

LÉČIVA V PITNÝCH VODÁCH

MUDr. František Kožíšek, CSc., Ing. Václav Čadek

Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, Praha 10, 100 42, voda@szu.cz

Úvod

Hitem poslední doby, alespoň co se zájmu médií o problematiku pitné vody týče, je výskyt zbytků léčiv (farmaceutik) v pitné vodě a s ním spojená zdravotní rizika. Přitom zde platí, že čím méně toho příslušný novinář o tématu ví, tím je podávaná informace hrozivější a zkreslenější. Příkladem může být zpráva („Pitná voda může škodit zdraví“) zpravodajského serveru idnes.cz z dubna 2007 [1], ve které autor s odvoláním na odborníky uvádí: „*Průzkum pitné vody v Praze odhalil přítomnost estrogenů, které mohou poškodit zdraví. Jejich působení se projeví až po delší době a v budoucnu mohou představovat závažný problém...*“.

Začali jsme pátrat, kdo a kdy tento „průzkum pitné vody“ udělal, a zjistili jsme, že již v roce 2000 dělal hydrogeolog Doc. Pačes s několika německými kolegy šetření, zda se 6 vybraných estrogenů (hormonů nacházející se v antikoncepčních přípravcích) nachází ve Vltavě a jejích přítocích (tedy v povrchových vodách). V rámci tohoto šetření vzali „bokem“ také 3 vzorky pitné vody: z tehdejších 3 úpraven vody pro Prahu: z Káraného, ze Želivky (tam vzali i jeden vzorek před úpravou) a z Podolí. V káraném vzorku bylo všech 6 látek pod mez stanovení, v želivské a podolské vodě byla ze 6 látek nalezena vždy jedna nad mez stanovení, zbylých 5 pod mez stanovení (čili se nenašly). Protože vodárna v Podolí od povodní 2002 není v provozu, nebyla data z ní pro situaci v r. 2007 již relevantní. Z relevantních zdrojů Kárané a Želivka to byl tedy jediný pozitivní nálezy z 12 rozborů (šlo o látku 17 α -ethinyl estradiol), který měl hodnotu 2,3 ng (nanogramů)/l, přičemž mez stanovení byla 1 ng/l a nejistota měření minimálně 50% (jak jsme zjistili z laboratoře TZW v Karlsruhe, kde byly vzorky analyzovány). Takže jsme velmi blízko hranici, kdy (ne) lze vůbec látku detekovat, a rozbor nebyl nikdy opakován a potvrzen...! I kdyby tam látka byla, její koncentrace v 1 litru byla více než desettisíckrát nižší než je obsah této látky v 1 antikoncepční tabletě. Přesto z toho byl pro veřejnost učiněn takový závěr.

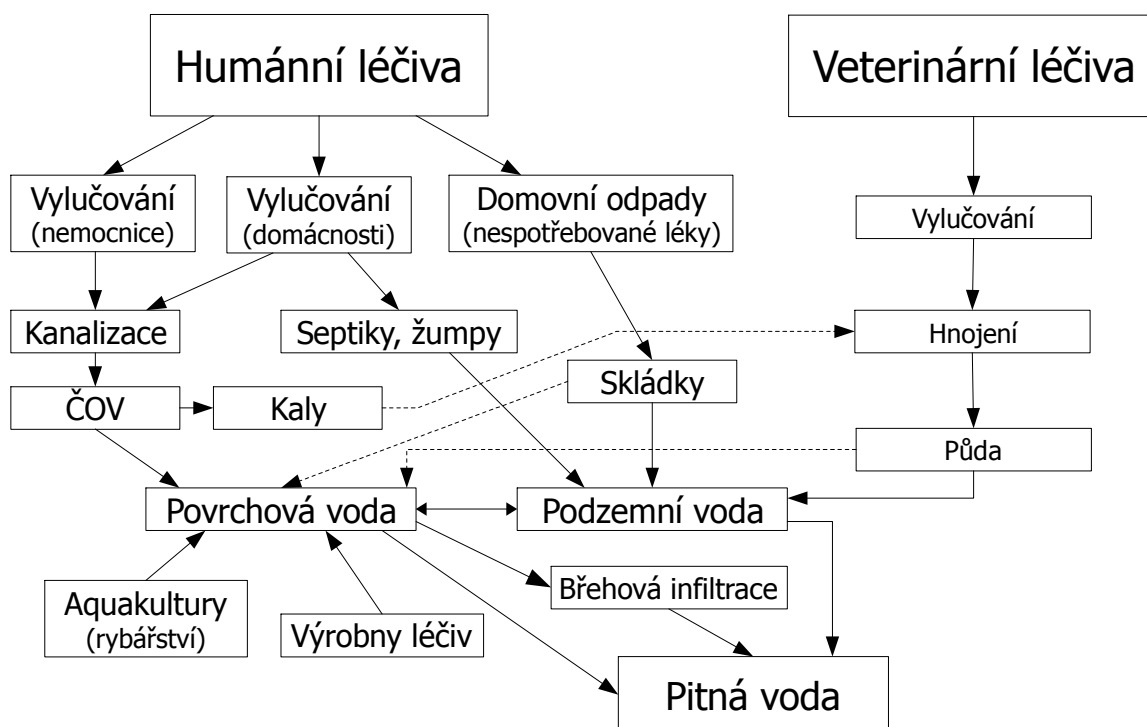
Nicméně účelem našeho příspěvku není situaci bagatelizovat. Zbytky léčiv se mohou v některých pitných vodách vyskytnout a snad i představovat problém (pokud ne zdravotní, pak určitě psychologický). Účelem našeho příspěvku je na tento možný problém a potřebu pravdivé komunikace tohoto rizika vůči spotřebitelům poukázat a pokusit se shrnout současné poznání i mezery i v něm.

Konečně i poslední velký ohlas, kterého se léčivům v pitné vodě v našich médiích dostalo („Miliónum Američanů teče z kohoutku voda se zbytky léků“ [2]), vycházel již z poměrně rozsáhlého šetření agentury AP v USA a když se člověk podíval i na originální zprávu z USA, byla formulována celkem objektivně.

Jak k problému dochází?

V Evropské unii se denně spotřebují miliony balení desetitisíců různých léčivých přípravků, které obsahují okolo 3000 různých účinných látek. Navíc spotřeba léčiv stále stoupá. Jedná se o antibiotika, antidepresiva, léčiva pro diabetiky, beta-blokátory, cytostatika, hormonální antikoncepci, léky tlumící bolest či zánět, antipyretika apod. Tyto látky jsou po podání v těle z části metabolizovány a metabolity i léčiva ve stále aktivní formě jsou vylučovány převážně močí z organismu. Vedle toho léčiva s prošlou dobou použitelnosti jsou v rozporu s doporučením často likvidována spláchnutím do toalety nebo vyhozena do odpadu – podle britských údajů jedna až dvě třetiny nevyužitých léčiv končí na skládkách domovních odpadů, až jedna pětina v toaletě [3].

Používané procesy čištění odpadních vod jsou schopny zachytit tyto látky pouze částečně nebo vůbec ne, a tak se léčiva dostávají do povrchových a někdy i podzemních vod (včetně břehové nebo umělé infiltrace), z nichž některé jsou zdrojem vod pitných. Dalším zdrojem mohou být průsaky ze špatně zabezpečených skládek. Odpad a úniky při výrobě léčiv jsou v současné době již méně významnými a výhradně lokálními zdroji znečištění. Obr. 1 ukazuje podrobné schéma možných zdrojů a cest výskytu léčiv ve vodním prostředí [4]. Kromě humánních léčiv přispívají ke znečištění životního prostředí i veterinární přípravky, které se v „živočišné výrobě“ používají často preventivně ve velkých množstvích, ale stoupá také objem léčiv podaných domácím zvířatům, z nichž některé trpí stejnými civilizačními chorobami jako člověk: např. srdeční potíže, alergie, diabetes, záněty kloubů, obezita a dokonce i demence. I když počet léků používaných ve veterinární medicíně činí zhruba 30 % z léků určených pro člověka, jejichž spotřeba může v jednotlivých případech výrazně převyšovat spotřebu příslušných léků určených člověku.



Obr. 1. Schéma možných zdrojů a cest výskytu léčiv ve vodním prostředí (upraveno)

podle Heberera [4])

Protože ani v současnosti používané technologie úpravy pitné vody nejsou schopny vždy odstranit veškeré zbytky těchto látek v surové vodě, stále častěji se v poslední době objevují v odborné literatuře i médiích zprávy o výskytu léčiv a/nebo jejich metabolitů v pitné vodě.

Historická poznámka

Předpokládá se, že stopy léčiv se (v některých) vodách vyskytují již od začátku jejich průmyslové výroby, tedy nějakých 50-100 let. Relevance pro pitnou vodu ale byla před 50 a více lety velmi nízká a to jednak vzhledem k nízkému podílu povrchových vod na výrobě pitné vody, jednak vzhledem k relativně nízké spotřebě léků. Jak vzrůstala jejich spotřeba i podíl využití povrchových vod, vzrůstalo i riziko, které by však nadále zůstávalo skryté nebýt rozvoje moderní analytické techniky.

Již v roce 1976 tým z britského Water Research Centre uveřejnil zprávu „Steroids as water pollutants“ [5], o rok později se pak psalo o výskytu kyseliny salicylové a chlorfenoxy-butyrate (metabolitu klofibrátu) na odtoku z čistírny odpadních vod v Kansas City [6] a současně již vědci začali řešit otázku, zda se biologicky účinné estrogény mohou z okolního prostředí (odpadních vod) dostávat do pitné vody [7, 8, 9]. Od počátku 90. let a zvláště po roce 2000 roste počet publikovaných prací exponenciálně.

Projekt KNAPPE

V rámci projektu KNAPPE (Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters) [10] byl zpracován přehled výskytu léčiv ve vodním prostředí (vstup a výstup z čistíren odpadních vod (ČOV), povrchové vody, břehové infiltráty, podzemní, pitné a mořské vody). Bylo excerpováno více než 170 původních publikovaných prací. Kompilace zahrnuje 58 600 datových údajů z 24 zemí. Pokryto je 181 látek. Naměřené koncentrace zjištěné z literatury byly vyjádřeny jako „průměrné naměřené environmentální koncentrace“ (MEC), které charakterizují výskyt léčiva v každé ze sedmi oblastí vodního prostředí. MEC je vypočtena pro každou oblast jako vážený průměr ze všech dat nalezených v literatuře jako statistický medián nebo průměr ze souboru měřených vzorků. Hodnoty pod mezí detekce nebo pod mezí stanovení jsou brány jako nula.

$$MEC = \frac{\sum(\text{nos} \times \text{conc} [\text{med}])}{\sum \text{nos}} \quad [\mu\text{g/l}]$$

nos počet vzorků
conc [med] koncentrace (medián); hodnoty výsledků pod mezí stanovení nebo mezí detekce jsou uváděny jako nulové.

Vliv procesu čištění odpadních vod na degradaci léčiv

Poměr koncentrací léčiv na vstupu a výstupu z ČOV umožňuje identifikovat ta léčiva, která během procesu čištění odpadních vod jsou odstraňována minimálně a představují tudíž potenciální nebezpečí pro vodní prostředí. V tabulce 1 je přehled sledovaných

látek seřazený sestupně podle rezistence k procesu čištění. Zatímco na látky jako karbamazepin či sotalol nemá proces čištění odpadních vod prakticky žádný vliv, látky jako ibuprofen a paracetamol jsou odstraňovány s vysokou účinností až o dva řády.

Tabulka 1. Koncentrace léčiv v odpadních vodách a před a po čištění

Léčivo	ČOV vstup			ČOV výstup			ČOV výstup/ ČOV vstup
	nos	MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]	nos	MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]	
karbamazepin	256	0,753	0 - 2,2	660	0,789	0 - 2,9	1,048
sotalol	51	0,89	0,167 - 2,5	171	0,924	0,185 - 1,8	1,039
erythromycin	242	0,227	0 - 3,9	460	0,194	0 - 2,5	0,854
ofloxacin	76	0,148	0 - 0,6	161	0,121	0 - 0,669	0,816
diklofenak	269	1,046	0 - 3,5	761	0,842	0 - 2,51	0,805
iopamidol	147	0,424	0 - 4,3	448	0,339	0 - 8,03	0,801
fenazon	55	0,102	0 - 0,35	309	0,075	0 - 0,33	0,738
metoprolol	81	0,888	0 - 7,2	374	0,633	0 - 2,08	0,713
kyselina klofibrová	176	0,261	0 - 1,51	500	0,163	0 - 0,693	0,622
bezafibrát	97	1,35	0 - 5,6	389	0,83	0 - 2,61	0,615
roxithromycin	155	0,162	0 - 1,5	353	0,096	0 - 0,87	0,596
sulfamethoxazol	129	0,47	0 - 2,06	271	0,261	0 - 1,3	0,556
klarithromycin	132	0,212	0 - 0,51	333	0,11	0,016 - 0,39	0,52
iomeprol	147	0,446	0,1 - 10	435	0,202	0,16 - 1,59	0,453
propyfenazon	34	0,169	0 - 0,5	108	0,074	0 - 0,2	0,44
kodein	34	2,09	0,17 - 5,2	60	0,832	0,085 - 3,7	0,398
iohexol	134	0,307	0,04 - 9	367	0,109	0,086 - 1,64	0,353
ciprofloxacin	82	0,28	0 - 1,01	193	0,086	0 - 0,36	0,307
iopromid	161	1,226	0,008 - 18	471	0,374	0 - 9,3	0,305
atenolol	77	1,089	0,23 - 3,4	223	0,322	0,08 - 0,987	0,296
propranolol	83	0,397	0 - 10	336	0,099	0,009 - 0,416	0,248
trimethoprim	119	0,642	0,025 - 4,65	379	0,122	0 - 1,78	0,189
naproxen	184	6,958	0,004 - 40,7	525	0,796	0 - 12,5	0,114
ketoprofen	145	1,183	0 - 5,7	474	0,113	0 - 0,81	0,095
ibuprofen	263	19,66	0,004 - 122,42	713	0,9	0 - 11,2	0,046
paracetamol	103	21,2	0 - 134	187	0,23	0 - 5,704	0,011

Eliminace léčiv během břehové infiltrace

Povrchové vody řek a jezer se mohou dostat do podzemních vod infiltrací přes vrstvy sedimentů a půdy. V průběhu infiltrace jsou organické látky buď adsorbovány nebo podléhají transformačním a degradačním procesům. Porovnávací stanovení zbytků léčiv v povrchových vodách a břehovém infiltrátu dovoluje zhodnotit jejich degradovatelnost při kontaktu s půdou a sedimenty. Tabulka 2 uvádí léčiva, pro které byly dostupné MEC jak pro povrchovou vodu tak pro břehový infiltrát. Koeficient MEC(BF)/MEC(SW) poskytuje odhad jejich degradace v průběhu perkolace půdou a sedimenty, a tím i jejich schopnost pronikat do spodních vod. V tabulce jsou zahrnuty pouze látky s MEC(SW) větší než 0,01 µg/l.

Tabulka 2. Koncentrace léčiv v povrchových vodách a břehových infiltrátech a účinnost břehové infiltrace na snížení obsahu léčiv

Léčivo	Povrchová voda (SW)			Břehový infiltrát (BF)			MEC(BF)/ MEC(SW)
	nos	MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]	nos	MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]	
fenazon	518	0,029	0 - 1,8	116	0,159	0 - 0,22	5,48
propyfenazon	345	0,038	0 - 0,635	131	0,041	0 - 0,075	1,08
karbamazepin	112	0,14	0 - 2,5	73	0,081	0 - 0,22	0,58
sulfamethoxazol	865	0,056	0 - 0,361	24	0,028	0,011 - 0,033	0,50
kyselina klofibrová	612	0,018	0 - 0,279	49	0,007	0,005 - 0,01	0,39
diklofenak	102	0,04	0 - 0,272	57	0,003	0 - 0,01	0,08
diatrizoát sodný	110	0,203	0,11 - 2,5	30	0,011	0,011	0,05
iopromide	137	0,165	0 - 3	34	0	0	0
atenolol	339	0,027	0 - 0,432	32	0	0	0
bezafibrate	590	0,047	0 - 0,847	49	0	0	0
erythromycin	791	0,04	0 - 0,528	12	0	0	0
ibuprofen	107	0,098	0 - 4,4	33	0	0	0
4-hydroxyantipyrin	21	0,12	0,12	84	0	0	0
iopamidol	112	0,278	0,15 - 0,49	30	0	0	0
trimethoprim	877	0,022	0 - 0,15	20	0	0	0
metoprolol	434	0,03	0 - 0,131	36	0	0	0
naproxen	733	0,018	0 - 0,25	30	0	0	0
paracetamol	257	0,048	0 - 0,464	84	0	0	0
salbutamol	416	0,02	0 - 0,195	32	0	0	0
sotalol	252	0,043	0 - 0,063	40	0	0	0
iomeprol	99	0,075	0,059 - 0,353	30	0	0	0

Vliv úpravy pitné vody

Vzhledem k vlastnostem léčiv je malá pravděpodobnost, že léčiva přítomná v surové vodě používané pro výrobu pitné vody budou významně odstraněna při použití klasických čistících postupů (provzdušnění, flokulace, filtrace/písková filtrace, dezinfekce) [11]. Je to zřejmě například z literárních údajů pro kyselinu klofibrovou a bezafibrát [12]. Pro některé další látky, např. sulfamethoxazol, karbamazepin, diklofenak nebo iopromid, byla účinnost odstranění při flokulačních pokusech s Fe a Al solemi menší než 20 % [13]. Oproti klasickým způsobům úpravy vody je při odstraňování léčiv účinnější adsorpce na aktivním uhlí a ozonizace, i když ani tyto procesy nedokáží zcela odstranit všechny látky. Pro odhad adsorpce léčiv na aktivním uhlí lze dobře využít rozdělovací koeficient oktanol-voda (K_{ow}). Byla nalezena dobrá korelace mezi procentem odstranění a $\log K_{ow}$. Vysoké míry odstranění 75 – 100 % bylo dosaženo při dávkových experimentech s 5 mg/l aktivního uhlí při 4 hodinách kontaktu pro látky s $K_{ow} > 3$ (např. karbamazepin) [13]. Naproti tomu účinnost odstranění je menší pro látky s karboxylovou skupinou (např. kys. klofibrová, ibuprofen a diklofenak), protože tyto látky jsou ve vodě do určité míry disociovány a tudíž negativně nabitý. Adsorpce negativně nabitých léčiv je na aktivním uhlí mnohem nižší než by bylo možné očekávat z hodnot $\log K_{ow}$ příslušných protonovaných látek. Účinnost odstranění je nízká pro léčiva s nízkými hodnotami K_{ow} , např. sulfamethoxazol ($\log Kow = 0,48$) nebo iopromid ($\log Kow \sim 0$).

Oxidace ozonem se obvykle používá při úpravě vody k odstranění přírodních organických mikropolutantů, způsobujících problémy s barvou a pachem vody, i

antropogenních kontaminant. Vysoké reakční rychlosti jsou obvykle pozorovány při ozonizaci látek s dvojnou vazbou, aromatických struktur nebo struktur, které obsahují heteroatomy jako dusík nebo síra. Reakční rychlosti byly mezi 10^5 a 10^6 l/mol.s pro diklofenak (sekundární amin), karbamazepin (dvojná vazba) a sulfamethoxazol (amin) [14]. Pro léčiva bez reaktivních míst jsou rychlostní konstanty mnohem nižší, např. 590 l/mol.s (bezafibrát), 9,6 l/mol.s (kys. klofibrová, ibuprofen) nebo 0,8 l/mol.s (iopromid). Tyto látky mohou být mnohem účinněji degradovány OH radikály, které vznikají pokročilými oxidačními procesy (advanced oxidation processes), např. působením ozonu a peroxidu vodíku. Léčiva, která reagují pomalu s ozonem, mají vysoké rychlostní konstanty s OH radikály, např. $7,4 \times 10^9$ l/mol.s (bezafibrát, ibuprofen) a $3,3 \times 10^9$ l/mol.s (iopromid) [14]. Ve srovnání s ozonem reaguje oxid chloričitý mnohem pomaleji a s méně látkami. Některá antibiotika (penicilin, amoxicilin a cefadroxil) reagují stechiometricky s oxidem chloričitým. Penicilin reaguje pomalu, zatímco amoxicilin a cefadroxil jsou velmi reaktivní při neutrálním nebo alkalickém pH. Rozkladné produkty u reakčních antibiotik jsou hydrochinon a široká škála p-substituovaných fenolů [15]. Reverzní osmóza a nanofiltrace jsou účinné prostředky pro odstranění léčiv z vody, ale použití reverzní osmózy je omezeno z hlediska nutnosti zachování určité minimální mineralizace upravené vody. Vzhledem k nižším potřebným provozním tlakům je nanofiltrace ekonomičtější volba.

Zjištěný výskyt v pitných a podzemních vodách

Z celkových 58 600 údajů v databázi KNAPPE se 6 650 (11 %) týkalo podzemní a pouze 1 300 (2,2 %) údajů pitné vody. Látky a jejich koncentrace, které byly nalezeny v podzemní a pitné vodě shrnují tabulky 3 a 4.

Tabulka 3. Naměřené koncentrace léčiv (MEC) v podzemních vodách

	Léčivo	nos	MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]
1	AMDOPH (metabolit dimethylaminofenazonu)	2	1,2	1,2
2	fenazon	159	0,234	0 – 3,95
3	propyfenazon	75	0,133	0 – 1,23
4	bromazepam	2	0,117	0,117
5	iopamidol	96	0,064	0 – 0,16
6	sulfadimethoxin	18	0,05	0,05
7	kyselina salicylová	2	0,037	0,037
8	dimethylaminofenazon	33	0,024	0 – 0,4
9	diatrizoát sodný	57	0,016	0 – 0,03
10	karbamazepin	226	0,014	0 – 0,136
11	tylosin	59	0,014	0 – 0,03
12	kyselina amidotrizoová	8	0,014	0,014
13	sulfamethazin	114	0,012	0 – 0,078
14	iodipamid	8	0,01	0,01
15	kyselina iopanová	8	0,01	0,01
16	kyselina ioxaglová	8	0,01	0,01
17	sulfamethoxazol	166	0,006	0 – 0,044
18	kyselina iotalamová	24	0,003	0 – 0,01
19	kyselina ioxitalamová	42	0,002	0 – 0,01
20	iohexol	32	0,002	0 – 0,01
21	oxazepam	2	0,002	0,002
22	iopromid	103	0,001	0 – 0,01
23	iomeprol	59	0,001	0 – 0,01

Tabulka 4. Naměřené koncentrace léčiv (MEC) v pitných vodách

	Léčivo	nos	MEC [µg/l]	Min-Max [µg/l]
1	AMDOPH (metabolit dimethylaminofenazonu)	2	0,9	0,9
2	fenazon	22	0,123	0 – 0,4
3	propyfenazon	8	0,1	0,04 – 0,12
4	iomeprol	2	0,086	0,086
5	paracetamol	9	0,08	0 – 0,01
6	iohexol	2	0,039	0,039
7	AMPH (metabolit)	2	0,03	0,03
8	diatrizoát Na	10	0,021	0,021
9	ibuprofen	97	0,019	0 – 0,12
10	kyselina klofibrová	171	0,017	0 – 0,04
11	iopamidol	15	0,011	0 – 0,085
12	iopromid	19	0,008	0 – 0,073
13	mepromabat	8	0,006	0,006 – 0,007
14	kyselina salicylová	3	0,004	0,004
15	kyselina oxolinová	6	0,003	0,003
16	sulfamethoxazol	29	0,002	0 – 0,006
17	flumequin	6	0,002	0,002
18	karbamazepin	37	0,001	0 – 0,005
19	Dilantin	8	0,001	0,001 – 0,001

V podzemní vodě bylo nalezeno 23 léčivých látek, v pitné vodě 19 látek. V obou druzích vod se vyskytovalo 10 léčiv: AMDOPH, diatrizoát sodný, fenazon, iohexol, iomeprol, iopamidol, iopromid, karbamazepin, propyfenazon a sulfamethoxazol. Nejvyšší koncentrace byly nalezeny u AMDOPH, fenazonu, propylfenazonu a bromazepamu. Mezi nejčastěji nalézané látky v podzemní vodě patří karbamazepin, fenazon a sulfamethoxazol, v pitné vodě pak kyselina klofibrová, ibuprofen, karbamazepin a sulfamethoxazol. Při analýzách podzemních a pitných vod bylo hledáno celkem dalších 47 látek. Nebyly však buď nalezeny vůbec nebo jejich množství bylo pod mezí stanovení nebo mezí detekce: (kyselina fenofibrová, indometacin, ketoprofen, diazepam, naproxen, trimethoprim, fluoxetin, cyklofosamid, etofibrát, fenofibrát, ifosamid, erythromycin, clenbuterol, salbutamol, sulfadiazin, terbutalin, atenolol, chlortetracyklin, ciproflaxin, doxycyklin, oxytetracyklin, simvastatin, tetracyklin, propranolol, hydrocodone, pentoxifyllin, acetylsalicylová kyselina, norfloxacin, amitryptilin, doxepin, imipramin, nordazepam, sulfapyridin, atorvastin, demekloxyklin, enalapril, lincomycin, minocyklin, o-Hydroxy Atorvastatin, p-Hydroxy Atorvastatin, risperidon, simvastatin hydroxy acid, sulfachlorpyridazin, sulfamerazin, diltiazem, nifedipin, sulfathiazol).

Počet stanovení těchto látek se pohyboval od 2 do 226, s průměrem několik desítek stanovení.

Zdravotní rizika a hygienický pohled

I když počet dosud v pitné vodě kvantitativně prokázaných léčiv naštěstí není ve srovnání s povrchovými vodami zatíženými odpadní vodou příliš velký, panuje značná nejistota, jak tyto nálezy z hygienického hlediska interpretovat. Žádná z těchto látek není obsažena ve stávajících národních či mezinárodních standardech pro kvalitu pitné vody a proto její nález nelze porovnat s nějakou závazně definovanou limitní hodnotou.

Také samotný proces registrace nových léčiv, ať se zdá být jakkoli složitý, se nijak nezabývá otázkou dlouhodobého působení stopových množství léčiv. Proto bylo dosud navrženo několik různých přístupů, jak zdravotní riziko expozice léčivům v pitné vodě hodnotit.

Ten nejjednodušší („nejhrubší“) a nejméně důvěryhodný způsob hodnocení je, že se porovná teoretická celoživotní dávka přijatá konzumací 2 litrů pitné vody s dolní hranicí denní terapeutické dávky daného léčiva. S výjimkou hormonu ethinylestradiolu, kde díky extrémně nízké terapeutické dávce může být životní příjem z pitné vody vyšší, je pro ostatní látky rozdíl mezi těmito veličinami obrovský – v řádu nejméně 10^3 (pro většinu látek obvykle 10^5 - 10^7). Minimální terapeutické dávky ale nejsou stanoveny z hlediska toxikologického (viz vedlejší účinky léků) a obvykle se nepředpokládá trvalá konzumace [16].

Jiný přístup považoval minimální terapeutickou dávku za tzv. LOEL (low observed effect level = nejnižší dávka, při které byl již pozorován účinek) a jejím dělením tzv. bezpečnostním faktorem (např. 30 – 3 pro použití LOEL namísto NOEL¹ a 10 pro inter-individuální variabilitu) se dospělo k údajné bezpečné dávce, se kterou se opět porovnávala denní dávka přijatá z pitné vody [17].

A konečně další, z této skupiny zřejmě nejbezpečnější přístup se opíral o výpočet tzv. ADI², který je znám pro několik léčiv, které jsou používány ve veterinární medicíně, a slouží k výpočtu bezpečného obsahu dané látky v potravinách, zde v mléce nebo v masu. ADI je stanoven většinou na základě toxikologickém – za základ se bere hodnota NOEL nebo NOAEL³ zjištěná v experimentech na zvířatech, která se vydělí bezpečnostním faktorem (obvykle 100). V některých případech byla hodnota ADI stanovena na základě účinku látky na střevní mikroflóru (např. trimethoprim) nebo na základě vyvolání možné alergické reakce (např. benzylpenicilin). Podle zásad WHO lze pak z hodnoty ADI odvodit limitní koncentraci dané látky v pitné vodě tím, že se předpokládá průměrný spotřebitel o hmotnosti 60 kg, podíl pitné vody na celkovém denním příjmu 10% a denní konzumace 2 litry vody [16].

Výše uvedené přístupy však nelze použít pro látky s karcinogenním (a mutagenním, teratogenním či embryotoxickým) účinkem, kde se předpokládá bezprahový typ účinku (kde každá, i ta nejmenší dávka je potenciálně nebezpečná). Týká se to skupiny více než 50 léků s cytotoxickým účinkem, které se používají k chemoterapii nádorových onemocnění. V tomto případě (za podmínky, že jsou známá data pro vztah mezi (nízkou) dávkou a účinkem) se postupuje tak, že se nejprve definuje společensky přijatelná úroveň rizika vzniku rakoviny (ve vyspělých zemích obvykle 10^{-6} nebo 10^{-5}) a z ní se zpětně vypočte odpovídající dávka, resp. koncentrace ve vodě [17].

Ať už byl použit jakýkoli z výše uvedených postupů a uvažován nejhorší možný expoziční scénář (za základ výpočtu brány nejvyšší zjištěné koncentrace léčiv v pitné

¹ NOEL = no observed effect level (nejvyšší dávka, při které ještě nebyl pozorován účinek)

² ADI = acceptable daily intake (přijatelný denní příjem), vyjádřený v $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$

³ NOAEL = no observed adverse effect level (nejvyšší dávka, při které ještě nebyl pozorován nepříznivý účinek)

vodě v Německu), pro žádnou z hodnocených látek nebylo tímto způsobem zjištěno zdravotní riziko. V ojedinělých případech bylo možné výsledek označit jako téměř hraniční (těsně pod zvoleným limitem), většinou zde byl ale bezpečnostní odstup i několika řádů [16]. Jedinou, již výše zmíněnou výjimkou byl ethinylestradiol, ale na jeho „obhajobu“ lze uvést, že jeho nálezy v pitné vodě jsou naštěstí dosud velmi ojedinělé a že příjem této látky z potravy je asi o 2 řády vyšší než možný příjem z pitné vody [16, 18].

Ani tyto relativně velmi příznivé výsledky dosavadních pokusů o zhodnocení zdravotních rizik však nevyvolávají úplný pocit bezpečí. Jednak údajů o výskytu léčiv v pitné vodě je dosud stále málo, jednak použité metody hodnocení jsou stále zatíženy značnou nejistotou. Mimo jiné také proto, že hodnotí tyto látky jednotlivě, bez vazby na ostatní, ale nelze vyloučit, že se i v pitné vodě mohou vyskytnout v různých kombinovaných směsích. A nedávné laboratorní pokusy, které zkoumaly účinky směsí 13 různých léčiv v nízkých koncentracích (relevantních pro výskyt v životním prostředí), prokázaly toxické účinky na testované mikroorganismy a lidské buňky [19]. Ve směsi totiž může docházet k nejrůznějším interakcím, od antagonismu přes aditivitu po synergismus (potencování).

Kterým léčivům v pitné vodě bude třeba věnovat zvláštní pozornost?

1. Látkám s potenciálně hormonálními účinky. Sem patří přírodní a syntetické estrogeny (např. estradiol, ethinylestradiol), ale také některé další látky přírodního nebo syntetického původu. Důvodem pro zvláštní pozornost je skutečnost, že mohou být účinné již na ultrastopové úrovni.

2. Látkám s mutagenním potenciálem. Příkladem je chemoterapeutikum metronidazol nebo alkylojící cytostatika, např. cyklofosfamid, ifosfamid. Při chronické expozici je pro člověka nutné předpokládat riziko karcinogenity. Příjem i stopových množství spolu s pitnou vodou by byl v každém případě problematický.

3. Antibiotikům. Jejich přítomnost v koloběhu vody je v zásadě znepokojující. Patogenní mikroorganismy sice při koncentracích antibiotik, které nevyvíjí žádný selektivní tlak, pravděpodobně nejsou nijak zvýhodněny pro přežití. Vliv na další předávání rezistenčních prvků (horizontální transfer) a zvýhodnění již rezistentních patogenních zárodků je ovšem předmětem diskuse.

4. Dalším léčivům. Nežádoucí až škodlivé účinky je možné předpokládat např. u betablokátorů, které možná při trvalé přítomnosti moduluje hustotu receptorů na cílových buňkách, nebo karbamazepinu, který může stimulovat funkční procesy látkové výměny. Výskyt nadměrně citlivých reakcí je znám i u koncentrací nedosahujících výše koncentrací terapeutických, ačkoliv tento druh účinku výrazně pod terapeutickými koncentracemi by byl pravděpodobně sotva doložitelný [18].

I kdyby se však v budoucnu prokázalo, že koncentrace léčiv v pitné vodě skutečně nemají žádný negativní zdravotní účinek, zůstává zde ještě jeden důležitý hygienický aspekt – totiž hledisko psychologické a estetické. Důležitým kritériem pro hodnocení určitých látek nedosahujících zdravotně škodlivých koncentrací je totiž jejich případný potenciál vzbuzovat u spotřebitele odpor. Pitná voda má být chutná a vybízet k požívání. Chutná je pitná voda také tehdy, když svým původem a způsobem získávání

(úpravy a dopravy) od surové vody po odběrové místo spotřebiteli neposkytuje důvod, aby k ní pociťoval odpor. Nalézání stop léčiv v mnohých surových a některých pitných vodách zviditelňuje latentní konflikt: léčiva používaná v lidské medicíně sice v pitné vodě nemají dosud přímo prokazatelný zdravotní význam, ale mohou vzbuzovat odpor, uvědomíme-li si, že jde o stopy jejich někdejšího použití (látka předtím prošla organismem jiného člověka).

Závěr

Díky široké a stále rostoucí spotřebě léčiv jak v humánní, tak ve veterinární medicíně se zbytky nespotřebovaných či nemetabolizovaných léčiv dostávají do povrchových a někdy i podzemních vod, odkud se za určitých podmínek mohou dostávat i do pitné vody. Přes stále intenzivnější výzkum a množství publikovaných dat z této oblasti však panuje stále nejistota jak co do rozšíření, tak především co do hygienických a zdravotních důsledků tohoto jevu.

Data založená na šetření v zahraničí mohou být v České republice využita jen částečně, protože objem i struktura spotřeby léků, podíl využití povrchových a podzemních vod k výrobě pitné vody a využívané technologie úpravy vody se liší stát od státu, někdy i velmi podstatně. Vzhledem k množícím se zprávám v médiích a rostoucí obavě části obyvatel je nutné začít se touto problematikou komplexně zabývat i na naší národní úrovni a získat konkrétní údaje o zdejší situaci, aby byl proces komunikace rizik veřejnosti podložen konkrétními a vědeckými důkazy.

Literatura

- [1] http://zdravi.idnes.cz/pitna-voda-muze-skodit-zdravi-d2y-/zdravi.asp?c=A070419_135557_zdravi_bad (19.4.2007).
- [2] <http://www.novinky.cz/clanek/134979-milionum-americanu-tece-z-kohoutku-voda-se-zbytky-leku.html> (10.3.2008).
- [3] Bound J.P. Voulvoulis N. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environ Health Perspect* (2005) **113**: 1705-1711.
- [4] Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett* (2002) **131**: 5-17.
- [5] Havlová K. Léky nepůsobí jen na pacienty. *Zdravotnické noviny* 3.3.2008, 16-19.
- [6] Hignite C., Azarnoff D.L. Drugs and drugs metabolite as environmental contaminants: chlorophenoxyisobutyrate and salicylic acid in sewage water effluent. *Life Sci* (1977) **20**: 337-341.
- [7] Rathner M., Sonneborn M. Biologisch wirksame Östrogene in Trink- und Abwasser. *Forum Städte-Hygiene* (März 1979) **30**: 45-49.
- [8] Waggott A. Trace organic substance in the River Lee. In: Cooper W.J. (ed.), *Chemistry in Water Reuse*. Ann Arbor Publisher, Ann Arbor, MI, 1981; 55-99.
- [9] Aherne G.W., English J., Marks V. The role of immunoassay in the analysis of micro-contaminants in water samples. *Ecotoxicol Environ Saf* (1985) **9**: 79-83.
- [10] KNAPPE – Report D1.2: Proposal of an environmental indicator and classification system of PP residues for environmental management (April 2008), http://www.knappe-eu.org/fichiers/44-D1%202_Knappe_20082801.pdf

- [11] Zwiener C. Occurrence and analysis of pharmaceuticals and their transformation products in drinking water treatment. *Anal Bioanal Chem* (2007) **387**: 1159-62.
- [12] Ternes T. A., Meisenheimer M., McDowell D., Sacher F., Brauch H., Haist-Gulde B., Preuss G., Wilme U. & Zulei-Seibert N. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environ Sci Technol* (2002) **36**: 3855-3863.
- [13] Westerhoff P., Yoon Y., Snyder S., Wert E. Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environ Sci Technol* (2005) **39**: 6649-63.
- [14] Huber M.M., Canonica S., Park G.-Y., von Gunten U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes *Environ. Sci. Technol.* (2003) **37** (5): 1016 – 1024.
- [15] Navalon S., Alvaro M. & Garcia H. Reaction of chlorine dioxide with emergent water pollutants: Product study of the reaction of three beta-lactam antibiotics with ClO₂. *Water Res* (2008) **42**: 1935-42
- [16] Webb S., Ternes T., Gibert M., Olejniczak K. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicol Lett* (2003) **142**: 157-167.
- [17] Schulman L.J., Sargent E.V., Naumann B.D. et al. A human health risk assessment of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Hum Ecol Risk Assess* (2002) **8**: 657-680.
- [18] Dieter H.H., Mückter H. Regulatorische, gesundheitliche und ästhetische Besertung sogenannter Spurenstoffe im Trinkwasser unter besonderer Berücksichtigung von Arzneimitteln (Regulatorní, zdravotní a estetické hodnocení takzvaných stopových látek v pitné vodě se zvláštním zřetelem k léčivům). *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* (2007) **50**: 322-331.
- [19] Pomati F., Orlandi Ch., Clerici M., Luciani F., Zuccato E. Effects and interactions in an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals. *Toxicol Sci* (2008) **102**: 129-137.

