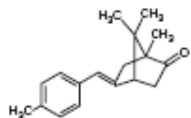
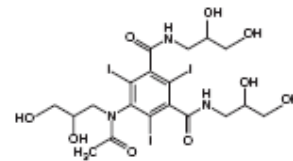


Farmaceutika a látky z kosmetických produktů jako polutanty ve vodních ekosystémech

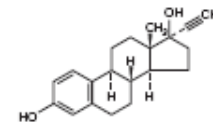
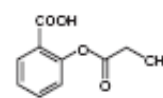
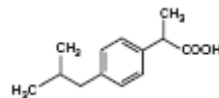
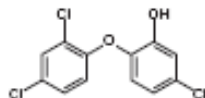
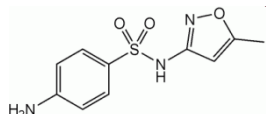
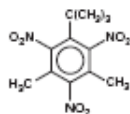
**PPCPs – Pharmaceuticals and
Personal Care Products**



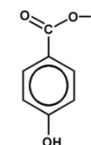
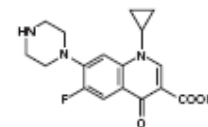
Co jsou PPCPs?



- ↳ látky používané pro osobní zdraví nebo kosmetické účely a látky používané v zemědělství pro zlepšení růstu a zdraví hospodářských zvířat
- ↳ tisíce různých chemických látek
- ↳ mnoho z nich má vysokou biologickou aktivitu
- ↳ neexistují limity pro PPCPs ve vodním prostředí
- ↳ regulované polutanty představují jen velmi malou frakci z velkého množství chemických stresorů, kterým jsou vodní organismy běžně a kontinuálně vystaveny



- humánní a veterinární léčiva
- diagnostické látky (např. kontrastní látky pro vyšetření)
- potravinové doplňky (např. vitamíny)
- chemikálie z přípravků osobní spotřeby jako voňavky (např. musky)
- látky do opalovacích krémů (např. 4-methylbenzyliden kafr, oktokrylen)
- “inertní” ingredience používané ve výrobě PPCPs (např. parabeny)



Hlavní skupiny PPCPs a jejich použití

| Compound group/class | Compound |
|--------------------------------------|---|
| Pharmaceuticals | |
| Veterinary & human antibiotics | Trimethoprim, erythromycine, lincomycin, sulfamethaxole, chloramphenicol, amoxycillin |
| Analgesics & anti-inflammatory drugs | Ibuprofen, diclofenac, fenoprofen, acetaminophen, naproxen, acetylsalicylic acid, fluoxetine, ketoprofen, indometacine, paracetamol |
| Psychiatric drugs | Diazepam, carbamazepine, primidone, salbutamol |
| Lipid regulators | Clofibric acid, bezafibrate, fenofibric acid, etofibrate, gemfibrozil |
| β -Blockers | Metoprolol, propranolol, timolol, sotalol, atenolol |
| X-ray contrasts | Iopromide, iopamidol, diatrizoate |
| Steroids & hormones | Estradiol, estrone, estriol, diethylstilbestrol (DES) |
| Personal care products | |
| Fragrances | Nitro, polycyclic and macrocyclic musks; phthalates |
| Sun-screen agents | Benzophenone, methylbenzylidene camphor |
| Insect repellents | <i>N,N</i> -diethyltoluamide |
| Antiseptics | Triclosan, chlorophene |



PPCPs - farmaka

- humánní farmaka – diagnostika, ošetření (léčba/zmírnění), prevence onemocnění, změna struktury/funkce lidského těla
- veterinární farmaka – ochrana zdraví zvířat, léčba, ovlivnění reprodukčních procesů a produkce (např. růstové doplňky)
- biologicky aktivní
- často velmi hydrofilní
- často nesnadno rozložitelné
 - ➔ látky environmentálně zajímavé, potenciálně nebezpečné
- často opticky aktivní (optické izomery: terapeutický účinek vs. nežádoucí efekty)



Roční spotřeba některých skupin předepisovaných léčiv v různých zemích

| Compounds | Germany 1999 ^a | Germany 2000 ^a | Germany 2001 ^a | Austria 1997 ^b | Denmark 1997 ^c | Australia 1998 ^d | England 2000 ^e | Italy 2001 ^f | Switzerland 2004 ^g |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Analgesics, antipyretics and anti-inflammatory | | | | | | | | | |
| Acetylsalicylic acid | 902.27 (1) | 862.60 (1) | 836.26 (1) | 78.45 (1) | 0.21 (7) | 20.4 (9) | | | 43.80 (3) |
| Salicylic acid | 89.70 (12) | 76.98 (17) | 71.67 (17) | 9.57 (11) | | | | | 5.30 (6) |
| Paracetamol | 654.42 (2) | 641.86 (2) | 621.65 (2) | 35.08 (2) | 0.24 (6) | 295.9 (1) | 390.9 (1) | | 95.20 (1) |
| Naproxen | | | | 4.63 (16) | | 22.8 (7) | 35.07 (12) | | 1.70 (12) |
| Ibuprofen | 259.85 (5) | 300.09 (5) | 344.89 (5) | 6.7 (13) | 0.03 (19) | 14.2 (13) | 162.2 (3) | 1.9 (15) | 25.00 (4) |
| Diclofenac | 81.79 (16) | 82.20 (14) | 85.80 (14) | 6.14 (15) | | | 26.12 (16) | | 4.50 (7) |
| β-Blocker | | | | | | | | | |
| Atenolol | | | | | | | 28.98 (13) | 22.07 (4) | 3.20 (9) |
| Metoprolol | 67.66 (18) | 79.15 (16) | 92.97 (11) | 2.44 (20) | | | | | 3.20 (10) |
| Antilipidemic | | | | | | | | | |
| Gemfibrozol | | | | | | 20(10) | | | 0.399 (18) |
| Bezafibrate | | | | 4.47 (17) | | | | 7.60 (8) | 0.757 (15) |
| Neuroactive | | | | | | | | | |
| Carbamazepine | 86.92 (13) | 87.71 (13) | 87.60 (12) | 6.33 (14) | | 9.97 (18) | 40.35 (8) | | 4.40 (8) |
| Diazepam | | | | | 0.21 (8) | | | | 0.051 (21) |
| Antiacidic | | | | | | | | | |
| Ranitidine | 85.41 (15) | 89.29 (12) | 85.81 (13) | | | 33.7 (5) | 36.32 (10) | 26.67 (3) | 1.60 (13) |
| Cimetidine | | | | | | | 35.65 (11) | | 0.063 (20) |
| Diuretics | | | | | | | | | |
| Furosemide | | | | | 3.74 (1) | | | 6.40 (19) | 1.00 (14) |
| Sympatomimetika | | | | | | | | | |
| Terbutalin | | | | | 0.46 (3) | | | | 0.0099 (23) |
| Salbutamol | | | | | 0.17 (9) | | | | 0.035 (22) |
| Various | | | | | | | | | |
| Metformin | 368.01 (4) | 433.46 (4) | 516.91 (3) | 26.38 (3) | | 90.9 (2) | 205.8 (2) | | 51.40 (2) |
| Estradiol | | | | | 0.12 (13) | | | | |
| Iopromide | 64.93 (19) | 63.26 (19) | 64.06 (19) | | | | | | 6.90 (5) |

For every country a top 20 sold-list is taken into account. Data in bracket represent the position in the ranking list within a country. Data are in t/year.

Spotřeba některých farmak a jejich vylučování

| Německo | Pharmacokinetical excretion rate in %* | | Estimated prescription amounts in 1995 in tons per year† |
|---|--|---------------|--|
| | Unchanged drug | Glucuronides‡ | |
| Bezafibrate§ | 50 | 22 | 30 |
| Clofibrac acid (clofibrate, etofibrate, etophyllinclofibrate) | 6 | > 90 | 16 |
| Fenofibrac acid (fenofibrate) | + | + + + | 15 |
| Gemfibrozil¶ | - | 50 | 6 |
| Diclofenac | 15 | < 1 | 75 |
| Ibuprofen | 1-8 | 14 | 105 |
| Indometacine | 10-20 | 80 | 6 |
| Metoprolol | 3-10 | - | 50 |
| Propranolol | < 1 | + | 3 |
| Carbamazepine** | 1-2 | + | 80 |

+: small percentage, + + + : major percentage.

| | | World | US | UK | Denmark |
|--|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| Consumption of pharmaceuticals | E ₂ | | 1700 ^a | | 0.7 ^b |
| | EE ₂ | 528 ^c | 88 ^a | 29 ^d | 1.9 ^b |
| Endogenous excretion of E ₂ | | 54504 kg | 2575 kg | 531 kg | 45 kg |



PPCPs – přípravky denní spotřeby

- většinou nemají žádnou biochemickou aktivitu (kromě potravinových doplňků)
- na rozdíl od farmak mohou být uvolňovány do ovzduší (např. mošusové látky)
- většina látek používána jako aktivní složky nebo konzervační látky v kosmetice, toaletních potřebách nebo vůních
- mohou sloužit jako prevence onemocnění (např. látky v opalovacích krémech)

PCPs vyrobené v Německu (1993)

| Product category | Tons produced |
|---|---------------|
| Bath additives | 162,300 |
| Shampoos, hair tonic | 103,900 |
| Skin care products | 75,500 |
| Hair sprays, setting lotions, hair dyes | 71,000 |
| Oral hygiene products | 69,300 |
| Soaps | 62,600 |
| Sun screens | 7,900 |
| Perfumes, aftershaves | 6,600 |
| Total | 559,100 |



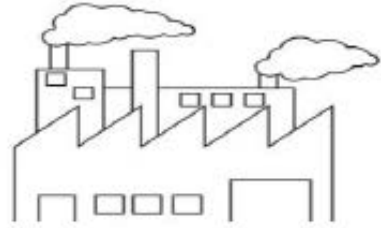
Zdroje PPCPs v prostředí



- ↪ emise z výroby, přepravy, skladování (minimální)
- ↪ lidská aktivita (koupání, holení, plavání aj.)
- ↪ nesprávná likvidace léčiv (bezprostřední odstranění nadbytečných léků z domácností)
- ↪ exkrece po aplikaci léčiv u lidí a zvířat (vyučování močí a výkaly)
- ↪ používání veterinárních léčiv (především antibiotika a steroidy)
- ↪ zemědělství
- ↪ rezidua z nemocnic
- ↪ nezákonné drogy



PHARMACEUTICALS



R&D and Manufacturing

Storage ↓ Transport



Distribution

Storage ↓ Transport



Consumption

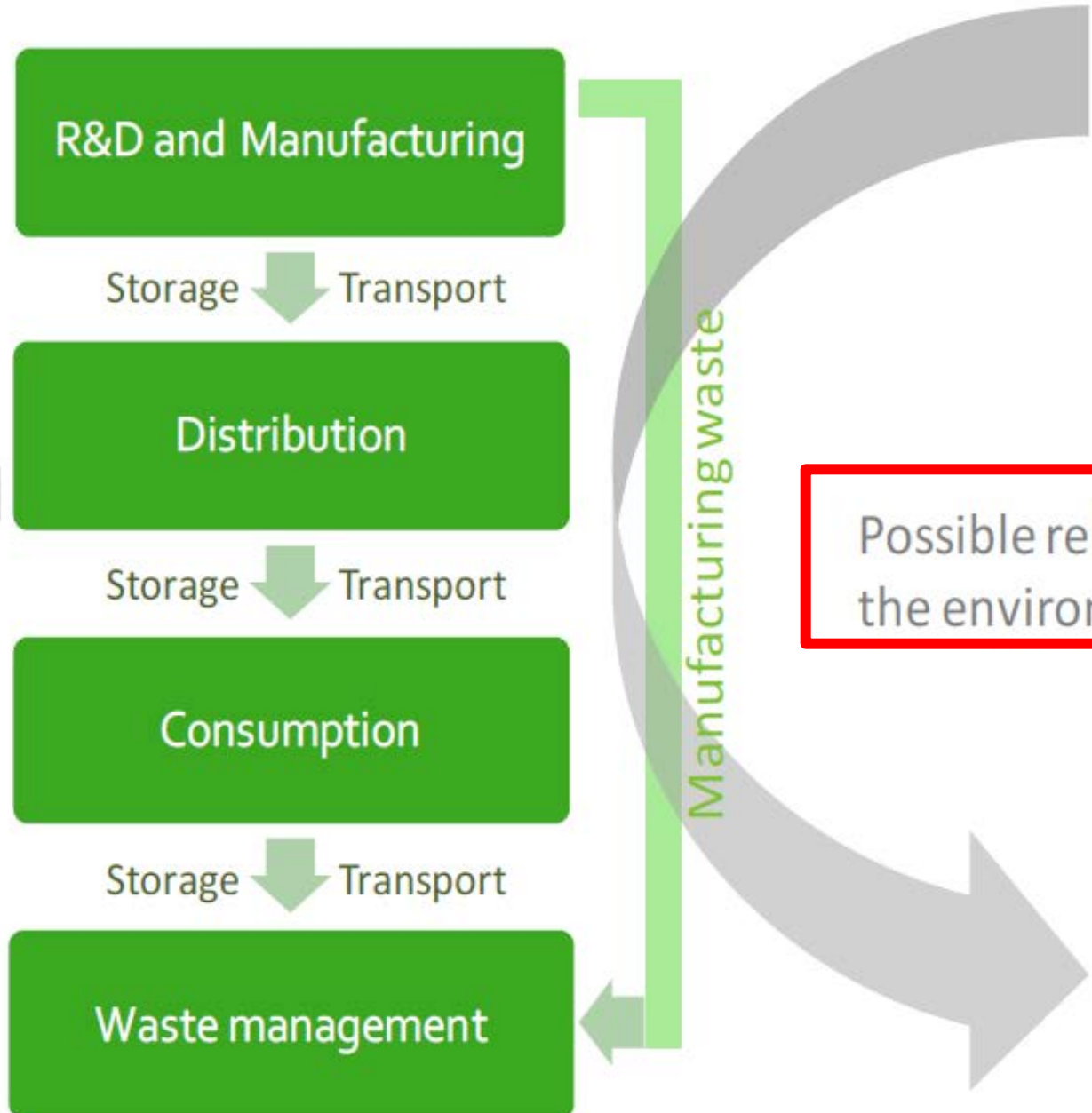
Storage ↓ Transport

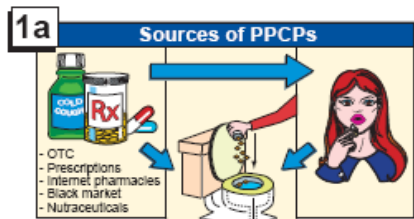


Waste management

Manufacturing waste

Possible releases to the environment



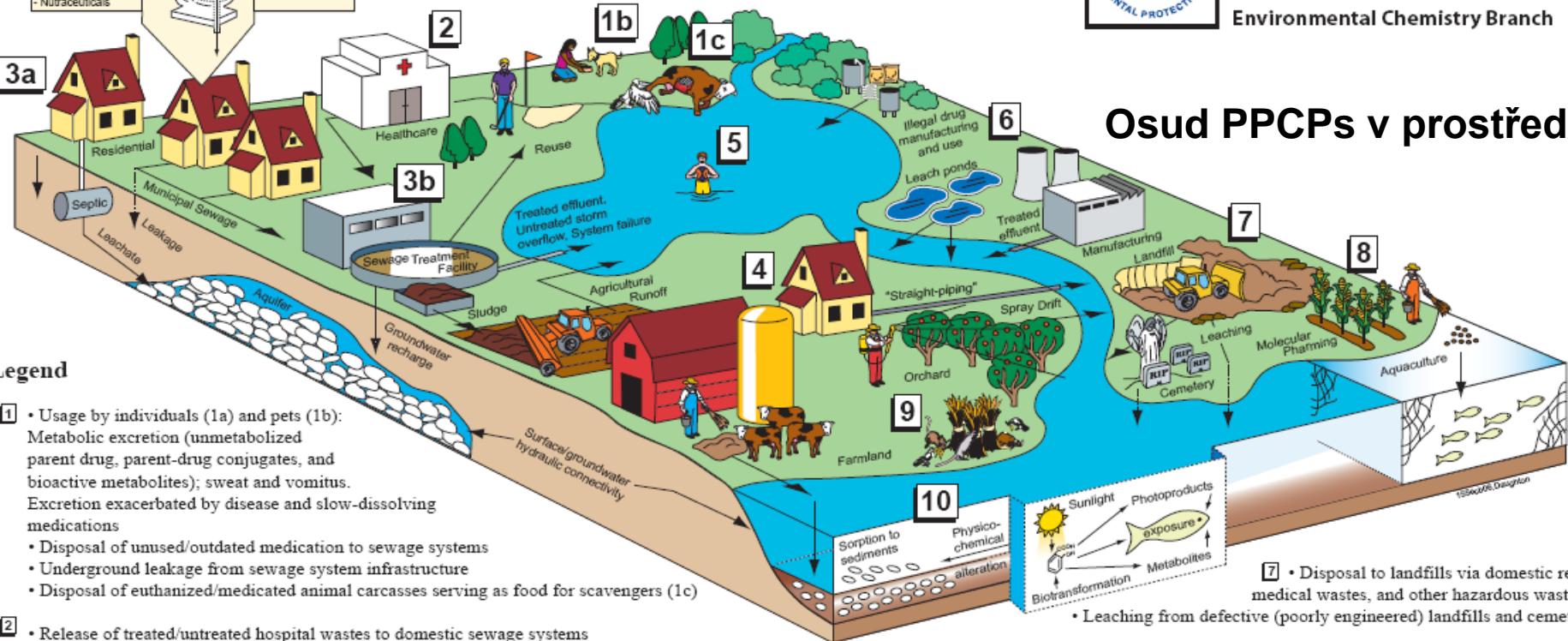


Origins and Fate of PPCPs[†] in the Environment

[†]Pharmaceuticals and Personal Care Products



U.S. Environmental Protection Agency
Office of Research and Development
National Exposure Research Laboratory
Environmental Sciences Division
Environmental Chemistry Branch



Osud PPCPs v prostředí

Legend

- Usage by individuals (1a) and pets (1b): Metabolic excretion (unmetabolized parent drug, parent-drug conjugates, and bioactive metabolites); sweat and vomitus. Excretion exacerbated by disease and slow-dissolving medications

 - Disposal of unused/outdated medication to sewage systems
 - Underground leakage from sewage system infrastructure
 - Disposal of euthanized/medicated animal carcasses serving as food for scavengers (1c)
- Release of treated/untreated hospital wastes to domestic sewage systems (weighted toward acutely toxic drugs and diagnostic agents, as opposed to long-term medications); also disposal by pharmacies, physicians, humanitarian drug surplus
- Release to private septic/leach fields (3a)

 - Treated effluent from domestic sewage treatment plants discharged to surface waters, re-injected into aquifers (recharge), recycled/reused (irrigation or domestic uses) (3b)
 - Overflow of untreated sewage from storm events and system failures directly to surface waters (3b)
- Transfer of sewage solids ("biosolids") to land (e.g., soil amendment/fertilization)

 - "Straight-piping" from homes (untreated sewage discharged directly to surface waters)
 - Release from agriculture: spray drift from tree crops (e.g., antibiotics)
 - Dung from medicated domestic animals (e.g., feed) - CAFOs (confined animal feeding operations)
- Direct release to open waters via washing/bathing/swimming
- Discharge of regulated/controlled industrial manufacturing waste streams

 - Disposal/release from clandestine drug labs and illicit drug usage
- Disposal to landfills via domestic refuse, medical wastes, and other hazardous wastes

 - Leaching from defective (poorly engineered) landfills and cemeteries
- Release to open waters from aquaculture (medicated feed and resulting excreta)

 - Future potential for release from molecular pharming (production of therapeutics in crops)
- Release of drugs that serve double duty as pest control agents:
examples: 4-aminopyridine, experimental multiple sclerosis drug → used as avicide; warfarin, anticoagulant → rat poison; azacholesterol, antilipidemics → avian/rodent reproductive inhibitors; certain antibiotics → used for orchard pathogens; acetaminophen, analgesic → brown tree snake control; caffeine, stimulant → *coqui* frog control
- Ultimate environmental transport/fate:

 - most PPCPs eventually transported from terrestrial domain to aqueous domain
 - phototransformation (both direct and indirect reactions via UV light)
 - physicochemical alteration, degradation, and ultimate mineralization
 - volatilization (mainly certain anesthetics, fragrances)
 - some uptake by plants
 - respirable particulates containing sorbed drugs (e.g., medicated-feed dusts)

Výskyt PPCPs v prostředí

- ↪ PPCPs označovány jako „emerging pollutants“
- ↪ patří mezi významné sloučeniny znečišťující některé složky životního prostředí
- ↪ dostávají se zejména do vodního ekosystému
- ↪ detekovány v povrchových i spodních vodách, odpadních vodách, na skládkách, v půdách a sedimentech

Nejvíce sledované skupiny léčiv:

- **humánní** – analgetika a protizánětlivé látky, antibiotika, orální kontraceptiva, cytostatika, antiepileptika, betablokátory, hypolipidemika, RTG-kontrastní média, hormony a různé sloučeniny a metabolity
- **veterinární** – antibiotika, antiectoparazitika, desinficiencia

Skupiny PPCPs detekované v povrchových vodách, odpadních vodách a čistírnách odpadních vod

| Use | Name |
|---|---|
| Frequently Detected PPCP in Surface Waters and Wastewater Household and industrial chemical | benzophenone carbaryl 2,6-dimethylnaphthalene isophorone 5-methyl-1H-benzotriazole tributylphosphate |
| Stimulant | caffeine |
| Prescription drug | carbamazepine |
| Non-prescription drug | cotinine |
| Plant and animal steroid and OWC | cholesterol |
| Nonionic detergent metabolite | 4-nonylphenol |
| Veterinary and human antibiotic | sulfamethoxazole |
| Insect repellent | N-N-diethyltoluamide (DEET) |
| Antimicrobial disinfectant | triclosan |
| Fire retardant | tri(2-chloroethyl) phosphate |
| Frequently Detected PPCP in STP Analgesics/non-steroidal antiinflammatories (NSAIDs) | acetaminophen (analgesic) diclofenac ibuprofen ketoprofen naproxen |
| Antimicrobials | sulfonamide, fluoroquinolones |
| Antiepileptics | carbamazepine |
| Antihypertensives (betablockers, beta-adrenergic receptor inhibitors) | bisoprolol metoprolol |
| Antieoplastics | cyclophosphamide ifosfamide |
| Antiseptics | triclosan |
| Contraceptives | estradiol 17 ethinyl estradiol |
| 2-sympathomimetics (bronchodilators) | albuterol |
| Lipid regulators (anti-lipidemics; cholesterol-reducing agents and their bioactive metabolites) | clofibrate (active metabolite: clofibric acid) gemfibrozil |
| Musks (synthetic) | nitromusks polycyclic musks avobenzene |
| X-ray contrast agents | octyl methoxycinnamate diatrizoate |

Výskyt farmak a pohlavních hormonů v environmentálních vzorcích

| Matrix (Location) | Compounds | Concentration (ng/L or ng/g) |
|---|----------------------------------|------------------------------|
| Drinking water | | |
| (Germany) | Phenazone drugs | <5–900 |
| (Germany) | Natural and synthetic estrogens | <0.1–2.1 |
| (Germany) | Clofibric acid | <5–170 |
| (U.K.) | Synthetic estrogens/progestogens | <1–10 |
| Groundwater | | |
| (Germany) | 60 pharmaceuticals | 1.8–1100 |
| (Germany) | 18 antibiotics | <20–470 |
| (Germany) | 13 pharmaceuticals | n.d.–7300 |
| River water | | |
| (Germany) | 18 antibiotics | <20–6000 |
| (Germany) | 32 drugs | <10–4100 |
| (Germany) | Natural and synthetic estrogens | <0.1–5.1 |
| (U.K.) | Natural and synthetic estrogens | <0.2–17 |
| (U.K.) | Synthetic estrogens/progestogens | 2–17 |
| (Spain) | Estrogens and progestogens | 0.2–71.1 |
| (USA) | Antibiotics | 14–100 |
| (USA) | Prescription drugs | 7–260 |
| (USA) | Nonprescription drugs | 9–80 |
| (USA) | Steroids and hormones | 5–2000 |
| (Canada) | Steroids | 2–67 |
| Marine/estuarine water | | |
| (North Sea) | Neutral/acidic pharmaceuticals | <0.002–18.6 |
| Solid samples | | |
| River sediment (Germany) | Natural and synthetic estrogens | <0.2–1.5 |
| River sediment (Spain) | Estrogens and progestogens | 0.05–22.8 |
| Marine sediment (Washington, USA) | Antibacterial drugs | <0.2–1.7 µg/g |
| Fertilized soil (Germany) | Antibiotics (TCs and tylosin) | 0.1–4 µg/g |
| Activated and digested sludge (Germany) | Natural and synthetic estrogens | <2–49 |
| Activated sludge (Israel) | Estrogen | 19–64 |
| Biota | | |
| Rainbow trout bile (Sweden) | Natural and synthetic estrogens | <0.1–2.5 µg/g |
| Red rock crab meat (Washington, USA) | Antibacterial drugs | <0.1–3.8 µg/g |
| Mussel (Canada) | Coprostanol | 32252 |

PPCPs v pitné vodě

TABLE 2. Occurrence and Concentrations of PPCPs in Raw Drinking Water

| analyte | MDL μg/L | occurrences | mean detected μg/L | range μg/L | total mean μg/L | literature values μg/L |
|-------------------------|-------------|-------------|--------------------------|---------------|-----------------------|------------------------------|
| dimethyl phthalate | 0.039 | 5/13 | 0.386 | 0.098–0.784 | 0.148 | |
| diethyl phthalate | 0.49 | 2/13 | 1.20 | 0.899–1.49 | 0.184 | 0.16–0.3 |
| dibutyl phthalate | 1.35 | 4/13 | 5.00 | 1.44–8.34 | 1.54 | 0.12–8.8 |
| butyl benzyl phthalate | 0.033 | 2/13 | 0.622 | 0.053–1.19 | 0.096 | 2.95 |
| DEHP | 1.76 | 2/13 | 4.31 | 2.67–5.94 | 0.66 | 7 |
| hydrocinnamic acid | 4.95 | 3/13 | 10.12 | 4.99–20.3 | 2.33 | |
| benzophenone | 0.26 | 3/13 | 0.511 | 0.36–0.79 | 0.12 | 0.13 |
| octyl methoxy cinnamate | 0.28 | 2/13 | 3.09 | 0.56–5.61 | 0.47 | |
| clofibrate | 0.055 | 2/13 | 0.58 | 0.26–0.90 | 0.09 | |
| clofibric acid | 0.13 | 1/13 | 0.63 | | 0.05 | .005–0.17 |
| ibuprofen | 0.28 | 1/13 | 5.85 | | 0.45 | 0.07–0.2 |
| ibuprofen methyl ester | 0.11 | 1/13 | 9.22 | | 0.71 | |
| triclosan | 0.125 | 1/13 | 0.734 | | 0.056 | 0.14 |
| surfynol | 0.096 | 4/13 | 0.515 | 0.326–0.818 | 0.158 | |
| BHA | 0.07 | 2/13 | 3.50 | 3.49–3.52 | 0.54 | 0.1 |
| DEET | 0.082 | 1/13 | 0.131 | | 0.010 | 0.003–0.268 |

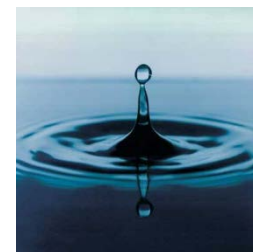


TABLE 3. Occurrence and Concentrations of PPCPs in Finished Drinking Water

| analyte | occ. | mean μg/L | range μg/L | total mean μg/L |
|-------------------------|------|-----------------|---------------|-----------------------|
| dimethyl phthalate | 1/15 | 0.54 | | 0.04 |
| diethyl phthalate | 1/15 | 2.47 | | 0.16 |
| dibutyl phthalate | 1/15 | 2.73 | | 0.18 |
| butyl benzyl phthalate | 5/15 | 0.552 | 0.056–0.911 | 0.184 |
| DEHP | 2/15 | 2.56 | 2.43–2.68 | 0.34 |
| hydrocinnamic acid | 3/15 | 10.0 | 4.97–20.1 | 2.0 |
| benzophenone | 1/15 | 0.26 | | 0.02 |
| octyl methoxy cinnamate | 1/15 | 0.45 | | 0.03 |
| clofibrate | | ND ^a | | |
| clofibric acid | | ND | | |
| ibuprofen | 2/15 | 0.93 | 0.51–1.35 | 0.12 |
| ibuprofen methyl ester | 1/15 | 4.95 | | 0.33 |
| triclosan | 1/15 | 0.734 | | 0.049 |
| surfynol | 4/15 | 0.161 | 0.12–0.24 | 0.043 |
| BHA | 1/15 | 3.45 | | 0.23 |
| DEET | | ND | | |

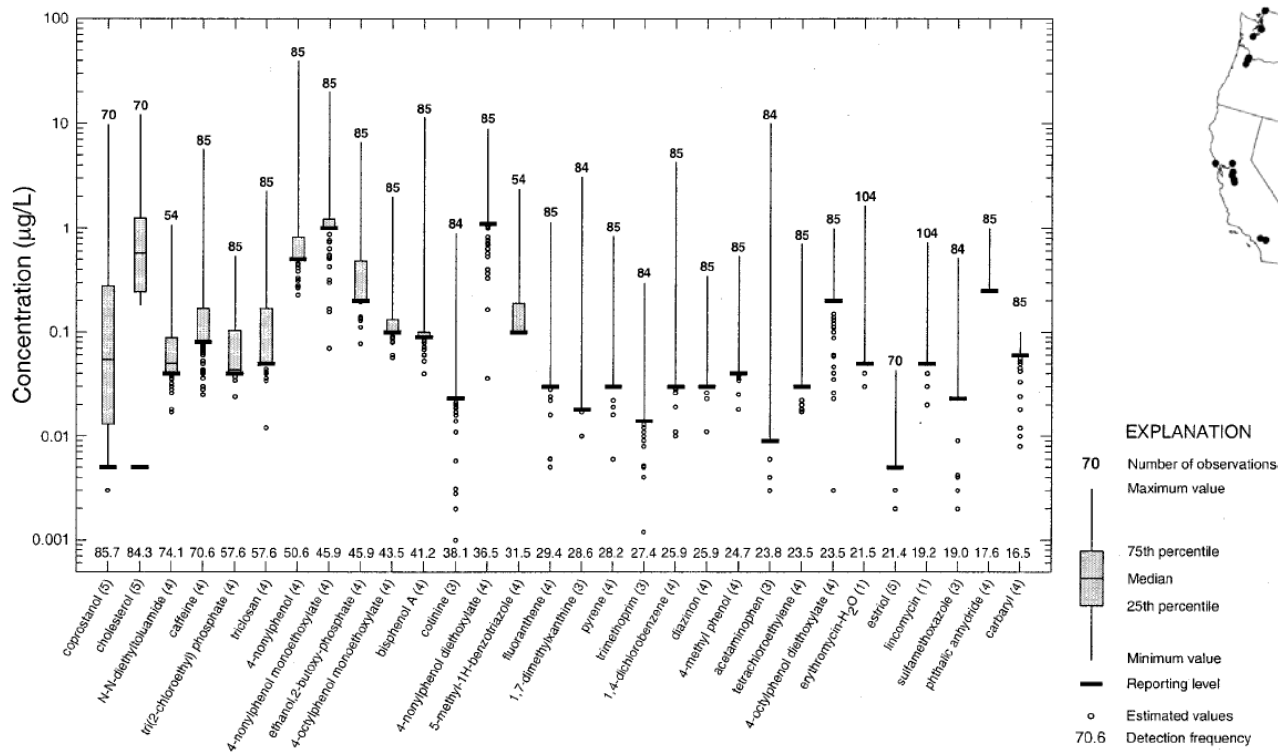
^a ND = not detected.

- jiná studie - v pitné vodě detekován diklofenak, kyselina klofibrová, propyfenazon



PPCPs v povrchových vodách

- 139 lokalit ve 30 státech USA (urbanizace, chov hospodářských zvířat)
- detekováno 82 z 95 stanovovaných kontaminantů (farmaka, hormony a další látky znečišťující vodní prostředí)
- nejčastěji detekované látky: koprostanol (fekální steroid), cholesterol (rostlinný a živočišný steroid), N,N-diethyltoluamid (repelent proti hmyzu), kofein (stimulant), triclosan (antimikrobiální dezinfekční prostředek), tri(2-chlorethyl)fosfát (retardanty hoření), 4-nonylfenol (metabolit detergentu)

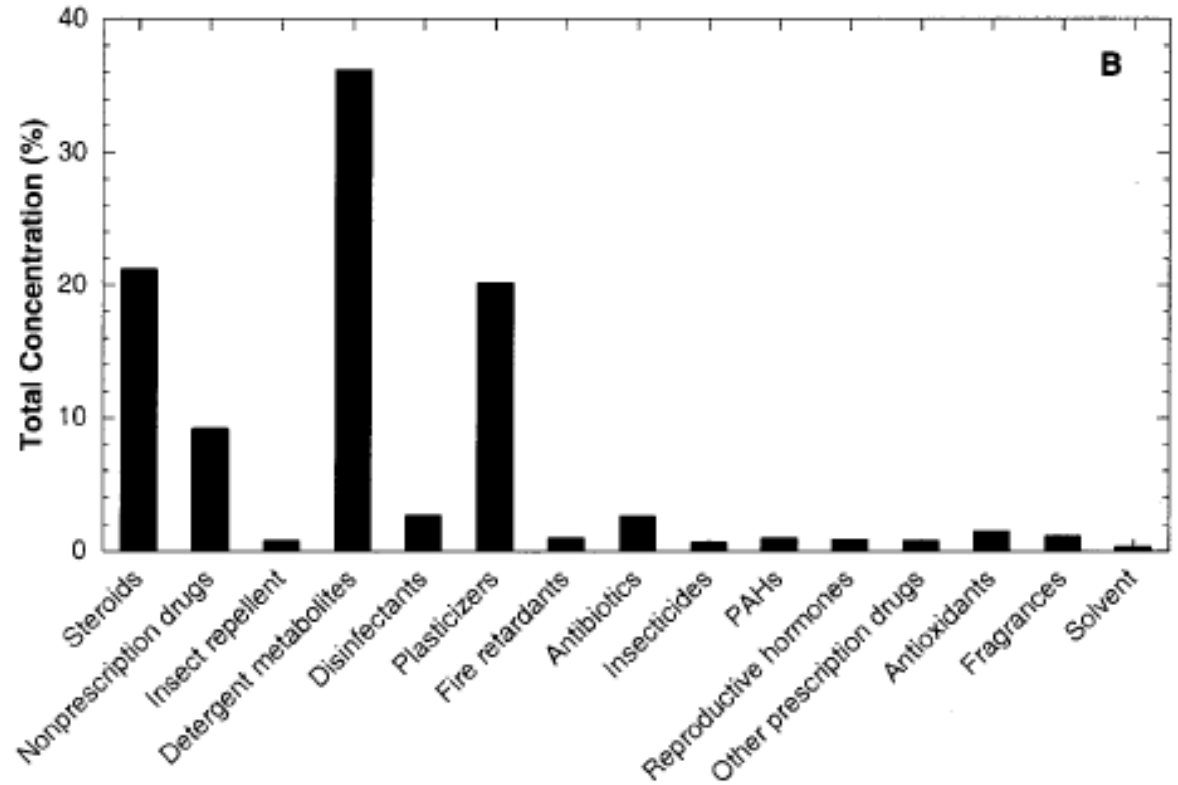
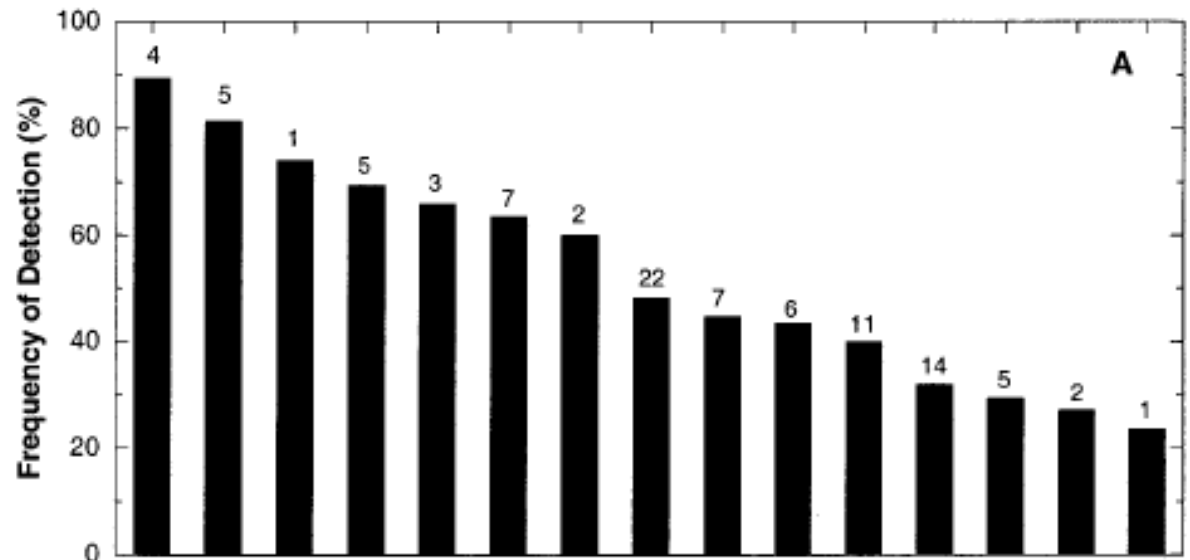


Naměřené koncentrace 30 nejčastěji detekovaných kontaminantů.

PPCPs v povrchových vodách

Frekvence detekce
kontaminantů rozdělených
dle použití (A)

a jejich procentuální podíl
na celkové naměřené
koncentraci (B).



PPCPs v povrchových a odpadních vodách

- rozsáhlá studie zaměřená na ČOV (v USA)
- 78 ze 110 stanovovaných látek nalezeno alespoň v jednom vzorku
- počet detekovaných látek ve vzorku: 2 (referenční lokalita) – 50 (výpusť ČOV)
- př. detekovaných látek: dezinfekční prostředky (triclosan), antibiotika (sulfamethoxazol), mošusové látky (tonalid), antihistaminika (difenhydramin), antiepileptika (karbamazepin)

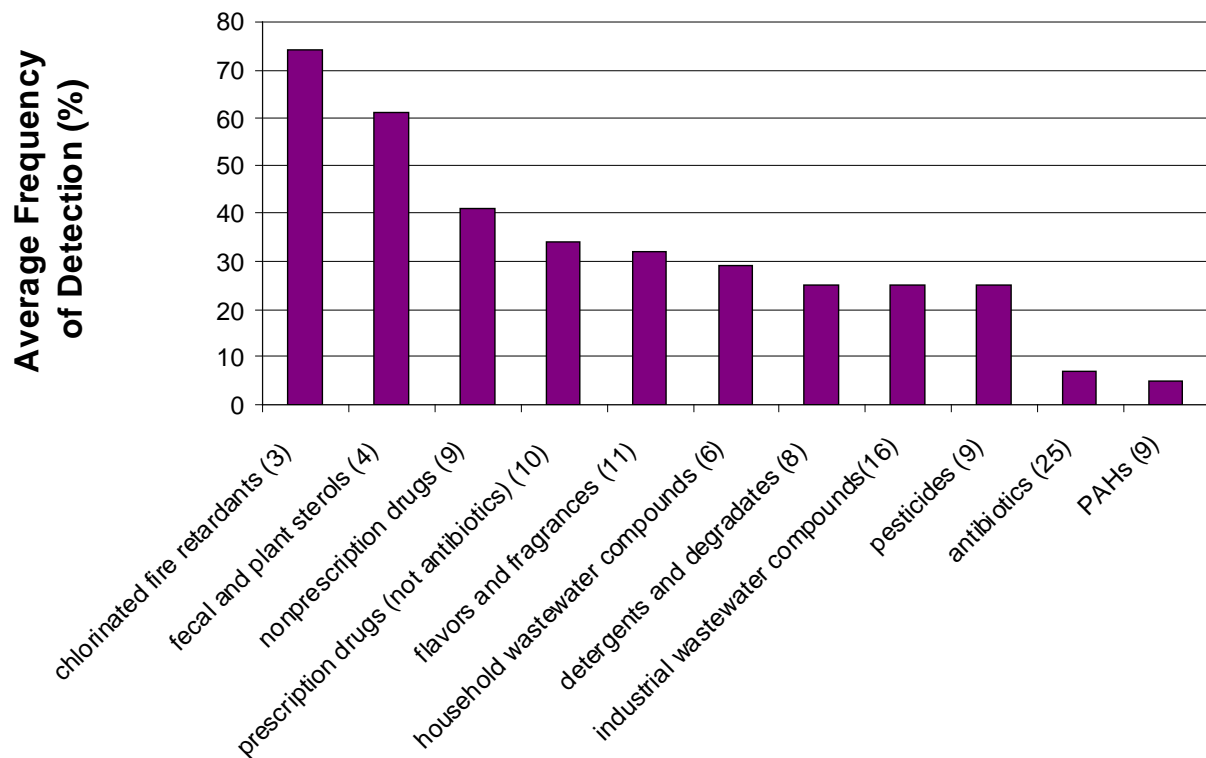


PPCPs v povrchových a odpadních vodách

Závěry studie:

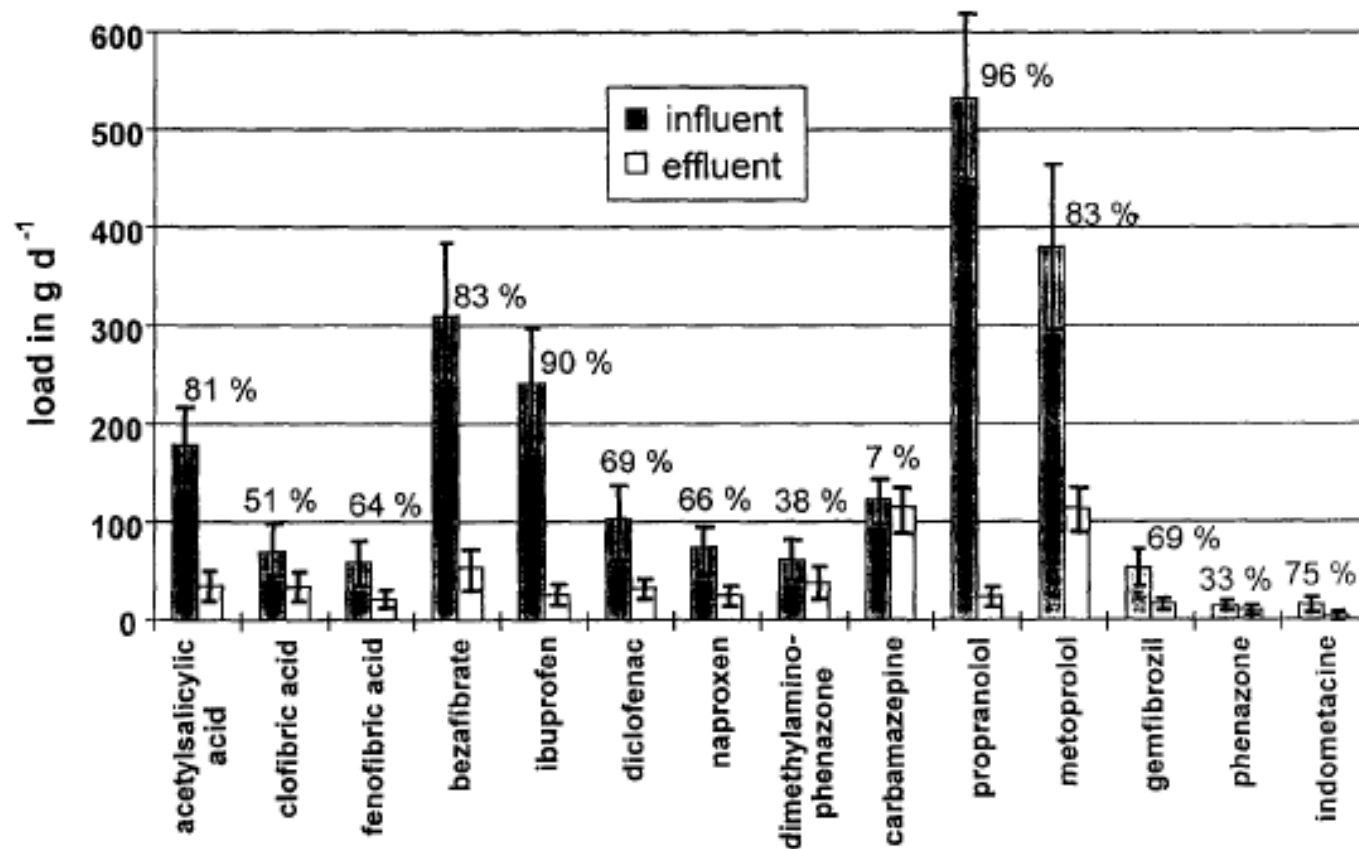
- farmaka a další chemikálie z odpadních vod projdou přes ČOV, míra jejich odstranění závisí na čistírenské technologii
- nedostatečné čištění zvyšuje přítomnost látek v prostředí
- koncentrace nad ČOV jsou většinou nízké – tzn. tyto látky nejsou běžně rozšířené
- koncentrace pod ČOV klesají se vzdáleností – ale s různou rychlostí pro různé látky

Frekvence detekce skupin látek klasifikovaných podle použití



Účinnost odstraňování různých farmak v ČOV

ČOV v Německu (poblíž Frankfurtu nad Mohanem)

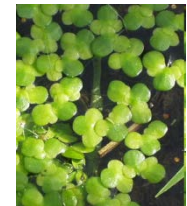


Účinky PPCPs v životním prostředí

- PPCPs mohou stejně jako ostatní chemické látky představovat riziko pro životní prostředí
- působení farmak prostřednictvím buněčných receptorů již při nízkých koncentracích → nepříznivé účinky při interakci s necílovými receptory
- v ekotoxikologii stanovovány především akutní efekty PPCPs
- výskyt PPCPs v prostředí v nízkých koncentracích → mírné efekty → akumulace mírných efektů → výrazné efekty
- dvě skupiny farmak, kterým byla věnována největší pozornost, jsou antibiotika (možný vývoj rezistence) a steroidní hormony (překryv s ED)
- pro množství ostatních skupin farmak a PCPs se ví velmi málo o jejich potenciálu negativního působení

EC50s vybraných farmak v biotestu s *D. magna*, *D. subspicatus* a *Lemna minor*

| Test substance | EC ₅₀ (mg l ⁻¹) | | |
|----------------|--|---------------------|--------------|
| | <i>Daphnia</i> | <i>Desmodorinus</i> | <i>Lemna</i> |
| Clofibric acid | 72 | 115 | 12.5 |
| Carbamazepine | > 100 | 74 | 25.5 |
| Ibuprofen-Na | 108 | 315 | 22 |
| Diclofenac-Na | 68 | 72 | 7.5 |
| Naproxen-Na | 174 | > 320 | 24.2 |
| Captopril | > 100 | 168 | 25 |
| Metformin | 64 | > 320 | 110 |
| Propranolol | 7.5 | 5.8 | 114 |
| Metoprolol | > 100 | 7.3 | > 320 |



Inhibice bioluminiscence šesti léky proti zánětům v testech ToxAlert 100® a Microtox®

| Compound | ToxAlert 100 [®] | | Microtox [®] | |
|----------------|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|
| | EC ₅₀ (μg/ml) | TUs | EC ₅₀ (μg/ml) | TUs |
| Salicylic acid | 43.1 | 2.3 | – | – |
| Ketoprofen | 15.6 | 6.4 | 19.3 | 5.2 |
| Naproxen | 21.2 | 4.7 | 35.6 | 2.8 |
| Diclofenac-Na | 13.5 | 7.4 | 13.7 | 7.3 |
| Ibuprofen | 12.1 | 8.2 | 19.1 | 5.2 |
| Gemfibrozil | 18.8 | 5.3 | 31.5 | 3.2 |

Účinky léčiv ve vodních ekosystémech

Farmaka jsou designována tak, aby měla určitou biologickou aktivitu.

Je známo velmi málo o účincích léčiv ve vodním prostředí.

Účinky farmak a jejich metabolitů jsou v podstatě stejné jako účinky dalších xenobiotik v prostředí např:

- účinky proti bakteriím, houbám, vyšším organismům
- inhibice enzymů
- vliv na signální dráhy endogenních látek
- porušení funkce membrán a redoxního potenciálu
- endokrinní disrupce
- teratogenní, karcinogenní a embryotoxické účinky
- ovlivnění chování
- nescifické účinky – nepolární narkóza
- další



Účinky některých PPCPs

↪ antibiotika

- kontaminace vod používaných na pití, zavlažování, rekreační účely
- potenciál vyvolat bakteriální rezistenci na ATB
- negativní vliv na důležité bakterie v ekosystému

↪ steroidní farmaka – endokrinní disrupce (viz. přednáška ED)

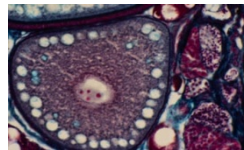
↪ antidepresiva – vliv na reprodukční schopnosti a chování korýšů

↪ blokátory vápníkových kanálů – inhibice aktivity spermií u některých vodních organismů

↪ antiepileptika – neurodegenerace způsobená apoptózou při vývoji mozku

↪ mošusové látky - bioakumulace a perzistence, některé velmi toxické

↪ genotoxická léčiva (použití především v nemocnicích)



Účinky některých PPCPs

- ↳ β -blokátory (kardiovaskulární léčiva) – inhibice růstu řas, mušlí, schopnost akumulace
- ↳ mošusové látky - bioakumulace a perzistence, některé velmi toxické
- ↳ ibuprofen – ovlivnění životaschopnosti a produkce VTG u ryb, reprodukce při chronickém působení u ryb
- ↳ paracetamol
 - chronické účinky na vodní organismy už v koncentracích, nalézaných v povrchových vodách
 - vyvolává oxidativní stres
- ↳ diklofenak - nejnebezpečnější analgetikum ve vodním prostředí, koncentrace v povrchových vodách v jednotkách $\mu\text{g/l}$, nízká účinnost odstraňování, bioakumulace ve tkáních, účinky u ryb už od koncentrace $1 \mu\text{g/l}$, poškození funkce žaber a ledvin, vliv na krevtvorbu

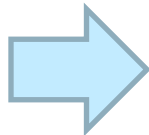
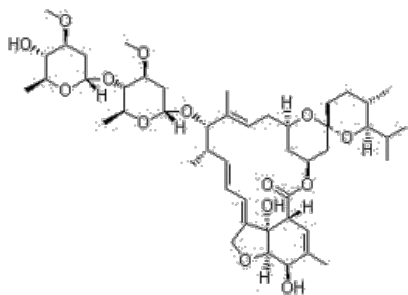
Příklad– AVERMECTINová antiparasitika

Moxidectin – domácí použití



Ivermectin – antiparasitika pro velké chovy, stáda

- používáno **2x za sezonu** pro ovce/krávy
- **Likviduje 100% parazitů** v ovcích
- Dostává se do hnoje - **likviduje 80-90% larev much**
- Vysoké koncentrace v hnoji
- **Perzistentní v půdě** (poločas života 30 dní)
- Může se splachy dostávat do povrchové vody - **vysoce toxický pro vodní hmyz**



Expozice vodních organismů

↳ expozice ve vodním prostředí – jakákoli chemikálie, která se dostane do vodního prostředí z odpadních vod nebo splachů, může vést k dlouhodobé trvající multigenerační expozici akvatických organismů



↳ látky, které kontinuálně vstupují do vodního prostředí, se v podstatě stávají „persistentními“ polutanty i pokud jsou jejich poločasy života relativně krátké – jejich zásoba je kontinuálně doplňována
→ **pseudo-persistentní** látky

Expozice mnoha xenobiotikům ve stopových množstvích pod známou hladinou účinku (NOEC)

Potenciální ekotoxikologická významnost

- Potenciální aditivní účinky řady látek působících stejným mechanismem. Kombinací koncentrací individuálních látek je překročena hladina pro účinek.
- Možné interakce působení, zejména synergismus, kde kombinovaný účinek překračuje sumu účinků individuálních látek.
- Hormese – účinky pod domnělou NOEC. Paradoxní křivky dávka-odpověď tvaru „U“.



<https://www.youtube.com/watch?v=0wBWaVyzr2Q> (18 min)