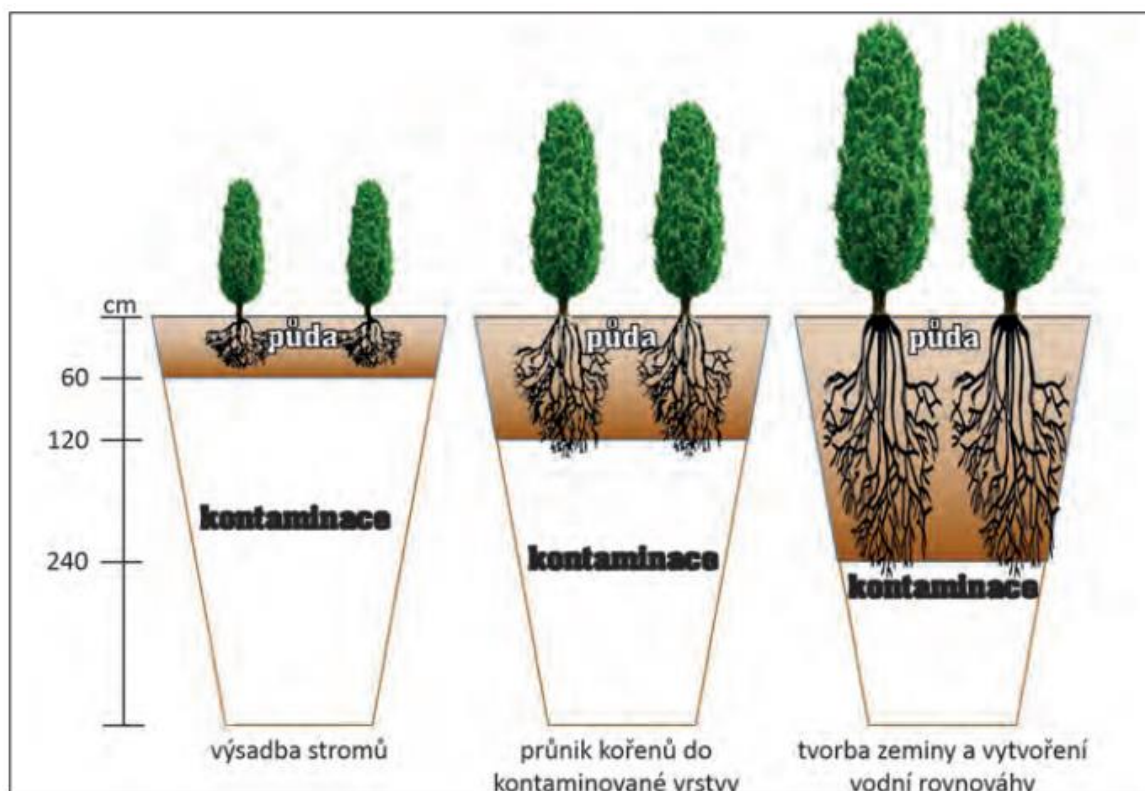
Wanner J. 2014. Čištění odpadních vod v ČR. VŠCHT, Praha. Available from <https://vodnihospodarstvi.cz/cisteni-odpadnich-vod-cr/> (accessed November 2022).

6 Seznam použitých zkratek a symbolů

AOP	Advanced oxidation processes (pokročilé oxidační procesy)
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny
BPA	Bisfenol A
CFA	Cyklofosfamid
CW	Constructed wetland (kořenová čistírna odpadních vod)
ČOV	Čistírna odpadních vod
DDT	Dichlordifenyltrichlorethan
DNA	Kyselina deoxyribonukleová
EDC	Endokrinní disruptory
EE2	17 α -etinylestradiol
E1	Estron
E2	17 β -estradiol
E3	Estriol
GWAVA	Global Water Availability
HIV	Human immunodeficiency virus
IBU	Ibuprofen
IFA	Ifosfamid
KČOV	Kořenová čistírna odpadních vod
LOW	List of Waste
MPA	Kyselina mykofenolová
OSN	Organizace spojených národů
PhACs	Pharmaceutically active compounds
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TAC	Takrolimus

7 Samostatné přílohy

Příloha 1: Vliv různých stadií vegetace na fytoremediaci (zdroj P. Soudek, dle EPA 542-R-01-006 /2001/, www.epa.gov/tio/download/remed/phytoreprimer.pdf)



Příloha 2: Schéma kořenové čističky odpadních vod (zdroj časopis DaiBau, https://www.daibau.cz/clanek/217/korenova_cisticka_odpadovych_vod)

