

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích

Fakulta rybářství a ochrany vod

Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický

Bakalářská práce

**Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových
kanálů ve vodním prostředí a jejich vliv na ryby**

Autor: Petra Beranová

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Hana Kocour Kroupová, Ph.D.

Konzultant bakalářské práce: Dipl.-Biol. Christoph Steinbach

Studijní program a obor: Ekologie a ochrana prostředí, Ochrana vod

Forma studia: Prezenční

Ročník: 3.

České Budějovice, 2015

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury. Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění, souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě, případně v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných FROV JU. Zveřejnění probíhá elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

Datum: 5.5.2015

Podpis studenta:

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala Ing. Haně Kocour Kroupové, Ph.D. a Dipl.-Biol. Christophu Steinbachovi za metodické vedení, odbornou pomoc, cenné připomínky a věnovaný čas při vypracování této bakalářské práce.

Dále bych chtěla také poděkovat za poskytnuté rady Dr. Vimalu Kumaru Hatwalovi.

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petra BERANOVÁ**
Osobní číslo: **V12B002P**
Studijní program: **B1601 Ekologie a ochrana prostředí**
Studijní obor: **Ochrana vod**
Název tématu: **Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů ve vodním prostředí a jejich vliv na ryby**
Zadávající katedra: **Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Choroby srdce a oběhové soustavy patří mezi velmi rozšířená chronická onemocnění u lidí. Z tohoto důvodu jsou kardiovaskulární léčiva jednou z nejčastěji předepisovaných tříd lidských léčiv. Mezi významné zástupce kardiovaskulárních léčiv patří beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů. Cílem práce je proto poskytnout ucelený přehled o publikovaných poznatcích o distribuci/prodeji beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů, jejich výskytu ve vodním prostředí a vlivu na ryby.

Metodický postup: bude provedena analýza dat o distribuci kardiovaskulárních léčiv se zaměřením na beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů v České republice v průběhu jednoho roku s cílem zjistit, jaké množství jednotlivých účinných látek bylo distribuováno. Data o počtu distribuovaných balení léků jsou přístupná na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz). Dále bude následovat rešerše poznatků o výskytu těchto léčiv ve vodním prostředí a jejich vlivu na ryby, které byly dosud publikovány ve vědecké literatuře.

Rozsah grafických prací: **podle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **40-60 stran**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury: **viz příloha**

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Hana Kocour Kroupová, Ph.D.**
Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický
Konzultant bakalářské práce: **Dipl.-Biol. Christoph Steinbach**
Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický

Datum zadání bakalářské práce: **14. února 2014**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. dubna 2015**


prof. Ing. Otomar Linhart, DrSc.
děkan

JIHOČESKÁ UNIVERZITA
V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
FAKULTA RYBÁŘSTVÍ A OCHRANY VOD
Záměstí 728/II
389 25 Vodňany (2)


doc. Ing. Pavel Kozák, Ph.D.
ředitel

V Českých Budějovicích dne 14. února 2014

Příloha zadání bakalářské práce

Seznam odborné literatury:

- Brausch, J. M., Connors, K. A., Brooks, B. W., Rand, G. M., 2012. Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a review of recent toxicological studies and considerations for toxicity testing. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 218: 1-99s.
- Corcoran, J., Winter, M. J., Tyler, C. R., 2010. Pharmaceuticals in the aquatic environment: a critical review of the evidence for health effects in fish. *Critical Reviews in Toxicology* 40(4): 287-304s.
- Fent, K., Weston, A. A., Caminada, D., 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology* 76(2): 122-159s.
- Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DG., 2010. Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 58: 516-523s.
- Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B., Fent, K., 2010. Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquatic Toxicology* 96(3): 167-181s.
- Jjemba, P. K., 2008. *Pharma-ecology, The Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care products in the Environment*. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey. 314s.
- Jones, O. A., Voulvoulis, N., Lester, J. N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research* 36(20): 5013-22.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M., 2004. *Farmakologie a toxikologie*. Grada, Praha. 728 s.
- Owen, S. F., Giltrow, E., Huggett, D. B., Hutchinson, T. H., Saye, J., Winter, M. J., Sumpster, J. P., 2007. Comparative physiology, pharmacology and toxicology of beta-blockers: mammals versus fish. *Aquatic Toxicology* 82(3): 145-162s.
- Steinbach, Ch., Fedorova, G., Prokes, M., Grabicova, K., Machova, J., Grabic, R., Valentova, O., Kocour Kroupova, H., 2013. Toxic effects, bioconcentration and depuration of verapamil in the early life stages of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Science of the Total Environment* 461-462: 198-206s.

Obsah

1	Úvod	9
2	Farmakologie	10
3	Léčiva	10
4	Kardiovaskulární onemocnění	13
5	Kardiovaskulární léčiva	14
5.1	Beta-blokátory	14
5.1.1	Rozdělení beta-blokátorů.....	15
5.2	Blokátory kalciových kanálů	16
5.2.1	Rozdělení blokátorů kalciových kanálů.....	17
5.3	Metabolismus beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů.....	17
6	Spotřeba kardiovaskulárních léčiv	19
6.1	Spotřeba kardiovaskulárních léčiv ve světě	19
6.2	Spotřeba kardiovaskulárních léčiv v České republice.....	20
6.2.1	Distribuce beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v České republice za rok 2011	21
7	Farmaka ve vodním prostředí	27
7.1	Beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů ve vodním prostředí	28
7.1.1	Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů ve vodním prostředí ve světě.....	29
7.1.2	Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů ve vodním prostředí v České republice	31
8	Vliv beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů na ryby	34
8.1	Metoprolol	34
8.2	Propranolol	35

8.3	Atenolol	35
8.4	Verapamil	36
8.5	Diltiazem	37
8.6	Nejnižší koncentrace beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů, které mají vliv na exponované ryby.....	37
9	Závěr.....	40
10	Použitá literatura.....	42
11	Přílohy	48
12	Abstrakt.....	62
13	Abstract	63

1 Úvod

Špatná životospráva a nedostatek pohybu jsou častými příčinami onemocnění srdce a cév. Ve vyspělých státech včetně České republiky umírá na tyto choroby nejvíce lidí. S narůstajícím počtem pacientů roste i spotřeba kardiovaskulárních léčiv, která se díky tomu řadí k nejvíce předepisovaným farmakům.

Po vyloučení z lidského těla jsou tato léčiva odváděna prostřednictvím splašků na čistírny odpadních vod, které je nejsou schopny dostatečně odbourat, a tak se dostávají do vod povrchových. Vlastnosti farmak, kterými jsou odolnost vůči degradaci a účinnost i při velmi nízkých dávkách, mohou společně s dlouhodobým působením negativně ovlivňovat fyziologii vodních organismů včetně ryb.

V této práci jsem se zabývala analýzou dat zaměřených na distribuci významných zástupců kardiovaskulárních léčiv: beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů. Cílem bylo zjistit distribuované množství jednotlivých účinných látek v České republice během roku 2011. Dalším cílem práce bylo vytvořit přehled o výskytu těchto léčiv ve vodním prostředí a jejich vlivu na ryby.

2 Farmakologie

Farmakologie je věda, která studuje interakci látek a léčiv (farmak) s biologickými systémy (Hynie, 1999). Jejím hlavním úkolem je poskytování účinných prostředků k terapii (léčení), prevenci (předcházení) a diagnostice (rozpoznávání) chorob (Pacák, 2010). Odlišuje se od farmacie, která se zabývá léky z hlediska obchodního, technologického a chemického.

Rozeznáváme dvě základní oblasti farmakologie, a to: farmakodynamiku, která zkoumá mechanismus účinku léčiv a farmakokinetiku zabývající se osudem léčiv v organismu (Hynie, 1999).

3 Léčiva

Léčiva jsou jakékoliv substance k užívání za účelem modifikace nebo zkoumání fyziologických systémů či patologických stavů ve prospěch toho, komu je látka podávána (Hynie, 1999). Léčiva lze taktéž charakterizovat jako jakoukoli látku či směs látek podávaných člověku nebo zvířeti k diagnóze, mírnění a léčení chorob či k ovlivnění fyziologických funkcí (Wenke a kol., 1990).

Mezi léčiva řadíme:

Léčivé látky, které mohou být různého původu – minerálního, živočišného, syntetického, rostlinného. Mohou být chemicky jednotné (anorganické i organické) i chemicky nejjednotné (drogy, tuky, oleje, silice apod.)

Léčivé přípravky vznikají úpravou léčivých látek do určité lékové formy daným technologickým postupem. Zahrnují přípravky dentální, dezinfekční, diagnostické, imunobiologické a další.

Samotné *léky* jsou léčivé přípravky a látky, které jsou upraveny k použití a vydávané nemocnému (Wenke a kol., 1990).

Molekuly léčiv jsou obvykle malé, obsahují kolem 10-100 atomů, a to z praktických důvodů, velké molekuly totiž pronikají obtížně do tělních tkání. Lék obsahuje kromě samotného léčiva i neaktivní složky, jako jsou například škroby, cukry nebo oleje, které umožňují výrobu tablet či jiných lékových forem. Je to z toho důvodu, že léčiva bývá v dávce malé množství, mnohdy pouze tisíce gramů. S lékem by se tedy obtížně zacházelo a obtížně by se i vyráběl, kdyby neobsahoval také různé farmakologicky neaktivní materiály (Iversen, 2006).

Interakce mezi léčivy a biologickými systémy lze rozdělit do dvou skupin: farmakodynamické interakce, tj. účinek léčiva na organismus a farmakokinetické interakce, tj. procesy, kterými organismus působí na molekuly léčiva. Správné užívání léčiv poté vyžaduje znalosti farmakokinetických i farmakodynamických vlastností.

Terapeuticky používané látky je možné na základě podobností v terapeutických účincích, nebo na základě mechanismu účinku rozřadit asi do 50 až 60 skupin. Jednotlivé skupiny mají obvykle společný cílový receptor nebo chorobu (Katzung, 1994). Mezi hlavní skupiny léků podle jejich farmakologické účinnosti se řadí *analgetika* tlumící bolest, *anestetika* se znecitlivujícími účinky, *antihistaminika* jeví protialergický účinek, *antipyretika* snižující horečku, *hypnotika* tlumící centrální nervový systém, *chemoterapeutika* napadající zdroj mikrobiální infekce, *psychofarmaka* ovlivňující psychické funkce nemocného a *sedativa*, která jeví uklidňující účinky (Pacák, 2010).

Všechna léčiva jsou řazena do tzv. anatomicko-terapeuticko-chemických (ATC) skupin¹ (Tab. 1) a je jim přidělován specifický kód, který má pět úrovní (Tab. 2) podle působení, chemické struktury, účinků na orgány a orgánové soustavy (www.who.com).

¹ Tento mezinárodní systém třídění léčiv spravuje centrum pro metodologii statistiky léčiv, které spolupracuje se Světovou zdravotnickou organizací a sídlí v Oslu.

Tab.1: ATC skupiny definované Světovou zdravotnickou organizací

Zkratka ATC skupiny	Název ATC skupiny
A	Trávicí trakt a metabolismus
B	Krev a krevtovorné orgány
C	Kardiovaskulární systém
D	Dermatologika
G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony
H	Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulinů
J	Antiinfektiva pro systémovou aplikaci
L	Cytostatika a iminomodulační léčiva
M	Muskuloskeletární systém
N	Nervový systém
P	Antiparazitika, insekticidy a repelenty
Q	Veterinární přípravky
R	Respirační systém
S	Smyslové orgány
V	Různé přípravky

Tab. 2: Příklad odvození sedmimístného kódu pro přípravek Timolol ze skupiny kardiovaskulárních léčiv beta-blokátorů

Úroveň	ATC kód	Klasifikace
Anatomická soustava působení léčiva	C	Kardiovaskulární systém
Hlavní terapeutická skupina	C07	Beta-blokátory
Terapeuticko-farmakologická podskupina	C07A	Beta-blokátory
Chemicko-terapeuticko-farmakologická podskupina	C07AA	Beta-blokátory neselektivní
Konkrétní účinná látka	C07AA06	Timolol

4 Kardiovaskulární onemocnění

V roce 1628 vydal William Harvey knihu *De motu cordis* (Pohyb srdce), ve které popsal srdeční činnost. Pokusy na zvířatech a studium pitvaných lidských těl ho přivedly k revolučnímu závěru, že krev obíhá po celém těle a pohání jí srdce. Do té doby se myslelo, že srdce s podporou plic pumpuje vzduch sloužící k ochlazení krve.

Průměrný člověk má v těle asi 4 litry krve. Dnes víme, že krev je srdcem nejdříve přečerpávána do plic, kde se okysličuje a proudí tepnami do všech tkání, odkud se vrací do srdce žilami (Iversen, 2006).

U starších lidí se často vyvíjí vysoký krevní tlak (hypertenze), jelikož s přibývajícím věkem se zužují cévy a srdce jimi nedokáže protlačovat krev pod normálním tlakem. Nepříznivé změny v cévním systému mohou urychlit také rizikové faktory jako je obezita, nadbytek sodíku přijímaného s potravou nebo kouření. Vysoký obsah tuku v některých jídlech podporuje zvyšování hladiny nerozpustného cholesterolu v krvi, což vede k ukládání vrstev této látky na cévních stěnách. Tím se zužuje jejich průřez a následkem bývá zvyšování krevního tlaku. Velmi nebezpečné jsou usazeniny cholesterolu na věnčitých tepnách, které dodávají srdci kyslík a živiny. Kombinace vysokého krevního tlaku, který srdce nadměrně zatěžuje, a částečné ucpání věnčitých tepen může vyvolat akutní infarkt myokardu, při němž se jedna nebo více tepen zcela zablokuje. Následkem bývá smrt, případně dlouhodobé či trvalé poškození srdce. Hypertenze a zúžení cév jsou nebezpečné i pro mozek, který může utrpět mrtvicí. Při mrtvici se přeruší dodávka krve do klíčově důležitých oblastí mozku (Iversen, 2006).

Mezi další kardiovaskulární onemocnění lze řadit anginu pectoris, která je způsobena nedostatečným zásobováním myokardu kyslíkem. Charakterizuje ji bolest za hrudní kostí, manifestující se často do krku a horní levé končetiny (Martínková, 2007).

5 Kardiovaskulární léčiva

Ke kardiovaskulární léčbě lze přistupovat podle základních patofyziologických poruch srdeční funkce, které je možné farmakologicky ovlivnit. Jedná se o poruchy: krevního tlaku, čerpací funkce, prokrvení myokardu, cévní stěny a srdečního rytmu. Kardiovaskulární léčiva lze poté dělit do několika skupin, podle užití a účinků na lidský organismus (Tab. 3) (Vítovec a Špinar, 2000). Z praktického hlediska rozdělujeme látky používané pro ovlivnění funkcí srdce na dvě základní skupiny: kardiotonika, která zvyšují sílu kontrakce myokardu a antiarytmika ovlivňující některé poruchy srdečního rytmu (Wenke a kol., 1983).

Tab. 3: Indikace jednotlivých skupin kardiovaskulárních léčiv (Vítovec a Špinar, 2000)

Skupina kardiovaskulárních léčiv	Užití a účinky na lidský organismus
Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu	Terapie hypertenze a chronického srdečního selhání
Blokátory receptoru 1 pro angiotensin II	Snížení krevního tlaku, terapie srdečního selhání
Beta-blokátory	Zpomalení srdeční frekvence, léčba hypertenze
Blokátory kalciových kanálů	Terapie hypertenze, anginy pectoris, arytmií
Alfa-blokátory a centrální agonisté	Snížení krevního tlaku
Přímé vazodilatační látky	Rozšiřování cév
Diuretika	Snížení krevního tlaku
Srdeční glykosidy, inotropní látky, sympatomimetika	Zpomalení srdeční frekvence, snížení krevního tlaku
Nitráty	Terapie anginy pectoris
Antitrombotika	Snížení srážlivosti krve
Antiarytmika	Terapie poruch srdečního rytmu
Hypolipidemika	Snížení koncentrace lipidů v krvi
Ostatní látky užívané v kardiologii	Terapie erektilní dysfunkce apod.

5.1 Beta-blokátory

První z beta-blokátorů byl objeven v 60. letech Jamesem Blackem, jedním z velikánů moderní farmakologie (Lüllmann a kol., 1994). Dosud patří vedle diuretik mezi nejpoužívanější antihypertenziva (Katzung, 1994).

Tato skupina léčiv blokuje v srdci beta-receptory, které normálně reagují buď na adrenalin uvolňovaný do krve nadledvinkami, nebo na noradrenalin – neurotransmitter

produkovaný srdečními nervovými vlákny. V obou případech je výsledkem zvýšení tepové frekvence, intenzity srdečních stahů a růst krevního tlaku. Beta-blokátory tyto jevy potlačují v důsledku blokování účinku adrenalinu i noradrenalinu. Jsou to hojně užívané léky při hypertenzi a srdečních onemocněních (Iversen, 2006). Příležitostně jsou také užívány řečníky či hudebníky, jelikož díky svým účinkům oslabují pocity strachu či trémy, které jsou důsledkem vyplavování adrenalinu a projevují se třesem či bušením srdce (Lüllmann a kol., 1994). Beta-blokátory se často užívají u pacientů po akutním infarktu myokardu nebo u pacientů trpících anginou pectoris, která je základním příznakem ischemické choroby srdeční a vzniká v důsledku nepoměru mezi spotřebou kyslíku v myokardu a jeho dodávkou (Hynie, 1999).

Beta-blokátory se taktéž lokálně využívají v očním lékařství. Potlačují nitrooční tlak tím, že snižují produkci komorové vody (Lüllmann a kol., 1994).

Mezi vedlejší účinky beta-blokátorů patří například: zúžení průdušek, únava, pocit chladu v končetinách, poruchy spánku a potence, závratě a deprese (Vítovec a Špinar, 2000).

5.1.1 Rozdělení beta-blokátorů

Beta-blokátory dělíme na selektivní a neselektivní podle převažujícího účinku na beta-1 nebo beta-2-receptory. Podle vnitřní sympatomimetické aktivity je dělíme na látky, které tuto aktivitu mají a které ji nemají (Vítovec a Špinar, 2000).

- **Neselektivní beta-blokátory bez vnitřní sympatomimetické aktivity**

Působí na beta-1 i na beta-2-receptory. Řadíme sem metipranolol, propranolol, nadolol, timolol a sotalol.

- **Neselektivní beta-blokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou**

Blokují beta-1 i beta-2-receptory a navíc mají agonistické účinky. Tato vlastnost způsobuje menší pokles tepové frekvence i minutového srdečního výdeje než u beta-blokátorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Mezi léky této skupiny patří pindolol a bopindolol.

- **Selektivní beta-blokátory bez vnitřní sympatomimetické aktivity**

Působí hlavně na beta-1-receptory. Beta-2-receptory blokují až při vyšších dávkách. Zástupci jsou atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol a esmolol.

- **Selektivní beta-blokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou**

Kombinují vlastnosti selektivních beta-blokátorů spolu s agonistickým účinkem. Řadíme sem acebutolol a celiprolol.

- **Beta-blokátory se současnou alfa- a beta-blokádou**

Působí na beta- i alfa- receptory. Hlavními představiteli jsou labetalol a karvedilol (Vítovec a Špinar, 2000).

5.2 Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů se také označují jako blokátory vstupu kalcia nebo jako antagonisté kalcia. Jsou to látky zabraňující prostupu kalcia kalciovými kanály (Lüllmann a kol., 2004).

V roce 1990 označil profesor Brauwald vývoj blokátorů kalciových kanálů za jeden z nejvýznamnějších pokroků v kardiovaskulární léčbě druhé poloviny 20. století (Vítovec a Špinar, 2000).

Blokátory kalciových kanálů jsou látky specificky inhibující průnik vápníkových iontů pomalými vápníkovými kanály do buněk (Hynie, 1999). Naproti tomu neovlivňují sodíkový kanál pro vstup a draslíkový kanál pro výstup těchto iontů (Lüllmann a kol., 1994). Tato léčiva působí na svaly obklopující cévy, řídí jejich stahy a tím i průměr cév. Do zúžených cév se čerpá hůře krev a při tom se zvyšuje krevní tlak. Stažení svalů kolem cév je vyvoláno průchodem vápníkových iontů dovnitř svalových buněk a blokátory kalciových kanálů tomu z části dokážou zabránit. Důsledkem jejich činnosti je uvolnění svalů, rozšíření cév a snížení průtoku krve, tím pádem i snížení krevního tlaku. Při snižování krevního tlaku jsou stejně účinné jako diuretika nebo beta-blokátory (Hynie, 1999).

Mezi časté vedlejší účinky blokátorů kalciových kanálů lze řadit bolesti hlavy, zácpu nebo návaly krve do hlavy (Vítovec a Špinar, 2000).

V roce 1995 vznikly retrospektivní studie a analýzy Furberga a Psatyho, které přinesly varování před použitím blokátorů kalciových kanálů I. generace, a to zejména nifedipinu u pacientů s nestabilní anginou pectoris a infarktem myokardu. Psaty poukázal na výsledky své studie, která prokazovala o 60% vyšší výskyt infarktu myokardu u hypertoniků, kteří byli léčeni těmito léčivy oproti nemocným, kteří užívali beta-blokátory a diuretika. Furberg ve své analýze poukázal na to, že nifendipin zvyšuje

trojnásobně mortalitu pacientů se srdečním infarktem a nestabilní anginou pectoris v dávce 80 mg a více denně (Vítovec a Špinar, 2000).

5.2.1 Rozdělení blokátorů kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů dělíme do tří hlavních tříd podle chemické struktury, lipofility, vazby na vápníkové kanály a specifického účinku (Vítovec a Špinar, 2000). :

- **Dihydropyridiny** – nifedipin, felodipin, isradipin, nivadipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, amlodipin, lacidipin
- **Fenylalkylaminy** - verapamil
- **Benzothiazepiny** – diltiazem

Dihydropyridiny jsou hydrofobní látky bez náboje. Mají zřetelný vliv na srdeční funkci. V srdci se snižuje dotížení a tím i spotřeba kyslíku. Indikují se při vysokém tlaku a angině pectoris, u které se užívají k prevenci i léčení jejích záchvatů (Lüllmann a kol., 1994). Verapamil a diltiazem jsou kationticky amfifilní látky, jejichž pozitivně nabitý dusík je důležitý pro vazbu na kanálový protein. Mají depresivní účinek na myokard, snižují tepovou frekvenci a působí antiarytmicky. Diltiazem je slaběji účinný, intravenózně se podává ve čtyřnásobné dávce oproti verapamilu (Lüllmann a kol., 2004).

5.3 Metabolismus beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů

Pouze některá farmaka se v organismu nemění a vylučují se v nezměněné formě. Převážná většina se v různé míře v organismu chemicky mění. Podstatnou část těchto metabolických přeměn provádějí specifické enzymové systémy, které jsou vázané na endoplazmatické retikulum. Nejvýznamnějším orgánem metabolismu jsou játra, někdy může probíhat i v ledvinách, plicích či v krvi (Wenke, 1990).

Pokud jsou farmaka metabolizována jen z části, je pravděpodobné, že se jich dostane více na čistírny odpadních vod a z nich případně do toků.

Mezi hojně metabolizované (90-100%) látky patří: acebutolol, metipranolol a nitrendipin. Velmi málo (1-10%) metabolizované jsou: propranolol, celiprolol, atenolol a sotalol (Tab. 4).

Tab. 4: Rozsah metabolismu účinných látek ze skupin beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v lidském organismu

Skupina farmak	Účinná látka	Metabolismus v lidském těle [%]
Beta-blokátory	Acebutolol	100
	Atenolol	10
	Betaxolol	85
	Bisoprolol	50
	Celiprolol	1-2
	Karvedilol	76-78
	Metoprolol	30-50
	Metipranolol	100
Sotalol	<10	
Blokátory kalciových kanálů	Amlodipin	20-40
	Diltiazem	20
	Felodipin	75-80
	Isradipin	80-82
	Nitrendipin	90
	Verapamil	65-75

6 Spotřeba kardiovaskulárních léčiv

Přesnou spotřebu léčiv není možné zjistit. Nelze dohledat informace o tom, kolik léčiv je likvidováno například z důvodu prošlé záruční lhůty či kolik léčiv si pacienti doma uchovávají bez dalšího využití. Spotřebu můžeme pouze odhadovat na základě počtu vydaných lékařských předpisů, nebo podle údajů o distribuci léčiv do lékáren.

6.1 Spotřeba kardiovaskulárních léčiv ve světě

Až 30 % úmrtí ve světě je způsobeno kardiovaskulárními onemocněními, farmaka k léčbě těchto onemocnění reprezentují celosvětově nejvýnosnější oblast farmacie. V roce 2006 činil roční obrat v této oblasti 70 bilionů dolarů (Khetan a Collins, 2007).

Odhaduje se, že v roce 2000 bylo na světě 972 milionů dospělých, kteří trpěli hypertenzí, není proto překvapivé, že antihypertenziva a kardiovaskulární léčiva patří mezi nejvíce předepisované skupiny léčiv (Kearney a kol., 2005). Množství předepisovaných beta-blokátorů narůstá s každým rokem a za poslední desetiletí se celosvětově zdvojnásobilo (Massarsky a kol., 2011).

Ačkoli nejsou dostupné statistiky o přesné produkci a spotřebě jednotlivých léčivých přípravků, můžeme toto množství odhadovat na základě vydaných lékařských předpisů. Například v USA je užívána více jak polovina světových léčiv. Během let 2003-2005 zde bylo ročně vydáno v průměru 2,42 miliardy lékařských předpisů, z nichž 26-27 % tvořila antihypertenziva a kardiovaskulární léčiva, která tak obsadila pomyslnou první příčku. Z beta-blokátorů se mezi TOP 200 předepisovanými léčivy umístil: metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, timolol a bisoprolol. Z blokátorů kalciových kanálů to byl: verapamil, diltiazem, nifedipin a felodipin (Jjemba, 2008).

Distribuce propranololu v USA pro rok 2004 byla odhadována přibližně na 29,8 tun, v UK distribuce činila 10 tun (Robinson a kol., 2007). V Anglii se v roce 2000 mezi 25 nejvíce předepisovanými léčivými přípravky umístil na 13. místě zástupce beta-blokátorů atenolol, jehož distribuce činila téměř 29 tun a 20. místo obsadil blokátor kalciových kanálů diltiazem s necelými 22 tunami (Jones a kol., 2002).

Také v Austrálii se řadilo do žebříčku TOP 50 předepisovaných farmak několik kardiovaskulárních léčiv. Na 19. a 20. místě se nacházeli zástupci blokátorů kalciových kanálů: verapamil (9,8 t) a diltiazem (8,7 t). Ve druhé polovině žebříčku bylo možné najít beta-blokátory metoprolol (6,2 t), atenolol (5,2 t) a sotalol (2 t) (Khan a Ongerth, 2004).

V Německu se distribuce veškerých beta-blokátorů odhaduje podle předepsaných denních dávek na 100-250 tun za rok (Cleuvers, 2005). Průměrná roční distribuce beta-blokátoru metoprololu byla během let 1999-2001 v Německu téměř 80 tun (Huschek a kol., 2004).

Ve Finsku se mezi beta-blokátory s nejvyšší spotřebou za rok 2005 zařadil metoprolol (5,3 t), acebutolol (0,9 t), atenolol (0,9 t) a sotalol (0,6 t) (Vieno a kol., 2007).

6.2 Spotřeba kardiovaskulárních léčiv v České republice

Spotřebu léčiv v České republice odhadujeme na základě údajů o distribuci léčiv do lékáren. Tyto údaje jsou shromažďovány na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL; www.sukl.cz). Údaje o distribuci léčiv pro jednotlivé roky jsou na těchto stránkách přístupné ve formě Excel souborů, které poskytují informace např.: o počtu balení jednotlivých přípravků, o jejich ceně, počtu definovaných denních dávek a typu odběratele (lékárna, veterinární lékař, distributor ČR).

Na výše zmíněných webových stránkách nejsou tedy k dispozici údaje o tom, jaké množství jednotlivých účinných látek bylo distribuováno v daném roce. Abychom zjistili celkové množství účinných látek, které byly v daném roce distribuovány, musíme provést další analýzy a výpočty. Mimo jiné je nutné dohledat příbalové letáky jednotlivých distribuovaných farmak, abychom zjistili, kolik tablet obsahují jednotlivá balení léčiv, jaká účinná látka a v jakém množství se v nich nachází. Metodika výpočtu distribuce beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v České republice za rok 2011 je podrobně popsána v Příloze č. 1 (Metodika výpočtu byla přesunuta do přílohy z toho důvodu, aby nenarušovala plynulost textu).

6.2.1 Distribuce beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v České republice za rok 2011

6.2.1.1 Beta blokátory

Beta blokátory se vyskytují v lécích zařazených do ATC skupin: C (Kardiovaskulární systém) a S (Smyslové orgány), konkrétně v podskupinách C07 (Beta-blokátory) a S01 (Oftalmologika).

Distribuce beta-blokátorů ze skupiny C07 (Beta-blokátory)

Léčiva ze skupiny C07 byla za rok 2011 distribuována v celkovém objemu 53 582 kg. Průměrná měsíční distribuce činila 4 465 kg (Příloha č. 2). Mezi TOP 5 nejvíce distribuovaných látek z této skupiny lze zařadit metoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol a celiprolol. Tyto látky dohromady tvořily více než 90% celkového objemu. Mezi zbývající látky se zařadil sotalol, bisoprolol, karvedilol, metipranolol, nebivolol a esmolol (Tab. 5).

Největší objem distribuce byl zaznamenán u látky metoprolol, a to 29 600 kg, druhou příčku obsadil acebutolol s 12 137 kg. Dalších devět látek již vykazovalo podstatně nižší objem distribuce, a to u některých látek např. u nebivololu či esmololu dokonce jen v řádech jednotek či desítek kilogramů.

Metoprolol tvořil procentuálně 55,2 % veškeré distribuce, acebutolol dosahoval téměř 23 % a atenolol 7,6 %. Ostatní látky se podílely na celkovém podílu méně než z 5 %. Téměř zanedbatelný podíl byl zaznamenán u metipranololu, nebivololu a esmololu, tyto látky dohromady dosahovaly necelé 0,3 % celkového objemu.

Tab. 5: Objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupiny C07 v roce 2011

pořadí	účinná látka	objem distribuce [kg]	poměrné zastoupení [%]
1.	Metoprolol	29 600	55,242
2.	Acebutolol	12 137	22,651
3.	Atenolol	4 052	7,562
4.	Betaxolol	2 659	4,962
5.	Celiprolol	2 305	4,302
6.	Sotalol	1 101	2,055
7.	Bisoprolol	857	1,599
8.	Karvedilol	715	1,334
9.	Metipranolol	129	0,241
10.	Nebivolol	26	0,049
11.	Esmolol	1	0,001

Distribuce beta-blokátorů ze skupiny S01 (Oftalmologika)

Ze skupiny S01 bylo za rok 2011 distribuováno celkem 60,9 kg látek patřících mezi beta-blokátory. Průměrná měsíční distribuce činila 5,1 kg (Příloha č. 3). V této skupině se vyskytovaly pouze čtyři účinné látky, a to: timolol, kartelol, betaxolol a levobunolol (Tab. 6).

Největší objem distribuce byl zaznamenán u látky timolol, a to přibližně 34,1 kg, druhou příčku obsadil kartelol s 18,2 kg. Objem betaxololu a levobunololu tvořil dohromady 8,7 kg.

Timolol tvořil procentuálně nadpoloviční většinu veškeré distribuce, a to 56 %, kartelol dosahoval bezmála 30 %, betaxolol 6,4 % a levobunolol 2,3 % celkového objemu.

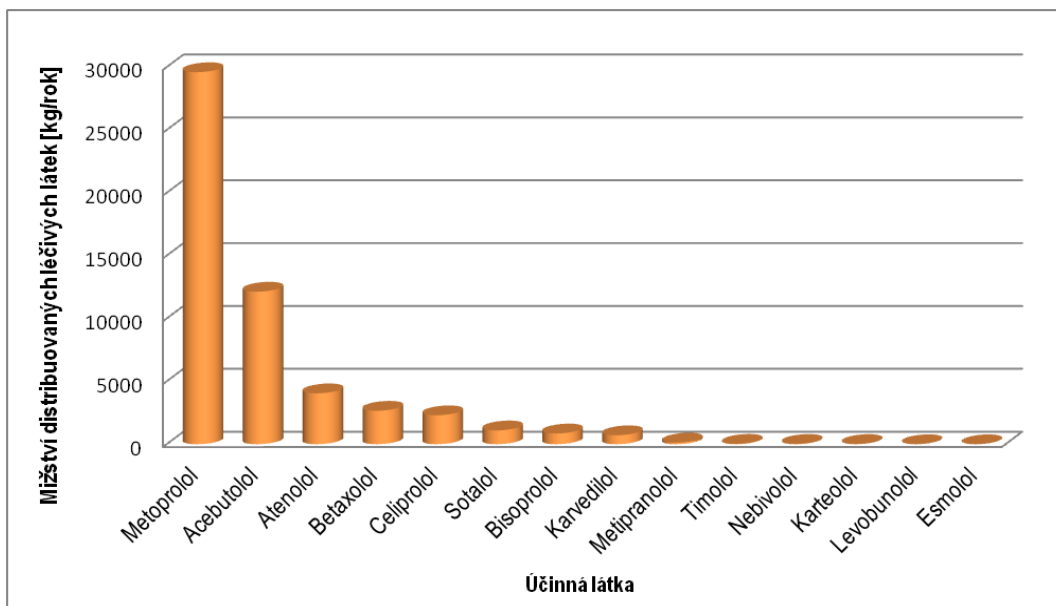
Tab. 6: Objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupiny S01 v roce 2011

pořadí	účinná látka	objem distribuce [kg]	poměrné zastoupení [%]
1.	Timolol	34,1	56,0
2.	Karteolol	18,2	29,9
3.	Betaxolol	6,4	10,5
4.	Levobunolol	2,3	3,8

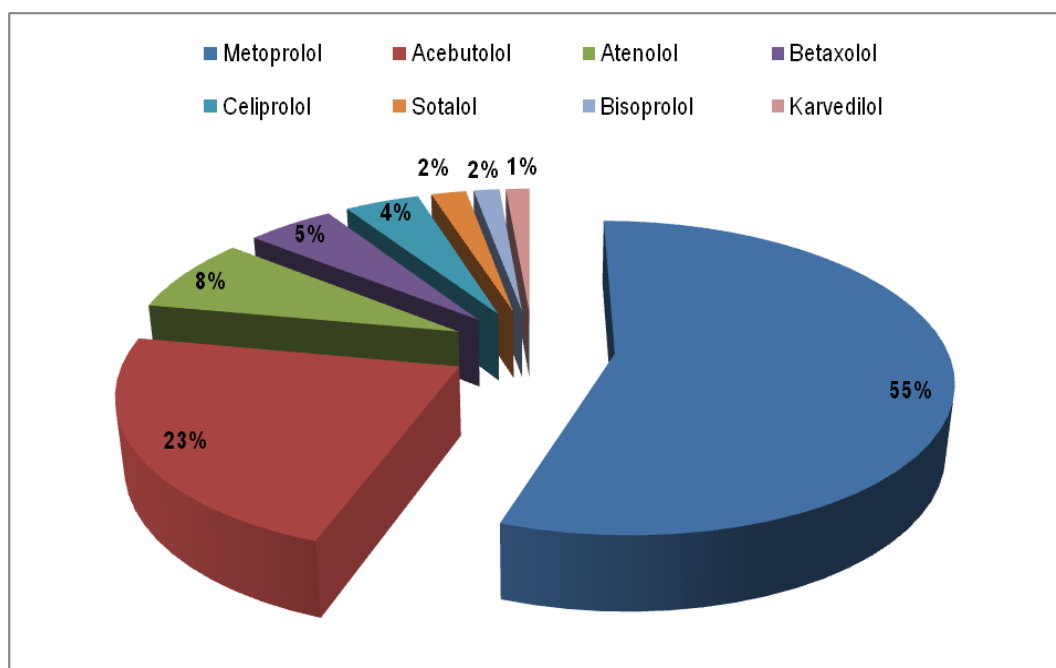
Souhrnná distribuce beta-blokátorů ze skupin C07 a S01

V rámci obou skupin bylo celkem distribuováno čtrnáct účinných látek patřících mezi beta-blokátory, jejichž objem činil 53 643 kg. Pouze skupina S01 (oftalmologika) obsahovala timolol, karteolol a levobunolol. Společnou látkou obou skupin byl betaxolol. Vzhledem k tomu, že skupina C07 tvořila 99,9 % veškeré distribuce beta-blokátorů, skupina S01 celkové pořadí, ani procentuální zastoupení nijak zásadně neovlivnila. Látky s největším objemem distribuce jsou i tak metoprolol, acebutolol a atenolol (Příloha č. 4), (Graf č.1; 2). Tyto beta-blokátory zároveň patří mezi nejvíce distribuované ve světě.

Zajímavostí je, že látka propranolol, která se v České republice v roce 2011 nevyskytovala v žádném léčivu, je v jiných státech relativně hojně užívána. Jedná se o nejstarší beta-blokátor, je tedy možné, že se od jeho užívání ustupuje a nahrazuje se látkami novějšími.



Graf 1: Množství jednotlivých beta-blokátorů (v kg) ze skupiny C07 a S01 distribuovaných za rok 2011



Graf 2: Procentuální zastoupení jednotlivých beta-blokátorů ze skupin C07 a S01 distribuovaných za rok 2011

6.2.1.2 Blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů se vyskytují v lécích zařazených do ATC skupin: C (Kardiovaskulární systém) konkrétně v podskupinách C08 (Blokátory kalciových kanálů) C09 (Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém).

Distribuce blokátorů kalciových kanálů ze skupiny C08 (Blokátory kalciových kanálů)

Ze skupiny C08 bylo za rok 2011 distribuováno celkem 18 521kg látek patřících mezi blokátory kalciových kanálů. Průměrná měsíční distribuce činila 1 543 kg (Příloha č. 5). Mezi TOP 5 nejvíce distribuovaných látek z této skupiny lze zařadit verapamil, diltiazem, amlodipin, nitrendipin a felodipin, dohromady tvořily více než 98% objemu. Mezi zbývající látky se zařadil isradipin, barnidipin, lerkanidipin, nifendipin, lacidipin a nimodipin (Tab. 7).

Největší objem distribuce byl zaznamenán u látky verapamil, a to 12 057 kg. Za ním následovaly látky diltiazem, amlodipin a nitrendipin. Felodipin a isradipin byly z této skupiny distribuovány ve stovkách kilogramů, zbývajících pět látek vykazovalo objem v desítkách či jen jednotkách kilogramů.

Verapamil tvořil procentuálně více než 65 % veškeré distribuce. Množství diltiazemu a amlodipinu se pohybovalo okolo 12 %. Množství nitrendipinu, felodipinu a isradipinu dosahovalo přibližně jednotkového procentuálního zastoupení. Ostatní látky se dohromady podílely na celkovém podílu z 1 %.

Tab. 7: Objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupiny C08 v roce 2011

pořadí	účinná látka	objem distribuce [kg]	poměrné zastoupení [%]
1.	Verapamil	12 057	65,099
2.	Diltiazem	2 291	12,370
3.	Amlodipin	2 044	11,036
4.	Nitrendipin	1 387	7,489
5.	Felodipin	428	2,311
6.	Isradipin	122	0,659
7.	Barnidipin	56	0,302
8.	Lerkanidipin	62	0,335
9.	Nifendipin	47	0,254
10.	Lacidipin	20	0,108
11.	Nimodipin	7	0,038

Distribuce blokátorů kalciových kanálů ze skupiny C09 (Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém)

Ze skupiny C09 bylo za rok 2011 distribuováno celkem 5 951 kg látek patřících mezi blokátory kalciových kanálů. Průměrná měsíční distribuce činila 496 kg (Příloha č. 6). V této skupině se vyskytovaly pouze čtyři účinné látky, a to: verapamil, amlodipin, felodipin a lerkanidipin (Tab. 8).

Největší objem distribuce byl zaznamenán u látky verapamil, a to 5 445kg. Zbývající látky tvořily dohromady 507 kg. Nejmenší podíl měl lerkanidipin se 49 kg.

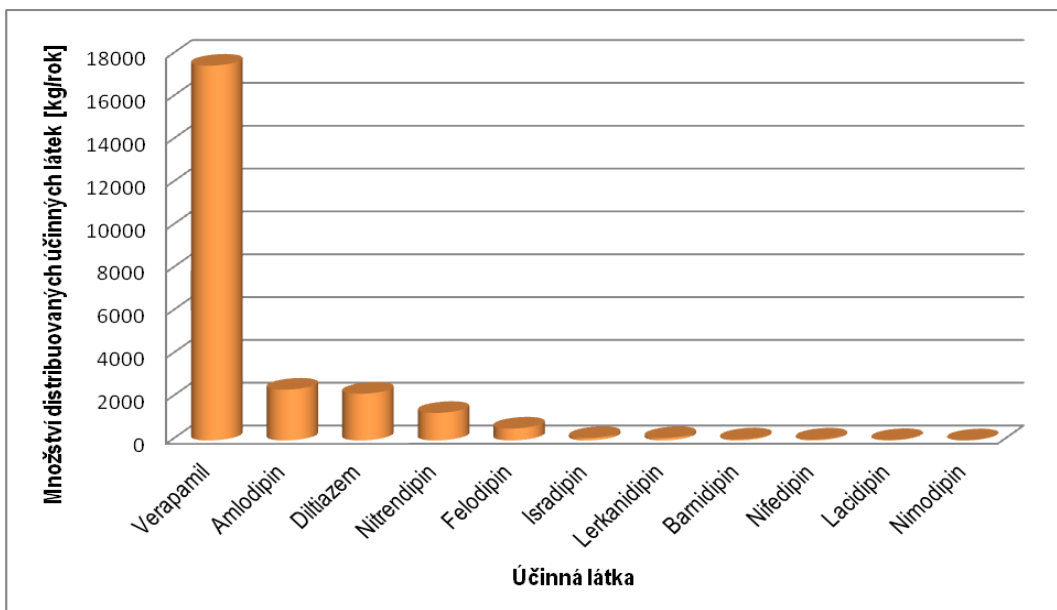
Verapamil tvořil s 91 % drtivou většinu veškerých látek z této skupiny. Ostatní látky měly oproti tomu téměř zanedbatelný podíl.

Tab. 8: Objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupiny C09 v roce 2011

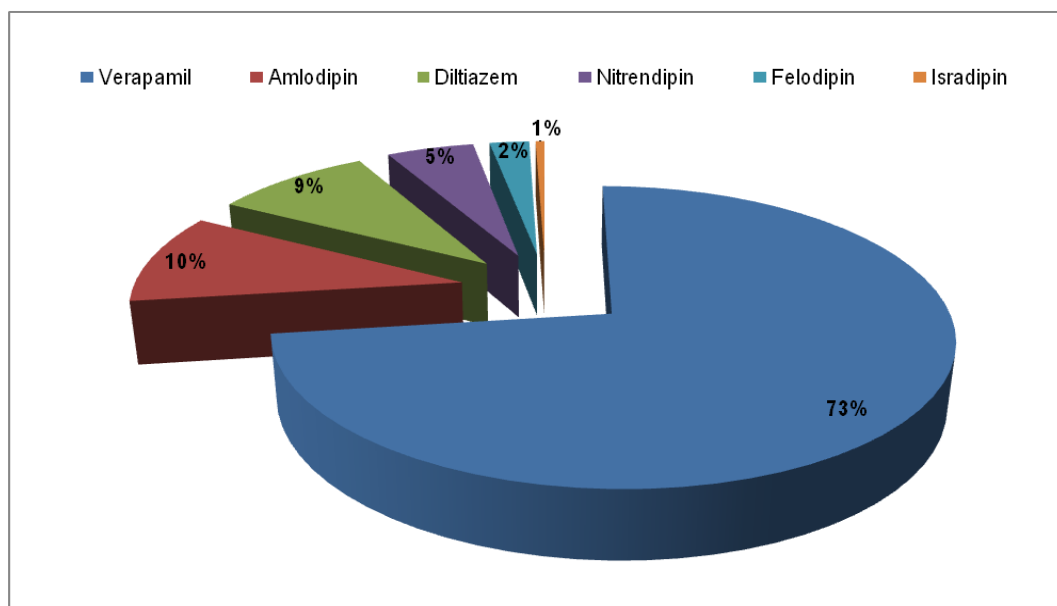
pořadí	účinná látka	objem distribuce [kg]	poměrné zastoupení [%]
1.	Verapamil	5 445	91
2.	Amlodipin	329	6
3.	Felodipin	129	2
4.	Lerkanidipin	49	1

Souhrnná distribuce blokátorů kalciových kanálů ze skupin C08 a C09

V rámci obou skupin bylo celkem distribuováno jedenáct účinných látek patřících mezi blokátory kalciových kanálů, jejichž objem činil 24 472 kg. Skupina C09 obsahovala pouze čtyři, avšak stejné látky jako skupina C08. Díky tomu se s největším objemem hned za verapamilem umístil amlodipin a až poté diltiazem (Příloha č.7), (Graf č. 3; 4). Blokátory kalciových kanálů verapamil a diltiazem patří zároveň mezi nejvíce distribuované účinné látky ve světě.



Graf. 3: Množství jednotlivých blokátorů kalciových kanálů (v kg) ze skupiny C08 a C09 distribuovaných za rok 2011



Graf 4: Procentuální zastoupení jednotlivých blokátorů kalciových kanálů ze skupin C08 a C09 distribuovaných za rok 2011

7 Farmaka ve vodním prostředí

Největší rozvoj užívání léčiv nastal po 2. světové válce a trvá dodnes. Dochází k rozsáhlému užívání a mnohdy i nadužívání léčivých látek, které se projevuje na jejich výskytu v životním prostředí (Kotyza a kol., 2009).

Primárním zdrojem distribuce farmak do životního prostředí jsou lidé, kteří je užívají. Aktivní látky se po užití léku vylučují z těla v nezměněné podobě, nebo ve formě jejich metabolitů, které se poté za pomoci splašků dostávají na čistírny odpadních vod (ČOV). Dalším zdrojem mohou být léky s proslou trvanlivostí, které se do koloběhu dostanou průsaky ze skládek, či spláchnutím do odpadu (Kotyza a kol., 2009).

Dříve se chemické analýzy soustředily na odhalení polutantů, jako jsou například pesticidy, polychlorované bifenyly, ftaláty, dioxiny, furany a polyaromatické uhlovodíky. Ovšem v devadesátých letech se pozornost obrátila k farmakům, která se začala vyskytovat v odpadních vodách. Přispělo k tomu nejen rozsáhlé užívání v nemocnicích, domácnostech a zemědělství, ale i stále rostoucí výroba léčiv, které čistírny odpadních vod nedokáží dostatečně odbourat, a tak se dostávají i do vod povrchových. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem farmak a jejich stálosti v životním prostředí je umožněn jejich výskyt nejen ve vodě, ale i v půdě, vzduchu a potravě (Narvaez a Jimenez, 2012). Ovšem právě povrchové vody bývají nejexponovanějšími částmi životního prostředí, zejména se jedná o střední a dolní toky řek, na kterých se vyskytují velké aglomerace a mnoho ČOV (Andreozzi 2003; Metcalf 2003). Ohroženy mohou být i horní toky menších řek, pokud se na nich vyskytují větší sídla (Randák a kol., 2009).

Farmaka jsou zaznamenávána v mnoha zemích na odtocích z ČOV, v povrchových vodách, v mořské a podzemní vodě, ale i ve vodě pitné (Fent a kol., 2006). Jejich eliminace na ČOV závisí na mnoha faktorech, jako je například zředění, teplota surové odpadní vody nebo hydraulická doba zdržení (Kanda a kol., 2003) Eliminace závisí také na množství srážek a ročním období. Při dlouhotrvajícím dešti dochází ještě k výraznému zhoršení odstraňování farmak na ČOV (Trenes, 1998). Chladnější období roku mají za následek zpomalení procesu biodegradace (Joss a kol. 2006).

7.1 Beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů ve vodním prostředí

Z dostupných dat o výskytu blokátorů kalciových kanálů a beta-blokátorů ve vodním prostředí víme, že se tyto látky vyskytují jak na přítoku, tak i odtoku z ČOV v koncentracích desítek až stovek nanogramů na litr, někdy i v jednotkách mikrogramů na litr.

Pokud nejsou k dispozici experimentální data, lze k odhadnutí míry odstranění léčiv na čistírnách odpadních vod využít Estimation Program Interface (EPI)² Suite (Příloha č. 8), který tuto teoretickou hodnotu vypočítá na základě fyzikálně-chemických vlastností jednotlivých látek. Z výsledků, které tento program poskytuje, by měla být nejvyšší míra odstranění na ČOV u verapamilu (22%) a propranololu (13%) (Tab. 9).

Tab. 9: Míra odstranění beta-blokátů a blokátorů kalciových kanálů na čistírnách odpadních vod podle programu EPI SuiteTM v 4.11

Skupina farmak	Účinná látka	Míra odstranění [%]
Beta-blokátory	Acebutolol	2
	Atenolol	2
	Betaxolol	4
	Bisoprolol	2
	Celiprolol	2
	Metoprolol	2
	Propranolol	13
	Sotalol	2
Blokátory kalciových kanálů	Amlodipin	6
	Diltiazem	4
	Nitrendipin	5
	Verapamil	22

² Program EPI Suite byl vyvinut v USA Federální vládní agenturou pro ochranu životního prostředí (EPA) a společností SRC Inc., což je nezávislá nezisková společnost, se sídlem v New Yorku, která se zabývá mimo jiné chemií životního prostředí a toxikologií.

7.1.1 Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů ve vodním prostředí ve světě

Blokátory kalciových kanálů byly ve světě detekovány na přítocích ČOV převážně ve stovkách ng.l^{-1} . Výjimkou byla koncentrace verapamilu v Německu, která činila $3,1 \mu\text{g.l}^{-1}$. Na odtoku z ČOV byly naměřeny nejvyšší koncentrace verapamilu (800 ng.l^{-1}) v Austrálii. Tato skutečnost může souviset s nízkou mírou odstranění na ČOV (16%) a také s vysokou spotřebou této látky, která patří v tomto státě mezi nejvíce předepisované. V povrchových vodách byl detekován s nejvyšší koncentrací diltiazem, a to v USA (až 106 ng.l^{-1}) a v UK (11 ng.l^{-1}), tento výskyt může mít spojitost s tím, že diltiazem patří v obou státech mezi nejvíce předepisované účinné látky.

Beta-blokátory byly ve světě detekovány na přítocích ČOV ve stovkách ng.l^{-1} nebo jednotkách $\mu\text{g.l}^{-1}$. Nejhojnější výskyt byl zaznamenán u látky atenolol ($3,06 \mu\text{g.l}^{-1}$) v USA. Ve Finsku byla naměřena nejvyšší koncentrace metoprololu ($1,06 \mu\text{g.l}^{-1}$). Spotřeba atenololu a metoprololu se zároveň v těchto státech řadí mezi nejvyšší. Na odtocích z ČOV a v povrchových vodách se nejhojněji vyskytoval ve všech státech atenolol, přičemž jeho koncentrace byla nejvyšší ve Španělsku (až $15 \mu\text{g.l}^{-1}$). Atenolol je v lidském těle velice málo metabolizován a na ČOV má nízkou míru odstranění, proto se dá předpokládat zvýšený výskyt této látky v povrchových vodách (Tab. 10).

Tab. 10: Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v odpadních a povrchových vodách ve světě

Skupina farmak	Účinná látka	Přítok na čov [ng.l ⁻¹]	Odtok z čov [ng.l ⁻¹]	Míra odstranění [%]	Povrchové vody [ng.l ⁻¹]	Místo	Zdroj	
Beta-blokátory	Acebutolol	335 (40-1040)	140 (35-255)	47	-	Finsko	(Vieno a kol., 2007)	
		-	-	-	32,9-75,6	Francie	(Bruchet a kol., 2011)	
	Atenolol	-	120-960	-	-	35	USA	(Batt a kol., 2008)
		3060	879	-	-	859	USA	(Vanderford a Snyder, 2006)
		-	-	-	-	4,1-241	Itálie	(Zuccato a kol., 2006)
		700-2500	1100-15000	-	-	-	Španělsko	(Bueno a kol., 2012)
		-	-	-	-	99,5-155,2	Francie	(Bruchet a kol., 2011)
		-	-	-	-	-	-	-
	Betaxolol	-	57 (max 190)	-	-	28	Německo	(Ternes, 1998)
		-	6 (max 9)	-	-	-	Německo	(Wick a kol., 2009)
	Bisoprolol	--	-	-	-	7,5-12,5	Francie	(Bruchet a kol., 2011)
	Celiprolol	100 (max 160)	120 (max 160)	-	-	-	Německo	(Wick a kol., 2009)
	Metoprolol	1060 (460-1710)	330 (40-1180)	17	-	-	Finsko	(Vieno a kol., 2007)
		75 (39-117)	69 (35-130)	-	-	9 (8-11)	UK	(Kasprzyk -Hordern a kol., 2009)
		-	-	-	-	8,5-13,5	Francie	(Bruchet a kol., 2011)
	Propranolol	-	-	-	-	8,8-30,6	Francie	(Bruchet a kol., 2011)
		-	-	76	-	-	Francie	(Robinson a kol., 2007)
		-	92 (9-860)	-	-	-	Španělsko	(Bueno a kol., 2012)
		557 (125-405)	265 (121-405)	-	-	24 (9-40)	UK	(Kasprzyk -Hordern a kol., 2009)

Pozn.: Ve sloupcích s naměřenými koncentracemi jsou uvedeny průměrné hodnoty, čísla v závorkách udávají min. a max. hodnoty. Hodnoty u míry odstranění udávají min. a max. hodnoty.

Tab. 10: Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v odpadních a povrchových vodách ve světě - pokračování

Skupina farmak	Účinná látka	Přítok na čov [ng.l ⁻¹]	Odtok z čov [ng.l ⁻¹]	Míra odstranění [%]	Povrchové vody [ng.l ⁻¹]	Místo	Zdroj
Beta-blokátory	Sotalol	-	-	-	65,9-117,1	Francie	(Bruchet a kol., 2011)
		835 (370-3280)	280 (130-1120)	66	-	Finsko	(Bruchet a kol., 2011)
Blokátory kalciových kanálů	Amlodipin	-	3-110	-	2	USA	(Batt a kol., 2008)
	Diltiazem	770 (228-3207)	267 (95-642)	-	11 (3-20)	UK	(Kasprzyk -Hordern a kol., 2009)
		-	-	-	2-106	USA	(Kolpin a kol., 2004)
		-	28-200	-	13	USA	(Batt a kol., 2008)
	Verapamil	3100	510	-	6	Německo	(Hummel a kol., 2006)
		900	800	16	-	Austrálie	(Khan a Ongerth, 2004)

Pozn.: Ve sloupcích s naměřenými koncentracemi jsou uvedeny průměrné hodnoty, čísla v závorkách udávají min. a max. hodnoty. Hodnoty u míry odstranění udávají min. a max. hodnoty.

7.1.2 Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů ve vodním prostředí v České republice

Pro Českou republiku jsou k dispozici data z konvenčních odběrů (Tab. 11), a také z pasivních vzorkovačů³ (Tab. 12), které byly umístěny ve 21 klíčových profilech na nejdůležitějších vodních tocích (<http://hydro.chmi.cz/isarrow/>).

Porovnáním průměrné koncentrace účinných látek v pasivních vzorkovačích se zjištěnou distribucí lze odvodit souvislost mezi distribucí léčiv a jejich výskytem v povrchových vodách. Nejvyšší naměřená koncentrace byla v České republice během let 2009-2011 u sotalolu, přičemž tato látka patřila na 6. místo v objemu distribuce beta-

³ Pasivní vzorkovače jsou exponovány v monitorované lokalitě po delší dobu, během které je nezbytné, aby byly neustále ponořeny ve vodním prostředí. Během expozice nepotřebují zdroj energie ani zásah člověka. Semi-permeabilní membrána uvnitř vzorkovačů v sobě zadržuje sorbent zodpovědný za sorpci sledované látky. Přepočty koncentrací na vodu se poté provádějí na základě experimentálně stanovených kalibračních dat, přičemž se určuje dlouhodobá úroveň chemické látky v toku (Kočí a Grabic, 2008).

Analýzy ze vzorkovačů byly prováděny ve Zdravotním ústavu ve Frýdku-Místku a v laboratoři Výzkumného ústavu rybářského a hydrobiologického, FROV JU ve Vodňanech.

blokátorů. Tato skutečnost může být zapříčiněna malou mírou (<10 %) metabolismu v lidském těle a také může mít souvislost s nízkým stupněm odstranění na ČOV. Dalšími látkami byly metoprolol a atenolol, jejichž vysoká koncentrace pravděpodobně souvisí s velkým objemem distribuce, nízkým rozsahem metabolismu v lidském těle a také s relativně malou mírou odstranění na ČOV. Metoprolol byl nejvíce distribuovaným beta-blokátorem s 11-16% mírou odstranění. Atenolol obsadil 3. nejvyšší příčku v distribuci a experimentálně zjištěná míra odstranění se u něj pohybovala mezi 16-37 %. Posledním detekovaným beta-blokátorem byl bisoprolol, který patřil k méně distribuovaným a zároveň se vyskytoval v nižších koncentracích, než předchozí účinné látky. V tomto případě lze rovněž usuzovat, že objem distribuce souvisí s koncentrací v povrchových vodách. Z blokátorů kalciových kanálů byly detekovány v pasivních vzorkovačích verapamil a diltiazem. Tyto látky se řadily na 1. a 3. místo v objemu distribuce, avšak jejich koncentrace byly oproti jiným látkám relativně nízké. Toto může být zapříčiněno poměrně vysokým stupněm odstranění na ČOV. Verapamil má míru odstranění 24-53 % a diltiazem 47-62 %.

Tab. 11: Výskyt beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v odpadních a povrchových vodách v České republice

Skupina farmak	Účinná látka	Přítok na čov [ng.l ⁻¹]	Odtok z čov [ng.l ⁻¹]	Míra odstranění [%]	Povrchové vody [ng.l ⁻¹]	Místo	Zdroj
Beta-blokátory	Atenolol	1420 (22-2420)	940 (390-1690)	16-37	-	ČR	(Golovko a kol., 2014)
	Bisoprolol	130 (550-2240)	940 (390-1690)	-	-		
	Metoprolol	1090 (470-1980)	860 (370-1480)	11-16	-		
	Sotalol	200 (7,3-380)	180 (71-370)	-	-		
Blokátory kalciových kanálů	Diltiazem	100	90	47-62	-	ČR	(Golovko a kol., 2014)
	Verapamil	34 (11-72)	17 (6-55)	24-53	-		

Pozn.: Ve sloupcích s naměřenými koncentracemi jsou uvedeny průměrné hodnoty, čísla v závorkách udávající min. a max. hodnoty. Čísla u míry odstranění udávající min. a max. hodnoty.

Tab. 12: Látky detekované v pasivních vzorkovačích (POCIS) umístěných ve 21 klíčových profilech na nejdůležitějších vodních tocích v ČR za období 2009-2011 (<http://hydro.chmi.cz/isarrow/>)

Skupina farmak	látka	počet vzorků – vzorkovač [ks]	počet pozitivních vzorků [%]	průměrná koncentrace ve vzorkovači [ng]	maximální koncentrace ve vzorkovači [ng]
Beta-blokátory	sotalol	>60	100	1004	6480
	metoprolol	>20	100	503	2250
	atenolol	>20	100	276	847
	bisoprolol	>20	<80	44	276
Blokátory kalciových kanálů	verapamil	>20	<60	10	77
	diltiazem	20	<20	4	19

8 Vliv beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů na ryby

Vliv těchto léčiv na ryby je hodnocen v laboratorních podmínkách pomocí testů toxicity, kterými se sleduje, zda bude mít testovaná látka negativní vliv na testovaný organismus a při jakých koncentracích nebo dávkách se bude tento účinek projevovat. (Svobodová a kol., 2010). S nízkými koncentracemi se organismus obvykle vypořádá bez dalších následků, vyšší koncentrace mohou ovšem způsobit závažná poškození. Důležitým faktorem je i délka působení, kdy i nízké koncentrace, kterým je organismus vystaven po dlouhou dobu, mohou způsobit závažné změny (Williams a kol., 2003). Účinek toxické látky je také ovlivněn samotným organismem. Citlivost k toxické látce se liší v závislosti na druhu, či v rámci blízkých druhů nebo i mezi jedinci stejného druhu, přičemž závisí na jejich genetické výbavě, pohlaví, věku, stupni vývoje atd. (Hayes, 2007). Výsledkem těchto testů je mimo jiné informace o nejnižší koncentraci testované látky, při které byly pozorovány účinky (LOEC) na ryby (Tab. 13).

8.1 Metoprolol

Vliv metoprololu na ryby byl posuzován pomocí embryonálních testů toxicity, které byly provedeny na dániu pruhovaném (*Danio rerio*). K testu byla použita 2 hodiny stará embrya, která byla vystavena 72 hodin různým koncentracím metoprololu. Nejvyšší koncentrace, která nevyvolala žádné pozorované účinky (NOEC) byla 12,6 mg.l⁻¹. Při 25,3 mg.l⁻¹ byla ve 35 % případů zpozorována skolióza páteře a při 50,5 mg.l⁻¹ měl metoprolol vliv na líhnutí, srdeční tep a způsoboval deformace srdce (Brandthof a Montforts, 2010).

Další test, 28 denní, kde byl jako testovaný organismus použit pstruh duhový (*Oncorhynchus mykiss*) ve stáří 1,5-1,8 roku, prokázal vliv metoprololu na játra a žábry. Nejnižší koncentrace, při které docházelo ke snížení glykogenových zásob v játrech, byla 1 µg.l⁻¹. Jelikož je glykogen zásobní polysacharid, může při jeho nedostatku docházet například k malátnosti. Na žábrách se po vystavení této látky při koncentraci 20 µg.l⁻¹ vyskytovalo zvýšené množství hlenu, které může mít za následek nedostatečné získávání kyslíku z vody (Tribskorn a kol., 2007).

8.2 Propranolol

Reprodukční test provedený na jelečkovi velkohlavém (*Pimephales promelas*) ukázal, že co se týče přežívání, jsou k propranololu citlivější samci než samice. U samců byla i dříve zpozorována ztráta orientace a plavání na jednu stranu. LOEC pro přežití u samců byla 1 mg.l^{-1} , a u samic $3,2 \text{ mg.l}^{-1}$. Při $0,1 \text{ mg.l}^{-1}$ propranolol prodlužoval dobu líhnutí jiker a při této koncentraci také zvyšoval u samic gonadosomatický index⁴ (Giltrow a kol., 2009). Jiný test toxicity provedený na devět měsíců starém jelečkovi velkohlavém ukázal vliv propranololu při koncentraci $0,05 \text{ } \mu\text{g.l}^{-1}$ na chování samců, kteří méně často navštěvovali svá hnízda, z tohoto důvodu mohou být malé ryby více ohroženy napadnutím predátory (Lorenzi a kol., 2012). Vliv propranololu byl také zkoumán na medace japonské (*Oryzias latipes*). U larválních stádií této ryby byl zpozorován pokles hmotnosti při $0,5 \text{ mg.l}^{-1}$. U dospělých samců byl zaznamenán pokles hladiny testosteronu a zvýšení koncentrace estradiolu v krevní plasmě při $1 \text{ } \mu\text{g.l}^{-1}$. Při $0,5 \text{ } \mu\text{g.l}^{-1}$ propranololu byl zjištěn pokles plodnosti. Docházelo ke snížení celkového počtu embryí od jednoho rodičovského páru a také se snížilo množství oplozených jiker (Huggett a kol., 2002).

8.3 Atenolol

Embryo-larvální test provedený na jelečkovi velkohlavém (*Pimephales promelas*) prokázal vliv atenololu v koncentraci 10 mg.l^{-1} na redukci hmotnosti a délky exponovaných ryb. Při koncentracích vyšších než 10 mg.l^{-1} pak atenolol způsoboval mortalitu a snižoval líhivost ryb (Winter a kol., 2008).

Nejcitlivějším ukazatelem vlivu atenololu na ryby byl v reprodukčním testu Fultonův koeficient⁵. U samců jelečka velkohlavého měl atenolol vliv na tento ukazatel již při $3,2 \text{ mg.l}^{-1}$. Ostatní sledované ukazatele, jako přežití, délka, hmotnost, produkce jiker, hmotnost pohlavních žláz apod. ovlivňovala tato látka až při koncentracích vyšších než 10 mg.l^{-1} . (Winter a kol., 2008).

Jiné studie prokázaly nízkou akutní toxicitu atenololu u medaky japonské (*Oryzias latipes*). Koncentrace, která způsobila po 96 hodinách úhyn 50 % organismů, byla vyšší než 100 mg.l^{-1} (Kim a kol., 2009). Vystavení atenololu v koncentraci $11 \text{ } \mu\text{g.l}^{-1}$ po dobu

⁴ Gonadosomatický index (GSI) poukazuje na pohlavní zralost ryb. Jedná se o poměr hmotnosti gonád k celkové tělesné hmotnosti.

⁵ Tento index slouží jako měřítko fyziologické zdatnosti a zdraví ryby (Weatherley a Gill, 1987).

pěti dnů způsobilo změny exprese některých genů v mozku lososa obecného (*Salmo salar*) (Hampel a kol., 2010).

U juvenilních jedinců pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*) došlo po expozici atenololu v koncentraci $10 \mu\text{g.l}^{-1}$ ke snížení koncentrace glukózy v krvi a ke snížení hematokritu. Při $1000 \mu\text{g.l}^{-1}$ byl zaznamenán výskyt tukových vakuol v jaterních buňkách a degenerace srdečních cév způsobující záněty osrdečníku. V důsledku výskytu tuku v játrech může docházet ke snížení jejich detoxikační funkce. Atenolol v koncentraci $1000 \mu\text{g.l}^{-1}$ měl rovněž za následek snížení aktivity antioxidantního enzymu v játrech (Steinbach a kol., 2014).

8.4 Verapamil

Verapamil v koncentraci $270 \mu\text{g.l}^{-1}$ způsoboval u pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*) po 96 hodinovém působení oxidační stres (Li a kol., 2010).

Vystavení jelečka velkohlavého (*Pimephales promelas*) v larválním stádiu verapamilu o koncentraci $600 \mu\text{g.l}^{-1}$ způsobilo značný pokles růstové rychlosti. V koncentracích vyšších než $600 \mu\text{g.l}^{-1}$ způsoboval vyšší mortalitu (Overturf a kol., 2012). U dánie pruhovaného (*Danio rerio*) vystaveného verapamilu v koncentraci 455mg.l^{-1} došlo ke snížení frekvence srdečního tepu (Berghmans a kol., 2008). V embryolarovním testu toxicity provedeném na kaprovi obecném (*Cyprinus carpio*) verapamil rovněž výrazně snižoval tep srdce, a to již v koncentraci 1mg.l^{-1} (Steinbach a kol., 2013). Pozorovány byly také malformace a edémy, a to deformace střev, osová a boční zakřivení páteře (kyfóza, lordóza a skolióza), deformace lebky a ploutví a nevyvinuté oči. Tyto pozorované efekty mohou mít za následek zvýšení mortality, nebo snížení odolnosti jedince, který se může stát snadnou kořistí predátorů (Steinbach a kol., 2013). Toxicita verapamilu rostla s věkem ryb, což bylo zřejmě způsobeno tím, že starší jedinci (larvy) měli již v porovnání s embryi plně vyvinuté žábry a verapamil tak mohl snáze vstupovat do jejich těla (Penaz a kol., 1983). Obecně lze říci, že larvální stadia ryb jsou více senzitivní k toxickým látkám v porovnání se stádiem embryonálními (Kroupová a kol., 2010; Máchová a kol., 2009).

8.5 Diltiazem

Vystavení pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*) po dobu 42 dnů diltiazemu o koncentraci 3 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ způsobovalo zvýšení množství granulocytů v krvi, což může mít souvislost se záněty v játrech nebo srdci. Při koncentraci 30 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ byly zaznamenány tukové vakuoly v jaterních buňkách a záněty osrdečníku. Při velmi nízkých koncentracích 0,03 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ docházelo ke změnám aktivity antioxidantních enzymů v játrech a žábrách, to může vést k rychlejšímu prostupu škodlivých látek do organismu (Steinbach a kol., 2015).

8.6 Nejnižší koncentrace beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů, které mají vliv na exponované ryby

V současné době není dostupných mnoho informací o vlivu beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů na ryby, ale i tak lze tvrdit, že mnohdy mají podobné účinky, včetně těch vedlejších, jako na lidský organismus nebo i jiné savce. Jedním z důvodů proč tomu tak je, je určitá podobnost ve fyziologii všech obratlovců. Ryby mají například podobné beta-receptory těm, co se vyskytují v lidském srdci, játrech a rozmnožovací soustavě. Mohou být tedy nepříznivě ovlivněny vystavením beta-blokátorů (Haider a Baqri, 2000; Nickerson a kol., 2001). Informace o přítomnosti vápníkových kanálů v rybách nejsou k dispozici.

Koncentrace beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů se pohybují ve vodním prostředí běžně v jednotkách až stovkách nanogramů na litr. Hodnoty LOEC zjištěné při testech toxicity prokazují účinek na ryby převážně při koncentracích v řádech mikrogramů nebo miligramů na litr, některé efekty byly pozorovány i při velmi nízkých (environmentálních) koncentracích. Většina koncentrací těchto látek, které se obvykle vyskytují v povrchových vodách, by neměla ovlivňovat ryby v nich žijící, ale lze najít i výjimky. Otázkou zůstává, jaký účinek budou mít veškeré látky na ryby, pokud jim budou vystaveny dlouhodobě (po celý život).

Tab. 13: Souhrn literárních údajů o nejnižších koncentracích (LOEC) beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů, které měly vliv na exponované ryby

Skupina farmak	Účinná látka	Druh	Délka expozice [dny]	LOEC	Biologický efekt	Zdroj
Beta-blokátory	Atenolol	Pstruh duhový (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	21	10 µg.l ⁻¹	Snížení koncentrace glukózy	(Steinbach a kol., 2014)
			42	10 µg.l ⁻¹	Snížení hematokritu	
			42	1000 µg.l ⁻¹	Snížení aktivity antioxidantního enzymu v játrech	
			42	1000 µg.l ⁻¹	Histopatologické změny na srdci a játrech	
		Jeleček velkohlavý (<i>Pimephales promelas</i>)	28	3,2 mg.l ⁻¹	Snížení Fultonova koeficientu u samců	(Winter a kol., 2008)
	5		> 10 mg.l ⁻¹	Snížení líhnivosti		
	Metoprolol	Pstruh duhový	28	1 µg.l ⁻¹	Snížený obsah glykogenu v játrech	(Triebssorn a kol., 2007).
			28	20 µg.l ⁻¹	Zvýšená zahleňnost žaber	
	Propranolol	Jeleček velkohlavý	21	0,05 µg.l ⁻¹	Samci méně často navštěvovali hnízda	(Lorenzi a kol., 2012)
		Medaka japonská (<i>Oryzias latipes</i>)	28	0,5 µg.l ⁻¹	Snížení plodnosti a líhnivosti	(Huggett a kol., 2002)
			14	1 µg.l ⁻¹	Snížení hladiny testosteronu a zvýšení estradiolu u samců	(Huggett a kol., 2002)
		Jeleček velkohlavý	21	0,1 mg.l ⁻¹	Snížení líhnivosti	(Giltrow a kol., 2009)
		Medaka japonská	14	0,5 mg.l ⁻¹	Snížení hmotnosti v larválním stádiu	(Huggett a kol., 2002)
		Jeleček velkohlavý	21	1 mg.l ⁻¹	Snížení produkce jiker, vyšší mortalita samců	(Giltrow a kol., 2002)

Tab. 13: Souhrn literárních údajů o nejnižších koncentracích (LOEC) beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů, které měly vliv na exponované ryby - *pokračování*

Skupina farmak	Účinná látka	Druh	Délka expozice [dny]	LOEC	Biologický efekt	Zdroj	
Blokátory kalciových kanálů	Diltiazem	Pstruh duhový	42	0,03 µg.l ⁻¹	Změny v aktivitě antioxidantních enzymů v játrech a žábách	(Steinbach a kol., 2015)	
			42	0,03 µg.l ⁻¹	Změny biochemických parametrů krve		
			42	3 µg.l ⁻¹	Zvýšené množství granulocytů v krvi		
			42	30 µg.l ⁻¹	Histopatologické změny na srdci, játrech a ledvinách		
	Verapamil	Kapr obecný (<i>Cyprinus carpio</i>)	24	4,63 µg.l ⁻¹	Malformace páteře a otoky	(Steinbach a kol., 2013)	
			Jeleček velkohlavý	28	0,6 mg.l ⁻¹	Pokles rychlosti růstu	(Overturf a kol., 2012)
			Kapr obecný	4	1 mg.l ⁻¹	Snížení počtu srdečních tepů	(Steinbach a kol., 2013)
4	1 mg.l ⁻¹	Malformace páteře					

9 Závěr

Beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů se řadí celosvětově do žebříčků nejvíce distribuovaných léčiv. Skutečnou spotřebu léčiv koncovými spotřebiteli sice nelze jednoznačně určit, ale lze ji odhadnout na základě distribuce léčiv do lékáren, případně podle počtu vydaných předpisů. V České republice bylo za rok 2011 distribuováno přibližně 54 tun beta-blokátorů a 24 tun blokátorů kalciových kanálů. Nejvyššího objemu distribuce ze skupiny beta-blokátorů dosahoval: metoprolol, acebutolol a atenolol. Ze skupiny blokátorů kalciových kanálů byl nejvíce distribuován: verapamil, amlodipin a diltiazem. Skutečná spotřeba léčiv bude určitě o něco nižší, například z důvodu dlouhodobého skladování nepoužitých léčiv nebo svépomocného likvidování léčiv s prošlou záruční lhůtou samotnými spotřebiteli. Tyto ztráty však nemůžeme v jednotkách objemu přesně odhadnout.

Farmaka se od pacientů do vodního prostředí dostávají v nezměněné formě nebo v podobě metabolitů přes čistírny odpadních vod, které je nejsou schopné dostatečně odstranit, protože nebyly k tomuto účelu konstruovány. Dostupná literatura udává míru odstranění beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v rozmezí 11-76%. Analýzy povrchových vod ukázaly, že se v nich tato léčiva vyskytují většinou v koncentracích řádově v desítkách, maximálně ve stovkách ng.l^{-1} . Koncentrace v povrchových vodách souvisí nejen s odstraňováním léčiv na ČOV, ale také s objemem distribuce a úrovní metabolismu v lidském těle. Nejvíce distribuovaná léčiva se objevovala ve vodách v nejvyšších koncentracích. Vysoké koncentrace byly zpozorovány i u léčiv s nižším objemem distribuce a nízkou úrovní metabolismu v lidském těle, díky které lze usuzovat, že se jich dostane více na ČOV a z nich z důvodu nedostatečné míry odstranění do vod povrchových. Jako nejvíce problémové by se tak mohly jevit látky s největší distribucí a s malou mírou metabolismu.

Testy toxicity prokázaly vliv beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů na ryby. Po vystavení těmto látkám se u ryb vyskytovaly různé malformace či histopatologické změny. Dále docházelo např. k poklesu růstu či ke snižování plodnosti. Tyto účinky se projevovaly obvykle až při vyšších koncentracích v porovnání s těmi, které se běžně vyskytují v povrchových vodách. Jednalo se řádově o koncentrace v mikrogramech či dokonce miligramech na litr. Některé efekty však byly pozorovány i při velmi nízkých (environmentálních) koncentracích, jako tomu bylo u propranololu a diltiazemu, kdy

docházelo ke změnám chování a ke snížení aktivity některých enzymů v játrech. Užívání propranololu je ovšem v České republice vzhledem ke stáří látky pravděpodobně na ústupu. Je nutné si uvědomit, že ryby jsou, ač nízkým koncentracím, vystavovány po celý život, proto mohou beta-blokátory i blokátory kalciových kanálů představovat z dlouhodobého hlediska riziko pro zdraví a život ryb.

Bylo by dobré s nápravou začít právě u pacientů, snažit se předejít nadužívání léků a dodržovat zásady vhodné likvidace léčiv. Dalším krokem by mělo být řešení efektivnějšího odstraňování léčiv na čistírnách odpadních vod.

10 Použitá literatura

- Al-Odaini, N.A., Zakaria M.P., Yaziz M.I., Surif, S., Abdulghani, M., 2013. The occurrence of human pharmaceuticals in wastewater effluents and surface water of Langat river and its tributaries, Malaysia. *International Journal of Environmental. Analytical Chemistry*. 93, 245-264.
- Andreozzi, R., Raffaele, M., Nicklas, P., 2003. Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. 50, 1319-1330.
- Batt, A.L., Kostich M.S., Lazorchak J.M., 2008. Analysis of ecologically relevant pharmaceuticals in wastewater and surface water using selective solid-phase extraction and UPLC-MS/MS. *Analytical Chemistry*. 80, 5021-5030.
- Berghmans, S., Butler, P., Goldsmith, P., Waldron, G., Gardner, I., Golder, Z., Richards, F.M., Kimber, G., Roach, A., Alderton, W., Fleming, A., 2008. Zebrafish based assays for the assessment of cardiac, visual and gut function – potential safety screens for early drug discovery. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 58, 59-68.
- Bruchet, A., Robert, S., Esperanza, M., Janex-Habibi, M.L., Miége, C., Coquery, M., Budzinski, H., Lemenach, K., 2011. Natural attenuation of priority and emerging contaminants during river bank filtration and artificial recharge. *European Journal of Water Quality*. 42 (2), 123-133.
- Bueno, M.J.M., Gomez, M.J., Herrera, S., Hernando, M.D., Aguera, A., Fernandez-Alba, A.R., 2012. Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: Two years pilot survey monitoring. *Environmental Pollution*. 164, 267-273.
- Cleuvers, M., 2005. Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere*. 59, 199-205.
- Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D., 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*. 76 (2), 122-159.
- Giltrow, E., Eccles, P.D., Winter, M.J., McCormack, P.J., Rand-Weaver, M., Hutchinson, T., Sumpter, J.P., 2009. Chronic effects assessment and plasma concentrations of the β -blocker propranolol in fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*. 95, 195-202.

- Golovko, O., Kumar, V., Fedorova, G., Randak, T., Grabic, R., 2014. Removal and seasonal variability of selected analgesics/anti-inflammatory, anti-hypertensive/cardiovascular pharmaceuticals and UV filters in wastewater treatment plant. *Environmental Science and Pollution Research*. 21, 7578-7585
- Haider, S., Baqri, S.S.R., 2000. , β -Adrenoceptor antagonists reinitiate meiotic maturation in *Clarias batrachus* oocytes. *Comparative Biochemistry and Physiology – Part A*. 126, 517-525.
- Hampel, M., Aparicio, E., Bron, J.E., Santos, J.L., Taggart, J.B., Leaver, M.J., 2010. Potential physiological effect of pharmaceutical compounds in Atlantic salmon (*Salmo salar*) implied by transcriptomic analysis. *Environmental Science and Pollution Results*. 17, 917-933.
- Hayes, A.W., 2007. Principles and methods of toxicology. CRC Press, Boca Raton, USA, 2296 pp.
- Huggett, D.B., Brooks, B.W., Peterson, B., Foran, C.M., Schlenk, D., 2002. Toxicity of Select Beta Adrenergic Receptor-Blocking Pharmaceuticals (B-Blockers) on Aquatic Organism. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 43, 229-235.
- Hummel, D., Löffler, D., Fink, G., Trenes, T.A., 2006. Simultaneous determination of psychoactive drugs and their metabolites in aqueous matrices by liquid chromatography mass spectrometry. *Environmental Science & Technology*. 40, 7321-7328.
- Huschek, G., Hansen, P.D., Maurer, H.H., Kregel, D., Kayser, A., 2004. Environmental risk assessment of medicinal product for human use according to European Commission recommendations. *Environmental Toxicology*. 19 (3), 226-240.
- Hynie, S., 1999. Farmakologie v kostce. Triton, Praha, 461 s.
- Iversen, L., 2006. Léky a drogy: průvodce pro každého. Dokořán, Praha, 143 s.
- Jjemba, P.K., 2008. Pharma-ecology, The Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 314 p.
- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research*. 36, 5013-5022.
- Joss, A., Zabczynski, S., Göbel, A., Hoffmann, B., Löffler, D., Mc Ardell, C.S., Trenes, T.A., Thomsen, A., Siegrist, H., 2006. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: proposing and classification scheme. *Water research*. 40 (8), 1686-1696.

- Kahn, S.J., Ongerth, J.E., 2004. Modelling of pharmaceuticals residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations. *Chemosphere*. 54, 355-367.
- Kanda, R., Griffin, P., James, H.A., Fothergill, J., 2003. Pharmaceutical and personal care products in sewage treatment works. *Journal of Environmental Monitoring*. 5 (5), 823-830.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale R.M., Guwy A.J., 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care product, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*. 43, 363-380.
- Katzung, B.G., 1994. *Základní & klinická farmakologie*. H & H, Jinočany, 1072 s.
- Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P.K., He, J., 2005. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*. 365, 217-223.
- Khan S.J., Ongerth, J.E., 2004. Modelling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations. *Chemosphere*. 54, 355-367.
- Khetan, S.K., Collins, T.J., 2007. Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Challenge to Green Chemistry. *Chemical Reviews*. 107, 2319-2364.
- Kim, J.W., Ishibashi, H., Yamauchi, R., Ichikawa, N., Takao, Y., Hirano M., Koqa, M., Arizono, K., 2009. Acute toxicity of pharmaceutical and personal care product on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*). *The Journal of Toxicology Sciences*. 34, 227-232.
- Kočí, V., Grabic, R., 2008. Vzorkování stopových koncentrací rizikových látek ve vodárenské praxi, sborník konference Pitná voda 2008. W&ET Team, Č. Budějovice, 89-94 s.
- Kolpin, D.W., Skopec, M., Meyer, M.T., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., 2004. Urban contribution of pharmaceuticals and other organics wastewater contaminants to streams during different flow conditions. *Science of The Total Environment*. 328, 119-130.
- Kotyza, J., Soudek, P., Kafka, Z., Vaněk, T., 2009. Léčiva- „Nový“ environmentální polutant. *Chemické listy*. 103, 540-547.
- Kroupova, H., Prokes, M., Macova, S., Penaz, M., Barus, V., Novotny, L., Machova, J., 2010. Effect of nitrite on early-life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*. 29, 535-540.

- Li, Z.H., Li, P., Randak, T., 2010. Ecotoxicological effects of short-term exposure to a human pharmaceutical verapamil in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*. 152, 385-381.
- Lorenzi, V., Mehinto, A.C., Denslow, N.D., Schlenk, D., 2012. Effects of exposure to the β -blocker propranolol on the reproductive behavior and gene expression of the fathead minnow, *Pimephales promelas*. *Aquatic Toxicology*. 116-117, 8-15.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M., 2004. *Farmakoogie a toxikologie*. Grada, Praha, 725 s.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Ziegler, A., 1994. *Atlas farmakologie*. Grada, Praha, 375 s.
- Machova, J., Prokes, M., Kroupova, H., Svobodova, Z., Macova, S., Dolezalova, P., 2009. Early ontogeny, growth and mortality of common carp (*Cyprinus carpio*) at low concentrations of dimethyl sulfoxide. *Acta Veterinaria Brno*. 78, 505-5012.
- Martínková, J., 2007. *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. Grada, Praha, 397 s.
- Massarsky, A., Trudeau, V.L., Moon, T.W., 2011. β -blockers as endocrine disruptors: The potential effect of human β -blockers on aquatic organisms. *Journal of Experimental Zoology Part A*. 315, 251-265.
- Metcalf, C., Miao, X.S., Koenig, B., Struger, J., 2003. Distribution of acidic and neutral drugs in surface water near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 22, 2881-2889.
- Montforts, M., van den Brandhof, E.J., 2010. Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 73, 1862-1866.
- Narvaez, J.F., Jimenez, C., 2012. Pharmaceutical products in the environment: sources, effects and risks. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. 19 (1), 93-108.
- Nickerson, J.G., Guban, S.G., Drouin, G., Moon, T.W., 2001. A putative β_2 -adrenoceptor from the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), Molecular characterization and pharmacology. *European Journal of Biochemistry*. 268, 6465-6472.
- Overturf, M.D., Overturf, C.L., Baxter, D., Hala, D.N., Constantine, L., Venables, B., Huggett, D.B., 2012. Early Life-Stage Toxicity of Eight Pharmaceuticals to the Fathead Minnow (*Pimephaes promelas*). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 62, 455-464.

- Owen, S.F., Giltrow, E., Huggett, D.B., Hutchinson, T.H., Saye J., Winter, M.J., Sumpter, J.P., 2007. Comparative physiology, pharmacology and toxicology of β -blockers: Mammals versus fish. *Aquatic Toxicology*. 82, 145-162.
- Pacák, J., 2010. Jak porozumět organické chemii. Karolinum, Praha, 301 s.
- Penaz, M., Prokes, M., Kouril, J., Hamackova, J., 1983. Early development of the carp (*Cyprinus carpio*). *Acta Science Natural Brno*. 17, 1-39.
- Randak, T., Grabic, R., Zlabek, V., Tomsejova, S., Kolarova, J., Velisek, J., Kroupova, H., Sudova, E., Turek, J., 2009. Assessment of environmental impacts of sewage treatment plants situated on small streams using passive sampling and fish analyses. In: Ocelka, T., Vrana, B., Booij, K., Koci, V., Strakos, K., (Edit.): 3rd International Passive Sampling Workshop and Symposium, Prague, Czech Republic, 29 p.
- Robinson, P.F., Liu, Q.T., Riddle, A.M., Murray-Smith, R., 2007. Modeling the impact of direct phototransformation on predicted environmental concentrations (PECs) of propranolol hydrochloride in UK and US rivers. *Chemosphere*. 66, 757-766.
- Steinbach, Ch., Burkina, V., Fedorova, G., Grabicova, K., Stara, A., Velisek, J., Zlabek, V., Schmidt-Posthaus, H., Grabic, R., Kocour Kroupova, H., 2014. The sub-lethal effect and tissue concentration of the human pharmaceutical atenolol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Science of the Total Environment*. 497-498, 209-218.
- Steinbach, Ch., Fedorova, G., Prokes, M., Grabicova, K., Machova, J., Grabic, R., Valentova, O., Kocour Kroupova, H., 2013. Toxic effect, bioconcentration and depuration of verapamil in the early life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Science of the Total Environment*. 461-462, 198-206.
- Steinbach, Ch., Burkina, V., Grabic, R., Fedorova, G., Schmidt-Posthaus, H., Zlabek, V., Stara, A., Golovko, A., Grabicova, K., Kolarova, J., Velisek, J., Randak, T., Kocour Kroupova, H., 2015. Bioconcentration, metabolism, and sub-lethal effects of the human therapeutic drug diltiazem on rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. Submitted to: *Aquatic Toxicology* 04.2015.
- SÚKL (2015). Státní ústav pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz
- Svobodová, Z., Kolářová, J., Navrátil, S., Veselý, T., Chloupek, P., Tesarčík, J., Čítek, J., 2010. Nemoci sladkovodních a akvarijských ryb. *Informatorium*, Praha, 264 s.

- Trenes, T., Bonerz, M., Schmidt, T., 2001. Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 938, 175-185.
- Trenes, T.A., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*. 32, 3245-3260.
- Triebkorn, R., Casper, H., Scheinl, V., Shwaiger, J., 2007. Ultrastructural effect of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibrac acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 387, 1405-1416.
- Vanderford, B.J., Snyder, S.A., 2006. Analysis of pharmaceuticals in water by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Environmental Science & Technology*. 40, 7312-7320.
- Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L., 2007. Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. *Water Research*. 41, 1001-1012.
- Vítovec, J., Špinar, J., 2000. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. Grada, Praha, 248 s.
- Weatherley, A.H., Gill, H.S., 1987. *The Biology of Fish Growth*. Academic Press, London, 443 p.
- Wenke, M., 1990. *Farmakologie: učebnice pro lékařské fakulty*. Avicentrum, Praha, 597 s.
- Wenke, M., Hynie, S., Mráz, M., 1983. *Farmakologie pro lékaře, I. díl*. Avicentrum, Praha, 705 s.
- Wick, A., Fink, G., Joss, A., Siegrist, H., Trenes, T.A., 2009. Fate of betablockers and psychoactive drugs in conventional wastewater treatment. *Water Research*. 43, 1060-1074.
- Williams, P.L., James, R.C., Roberts, S.M., 2003. *Principles of toxicology: Environmental and industrial applications*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, USA, 603 pp.
- Winter, M.J., Lillicarp, A.D., Caunter, J.E., Schaffner, Ch., Alder, A.C., Ramil, M., Ternes, T.A., Giltrow, E., Sumpter, J.P., Hutchinson, T.H., 2008. Defining the chronic impacts of atenolol on embryo-larval development and reproduction in the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*. 86, 361-369.

Software:

US EPA. 2012. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11.
(<http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>).

11 Přílohy

Příloha č. 1: Metodika výpočtu distribuce beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v České republice za rok 2011

Příloha č. 2: Distribuce beta-blokátorů ze skupiny C07 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Příloha č. 3: Distribuce beta-blokátorů ze skupiny S01 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Příloha č. 4: Souhrnný objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupin C07 a S01 v roce 2011

Příloha č. 5: Distribuce blokátorů kalciových kanálů ze skupiny C08 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Příloha č. 6: Distribuce blokátorů kalciových kanálů ze skupiny C09 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Příloha č. 7: Souhrnný objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupin C08 a C09 v roce 2011

Příloha č. 8: Program EPI Suite

Příloha č. 1: Metodika výpočtu distribuce beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů v České republice za rok 2011

Pro výpočet celkového množství distribuovaných beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů byly nejprve na internetových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL; www.sukl.cz) vyhledány anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny (ATC), do kterých jsou zařazena léčiva obsahující účinné látky z této kategorie (Obr. P1-1).

SÚKL
Státní ústav pro kontrolu léčiv

+420 272 185 111
[telefonní seznam](#)

Léčiva Zdravotnické prostředky Lékárný Zdravotnická zařízení Farmaceutický průmysl Distribuce SÚKL

Úvod / Databáze léků / ATC skupiny

ATC skupiny

Anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny jsou definovány Světovou zdravotnickou organizací, viz www.whocc.no.

- A:** Trávicí trakt a metabolismus
- B:** Krev a krevtovorné orgány
- C:** Kardiovaskulární systém
- D:** Dermatologika
- G:** Urogenitální trakt a pohlavní hormony
- H:** Systémová hormonální léčiva kromě pohlavních hormonů a inzulínů
- J:** Antiinfektiva pro systémovou aplikaci
- L:** Cytostatika a imunomodulační léčiva
- M:** Muskuloskeletární systém
- N:** Nervový systém
- P:** Antiparazitika, insekticidy a repelenty
- Q:** Veterinární přípravky
- R:** Respirační systém
- S:** Smyslové orgány
- V:** Různé přípravky

Kalendář akcí

listopad 2014						
Po	Út	St	Čt	Pá	So	Ne
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Obr. P1-1: ATC skupiny na webových stránkách SÚKL

Léky obsahující beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů patří do skupiny léčiv určených pro kardiovaskulární systém (C) a smyslové orgány (S).

Ze skupiny C byly pro účely této práce analyzovány tři podskupiny farmak, a to skupina C07 - Beta-blokátory, C08 - Blokátory kalciových kanálů C09 - Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém (Obr. P1-2). Ze skupiny S byla analyzována podskupina S01 - Oftalmologika (Obr. P1-3).

- ▣ **C: Kardiovaskulární systém**
 - ⊕ C01: Kardiaka
 - ⊕ C02: Antihypertenziva
 - ⊕ C03: Diuretika
 - ⊕ C04: Periferní vazodilatancia
 - ⊕ C05: Vazoprotektiva, venofarmaka
 - ⊕ C07: Beta-blokátory
 - ⊕ C08: Blokátory kalciových kanálů
 - ⊕ C09: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém
 - ⊕ C10: Látky upravující hladinu lipidů

Obr. P1-2: Podskupiny léčiv ze skupiny C, které byly analyzovány

- ▣ **S: Smyslové orgány**
 - ⊕ S01: Oftalmologika
 - ⊕ S02: Otologika
 - ⊕ S03: Oftalmologika a otologika

Obr. P1-3: Podskupina léčiv ze skupiny S, která byla analyzována

Jednotlivé skupiny se dělily dále na podskupiny. Bylo nutné dopracovat se až k jednotlivým účinným látkám (Obr. P1-4). Tímto způsobem pak mohl být sestaven seznam všech účinných látek ze skupin beta-blokátorů i blokátorů kalciových kanálů.

- [-] C07A: Beta-blokátory
 - [-] C07AA: Beta-blokátory neselektivní
 - C07AA01: Alprenolol
 - C07AA02: Oxprenolol
 - C07AA03: Pindolol
 - C07AA05: Propranolol
 - C07AA06: Timolol
 - C07AA07: Sotalol
 - C07AA12: Nadolol
 - C07AA14: Mepindolol
 - C07AA15: Karteolol
 - C07AA16: Tertatolol
 - C07AA17: Bopindolol
 - C07AA19: Bupranolol
 - C07AA23: Penbutolol
 - C07AA27: Chloranolol
 - C07AA57: Sotalol, kombinace
 - [+] C07AB: Beta-blokátory selektivní
 - [+] C07AG: Alfa- a beta-blokátory
 - [+] C07B: Beta-blokátory a thiazidy
 - [+] C07C: Beta-blokátory a jiná diuretika
 - [+] C07D: Beta-blokátory a thiazidy a jiná diuretika
 - [+] C07E: Beta-blokátory a vazodilatancia
 - [+] C07F: Beta-blokátory a jiná antihypertenziva

Ú
Č
I
N
N
É

L
Á
T
K
Y

Obr. P1-4: Účinné látky z podskupiny neselektivních beta-blokátorů

Po vyhledání účinných látek následovalo stažení dvanácti Excel souborů (Obr. P1-5) Z webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz), které obsahovaly informace o dodávkách léčivých přípravků pro jednotlivé měsíce roku 2011.

1	ATC	Kód SÚKL	Název přípravku	Doplněk názvu	Držitel registračního rozhodnutí	Země	Typ pohybu	Počet balení/M	Cena za balení bez obch. přírůžky a DPH	Celkem finance za všechna balení bez obch. přírůžky a DPH	Počet denních definovaných dávek/ balení	Počet denních definovaných dávek/balení celkem
5055	C07AB07	0040535	BISOGAMMA 5	POR TBL FLM 30X5MG	WGP	D	V	-20	32,26	-645,20	15,0000	-300
5056	C07AB07	0032974	BISOPROLOL-RATIOPHARM 10 MG	POR TBL NOB 100X10MG	RAT	D	D	35			100,0000	3500
5057	C07AB07	0032974	BISOPROLOL-RATIOPHARM 10 MG	POR TBL NOB 100X10MG	RAT	D	D	510	135,64	69176,40	100,0000	51000
5058	C07AB07	0032974	BISOPROLOL-RATIOPHARM 10 MG	POR TBL NOB 100X10MG	RAT	D	V	-20	135,64	-2712,80	100,0000	-2000
5059	C07AB07	0032970	BISOPROLOL-RATIOPHARM 10 MG	POR TBL NOB 30X10MG	RAT	D	D	3598			30,0000	107940
5060	C07AB07	0032970	BISOPROLOL-RATIOPHARM 10 MG	POR TBL NOB 30X10MG	RAT	D	D	8395	40,79	342432,05	30,0000	251850
5061	C07AB07	0032970	BISOPROLOL-RATIOPHARM 10 MG	POR TBL NOB 30X10MG	RAT	D	V	-87	40,79	-3548,73	30,0000	-2610
5062	C07AB07	0032967	BISOPROLOL-RATIOPHARM 5 MG	POR TBL NOB 100X5MG	RAT	D	D	222			50,0000	11100
5063	C07AB07	0032967	BISOPROLOL-RATIOPHARM 5 MG	POR TBL NOB 100X5MG	RAT	D	D	1	100,53	100,53	50,0000	50
5064	C07AB07	0032967	BISOPROLOL-RATIOPHARM 5 MG	POR TBL NOB 100X5MG	RAT	D	D	4275	100,53	429765,75	50,0000	213750
5065	C07AB07	0032967	BISOPROLOL-RATIOPHARM 5 MG	POR TBL NOB 100X5MG	RAT	D	V	-37	100,53	-3719,61	50,0000	-1850
5066	C07AB07	0032963	BISOPROLOL-RATIOPHARM 5 MG	POR TBL NOB 30X5MG	RAT	D	D	6924			15,0000	103860
5067	C07AB07	0032963	BISOPROLOL-RATIOPHARM 5 MG	POR TBL NOB 30X5MG	RAT	D	D	14577	31,13	453782,01	15,0000	218655
5068	C07AB07	0032963	BISOPROLOL-RATIOPHARM 5 MG	POR TBL NOB 30X5MG	RAT	D	V	-86	31,13	-2677,18	15,0000	-1290
5069	C07AB07	0003824	CONCOR COR 10 MG	POR TBL FLM 28X10MG	MEC	D	D	3708			28,0000	103824
5070	C07AB07	0003824	CONCOR COR 10 MG	POR TBL FLM 28X10MG	MEC	D	V	-40			28,0000	-1120
5071	C07AB07	0003824	CONCOR COR 10 MG	POR TBL FLM 28X10MG	MEC	D	D	4579	130,19	596140,01	28,0000	128212

Obr. P1-5: Excel soubor stažený ze stránek www.sukl.cz

Každý z těchto souborů obsahoval třináct sloupců zahrnujících typ odběratele, ATC, kód SUKL, název přípravku, doplněk názvu, držitel registračního rozhodnutí, země, typ pohybu, počet balení, cenu za balení bez obchodní přírážky a DPH, celkem finance za všechna balení bez obchodní přírážky a DPH, počet denních definovaných dávek, celkový počet definovaných denních dávek.

Pro účely analýzy dat o distribuci beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů byly použity některé sloupce z původních souborů a další byly vytvořeny. Ze staženého souboru zůstaly modře označené buňky (Obr. P1-6). Ve sloupci A-E byly tedy obsaženy údaje o typu odběratele, ATC, kód SUKL a název přípravku. Sloupce G a H zahrnovaly informace o zemi a počtu balení.

Typ odběratele	ATC	Kód SUKL	Název přípravku	Doplněk názvu	Množství	Země	Počet balení	Účinná látka	Síla (mg)/tableta	Počet tablet	Síla (mg)	Celková síla (mg)	Celková síla (kg)	
30	DISTRIBUC	C07AA	0002483	TRIMEPRANOL 10 MG	POR TBL NOB 50X10MG	50	CZ	10037	Metipranolol	10,000	501850,0000	5018500	9752500	9,7525
31	LEKARNA	C07AA	0002483	TRIMEPRANOL 10 MG	POR TBL NOB 50X10MG	50	CZ	9473	Metipranolol	10,000	473650,0000	4736500		
32	LEKARNA	C07AA	0002483	TRIMEPRANOL 10 MG	POR TBL NOB 50X10MG	50	CZ	-13	Metipranolol	10,000	-650,0000	-6500		
33	VETERINAR	C07AA	0002483	TRIMEPRANOL 10 MG	POR TBL NOB 50X10MG	50	CZ	8	Metipranolol	10,000	400,0000	4000		
34	DISTRIBUC	C07AA07	0049021	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 100X160MG	100	D	272	Sotalol	160,000	27200,0000	4352000	81678400	81,6784
35	LEKARNA	C07AA07	0049021	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 100X160MG	100	D	846	Sotalol	160,000	84600,0000	13536000		
36	LEKARNA	C07AA07	0049021	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 100X160MG	100	D	-1	Sotalol	160,000	-100,0000	-16000		
37	DISTRIBUC	C07AA07	0049019	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 20X160MG	20	D	62	Sotalol	160,000	1240,0000	198400		
38	LEKARNA	C07AA07	0049019	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 20X160MG	20	D	80	Sotalol	160,000	1600,0000	256000		
39	LEKARNA	C07AA07	0049019	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 20X160MG	20	D	-4	Sotalol	160,000	-80,0000	-12800		
40	DISTRIBUC	C07AA07	0049020	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 50X160MG	50	D	414	Sotalol	160,000	20700,0000	3312000		
41	LEKARNA	C07AA07	0049020	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 50X160MG	50	D	488	Sotalol	160,000	24400,0000	3904000		
42	LEKARNA	C07AA07	0049020	SOTAHEXAL 160	POR TBL NOB 50X160MG	50	D	-3	Sotalol	160,000	-150,0000	-24000		
43	DISTRIBUC	C07AA07	0049014	SOTAHEXAL 80	POR TBL NOB 100X80MG	100	D	2854	Sotalol	80,000	285400,0000	22832000		
44	LEKARNA	C07AA07	0049014	SOTAHEXAL 80	POR TBL NOB 100X80MG	100	D	2854	Sotalol	80,000	285400,0000	22832000		
45	LEKARNA	C07AA07	0049014	SOTAHEXAL 80	POR TBL NOB 100X80MG	100	D	-26	Sotalol	80,000	-2600,0000	-208000		
46	VETERINAR	C07AA07	0049014	SOTAHEXAL 80	POR TBL NOB 100X80MG	100	D	1	Sotalol	80,000	100,0000	8000		
47	DISTRIBUC	C07AA07	0049012	SOTAHEXAL 80	POR TBL NOB 20X80MG	20	D	418	Sotalol	80,000	8360,0000	668800		

Obr. P1-6: Zpracovaný soubor v programu Excel

Podle již zmíněných seznamů byly vyfiltrovány ATC skupiny. Sloupec B obsahoval skupiny C07, C08, C09 a S01. Následně byly podle tohoto filtru dohledány a doplněny účinné látky (sloupec I) pro jednotlivé léky. Z doplňku názvu bylo zjištěno

množství (počet tablet či dávek) daného léčiva (sloupec F). Název přípravku podával informace o síle v miligramech na tabletu/dávku (sloupec J).

U léčiv smyslových orgánů, v tomto případě Oftalmologik bylo potřeba dohledat v příbalových letácích, které jsou dostupné na www.sukl.cz, přepočty mililitrů léčiva na miligramy účinné látky (Tab. P1-1). Název přípravku obsahoval jen informaci o koncentraci a doplněk názvu o dávce v mililitrech.

Hodnoty ve sloupcích K-N byly vypočteny následujícím způsobem:

Sloupec K (počet tablet) byl vytvořen vynásobením sloupce F (množství) a sloupce H (počet balení).

Sloupec L (síla (mg)) byl vytvořen vynásobením sloupce K (počet tablet) a sloupce J (síla (mg) / tableta).

Sloupec M (celková síla (mg)) byl vytvořen pomocí součtu síly v mg pro jednotlivé účinné látky.

Sloupec N (celková síla (kg)) byl vytvořen dělením hodnot ve sloupci M milionem.

Celkově byly vytvořeny dva Excel soubory, jeden pro léčiva na kardiovaskulární systém a druhý pro léčiva na smyslové orgány. Poté následovala tvorba tabulek a grafů, které byly vytvořeny zvlášť pro beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů a také pro jejich jednotlivé skupiny (C07, C08, C09 a S01).

Tab. P1-1: Přepočty mililitrů léčiva na miligramy účinné látky pro oftalmologika

Účinná látka	Název léčiva	Přepočet ml na mg
Timolol	ARUTIMOL 0,50%	1ml=5mg
Timolol	OFTAN TIMOLOL 0,50%	1ml=5mg
Timolol	TIMO-COMOD 0,25%	1ml=2,5mg
Timolol	TIMO-COMOD 0,5%	1ml=5mg
Timolol	TIMOHEXAL 0,5%	1ml=5mg
Timolol	TIMOLOL-POS 0,25%	1ml=2,5mg
Timolol	TIMOLOL-POS 0,5%	1ml=5mg
Timolol	TIMOPTOL 0,25% MSD	1ml=2,5mg
Timolol	TIMOPTOL 0,5% MSD	1ml=5mg
Timolol	UNI TIMOLOL 0,5% UNIMED PHARMA	1ml=5mg
Betaxolol	BETALMIC 0,5%	1ml=5mg
Betaxolol	BETOPTIC	1ml=5mg
Betaxolol	BETOPTIC S	1ml=5mg
Levobunolol	VISTAGAN LIQUIFILM 0,5%	1ml=5mg
Kartelol	ARTEOPTIC 2%	1ml=20mg
Kartelol	CARTEOL LP 2%	1ml=20mg
Timolol	COMBIGAN	1ml=5mg
Timolol	COSOPT	1ml=5mg
Timolol	DUOTRAV 40 MCG/ML + 5MG/ML	1ml=5mg
Timolol	GANFORT 300 MCG/ML + 5MG/ML	1ml=5mg
Timolol	XALACOM	1ml=5mg

Příloha č. 2: Distribuce (v kg) beta-blokátorů ze skupiny C07 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Účinná látka	LEDEN	ÚNOR	BŘEZEN	DUBEN	KVĚTEN	ČERVEN	ČERVENEC	SRPEN	ZÁŘÍ	ŘÍJEN	LISTOPAD	PROSINEC	Celkem za rok
Acebutolol	938	1028	1075	1087	1050	1267	826	773	1011	1005	1020	1056	12137
Atenolol	387	269	365	331	206	507	307	293	309	359	359	361	4052
Betaxolol	207	203	244	241	204	298	188	173	234	224	218	226	2659
Bisoprolol	49	75	75	52	135	67	59	58	82	60	77	68	857
Bopindolol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Celiprolol	200	184	208	200	196	209	182	160	193	197	204	172	2305
Esmolol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Karvedilol	51	57	90	40	47	64	54	50	79	53	57	74	715
Labetalol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metipranolol	6	12	17	7	7	10	9	8	6	11	27	10	129
Metoprolol	2316	2339	2505	2355	2460	2716	1886	2250	1577	3742	2746	2709	29600
Nebivolol	2	2	8	2	2	2	2	1	2	2	1	2	26
Sotalol	95	94	87	102	109	100	84	90	106	101	51	82	1101
CELKEM	4252	4262	4674	4416	4416	5240	3596	3855	3599	5753	4761	4759	53582

Příloha č. 3: Distribuce beta-blokátorů ze skupiny S01 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Účinná látka	LEDEN	ÚNOR	BŘEZEN	DUBEN	KVĚTEN	ČERVEN	ČERVENEC	SRPEN	ZÁŘÍ	ŘÍJEN	LISTOPAD	PROSINEC	Celkem za rok
Timolol	2,9	2,7	2,7	3,0	3,1	3,1	2,5	2,4	3,1	3,0	2,9	2,7	34,1
Betaxolol	0,6	0,5	0,6	0,5	0,6	0,6	0,4	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	6,4
Levobunolol	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	2,3
Karteolol	1,4	1,2	1,1	0,7	1,5	3,1	1,3	1,2	1,7	1,7	1,6	1,5	18,2
CELKEM	5,1	4,6	4,6	4,4	5,4	7,0	4,5	4,2	5,6	5,4	5,2	4,8	60,9

Příloha č. 4: Souhrnný objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupin C07 a S01 v roce 2011

pořadí	účinná látka	objem distribuce [kg]	poměrné zastoupení [%]
1.	Metoprolol	29 600	55,180
2.	Acebutolol	12 137	22,626
3.	Atenolol	4 052	7,554
4.	Betaxolol	2 665	4,968
5.	Celiprolol	2 305	4,297
6.	Sotalol	1 101	2,052
7.	Bisoprolol	857	1,598
8.	Karvedilol	715	1,333
9.	Metipranolol	129	0,240
10.	Timolol	34	0,063
11.	Nebivolol	26	0,048
12.	Karteolol	18	0,034
13.	Levobunolol	2	0,004
14.	Esmolol	1	0,001

Příloha č. 5: Distribuce (v kg) blokátorů kalciových kanálů ze skupiny C08 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Účinná látka	LEDEN	ÚNOR	BŘEZEN	DUBEN	KVĚTEN	ČERVEN	ČERVENEC	SRPEN	ZÁŘÍ	ŘÍJEN	LISTOPAD	PROSINEC	Celkem za rok
Amlodipin	202	182	204	164	206	201	128	123	189	148	138	160	2044
Barnidipin	6	6	7	7	6	7	7	6	3	0	0	0	56
Diltiazem	281	218	220	225	111	179	110	85	164	187	121	389	2291
Felodipin	23	39	41	19	58	52	16	28	35	25	48	45	428
Isradipin	9	10	10	10	12	12	11	9	11	11	8	8	122
Lacidipin	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	20
Lerkanidipin	0	0	0	0	13	3	2	2	9	8	13	12	62
Nifedipin	4	4	4	4	4	5	3	4	4	4	4	4	47
Nimodipin	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	7
Nitrendipin	112	117	116	116	107	143	94	96	132	117	111	126	1387
Verapamil	704	603	610	905	1650	1211	682	1351	1225	822	1209	1085	12057
CELKEM	1343	1181	1214	1454	2170	1816	1055	1707	1774	1325	1653	1830	18521

Příloha č. 6: Distribuce (v kg) blokátorů kalciových kanálů ze skupiny C09 pro jednotlivé měsíce roku 2011

Účinná látka	LEDEN	ÚNOR	BŘEZEN	DUBEN	KVĚTEN	ČERVEN	ČERVENEC	SRPEN	ZÁŘÍ	ŘÍJEN	LISTOPAD	PROSINEC	Cekem za rok
Amlodipin	18	23	21	25	26	26	31	22	27	37	36	35	329
Felodipin	12	10	12	11	11	12	10	10	10	11	10	10	129
Lerkanidipin	0	0	46	0	0	0	1	1	-1	1	0	0	49
Verapamil	255	227	253	454	543	538	466	382	596	488	528	714	5445
CELKEM	286	260	331	490	580	577	508	414	633	537	574	760	5951

Příloha č. 7: Souhrnný objem distribuce jednotlivých beta-blokátorů ze skupin C08 a C09 v roce 2011

pořadí	účinná látka	objem distribuce [kg]	poměrné zastoupení [%]
1.	Verapamil	17 502	72,206
2.	Amlodipin	2 373	9,790
3.	Diltiazem	2 291	9,452
4.	Nitrendipin	1 387	5,722
5.	Felodipin	557	2,298
6.	Isradipin	122	0,503
7.	Lerkanidipin	111	0,458
8.	Barnidipin	56	0,231
9.	Nifedipin	47	0,194
10.	Lacidipin	20	0,083
11.	Nimodipin	6	0,025

Příloha č. 8: Program EPI Suite

EPI Suite

File Edit Functions Batch Mode Show Structure Output Fugacity **STP** Help

EPI Suite - Welcome Screen

PhysProp Previous Get User Save User Search CAS Calculate Clear Input Fields

Draw

Input CAS #: 088150-42-9

Input Smiles: C1c1cccc1C2C(C(=O)OC)=C(C)NC(COCCN)=C2C(=O)OCC

Input Chem Name: Amlodipine

Henry LC: atm-m³/mole Water Solubility: mg/L

Melting Point: Celsius Vapor Pressure: mm Hg

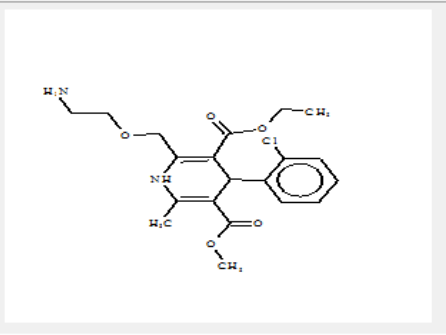
Boiling Point: Celsius Log Kow:

	River	Lake	
Water Depth:	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>	meters
Wind Velocity:	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="0.5"/>	meters/sec
Current Velocity:	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0.05"/>	meters/sec

Molecular Weight:

Mol. For:

Output
 Full
 Summary



The chemical structure of Amlodipine is shown, featuring a benzodiazepine core with a 2-aminoethoxy group, a methyl group, and a 2-(2-ethoxyphenyl)acetyl group.

12 Abstrakt

Cílem práce bylo poskytnout přehled o distribuci beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů, jejich výskytu ve vodním prostředí a vlivu na ryby.

Analýzou dat získaných z webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv, provedenou v programu Excel bylo zjištěno, že v roce 2011 bylo v České republice distribuováno 53 643 kg beta-blokátorů a 24 472 kg blokátorů kalciových kanálů. Z beta-blokátorů dosahovaly největšího objemu distribuce účinné látky metoprolol, acebutolol a atenolol, z blokátorů kalciových kanálů to byl verapamil, amlodipin a diltiazem. Tato léčiva patří i ve světě k nejvíce prodávaným a lze je najít v povrchových vodách v České republice i po celém světě v koncentracích dosahujících desítek až stovek ng.l^{-1} . Důvodem je nízká úroveň odstraňování beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů na čistírnách odpadních vod, která se pohybuje od 11 do 76 %. Testy toxicity s metoprololem, propranololem, atenolem, verapamilem a diltiazemem provedené na rybách prokázaly vliv těchto látek např. na snížení plodnosti, líhnivosti nebo srdečního tepu. Pozorovány byly také různé histopatologické změny na játrech a srdci, nebo malformace u raných vývojových stádií ryb. Nejnižší koncentrace testovaných látek, při kterých byly tyto účinky pozorovány, se pohybovaly převážně řádově v $\mu\text{g.l}^{-1}$ nebo mg.l^{-1} , tzn. v koncentracích, které se běžně v povrchových vodách nevyskytují. Některé efekty byly ale pozorovány i při environmentálních koncentracích. Z důvodu dlouhodobého působení na organismus mohou beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů představovat hrozbu pro vodní ekosystémy. Řešením může být zlepšení mechanismu odstraňování farmak na čistírnách odpadních vod.

Klíčová slova: ČOV, distribuce, farmaka, kardiovaskulární léčiva, LOEC

13 Abstract

The aim of this bachelor thesis was to make an overview of distribution of beta-blockers and calcium channel blockers, their occurrence in aquatic environment and their impact on fish.

Analysis of data obtained from the website of the State Institute for Drug Control, which was carried out in Excel revealed, that 53 643 kilograms of beta-blockers and 24 472 kilograms of calcium channel blockers was distributed in the Czech Republic in 2011. Metoprolol, acebutolol and atenolol reached the largest volume of distribution among active ingredients in the group of beta-blockers. Verapamil, amlodipin and diltiazem were TOP 3 calcium channel blockers. These drugs are generally the most sold in the world and they can be found in surface waters in the Czech Republic and worldwide at concentrations ranging from tens to hundreds ng.l^{-1} . The reason for this is the low removal rate of beta-blockers and calcium channel blockers in wastewater treatment plants, which ranges from 11 to 76%. Toxicity tests on fish with metoprolol, propranolol, atenolol, verapamil and diltiazem have shown the effect of these pharmaceuticals on e.g., reduction of fecundity, hatchability or heart rate. Various histopathological changes on the liver and heart or malformations of early developmental stages of fish have been also reported. The lowest concentrations of the tested substances at which these effects were observed, ranged mostly from values $\mu\text{g.l}^{-1}$ to mg.l^{-1} , i.e. these concentrations were higher than those commonly found in surface waters. However, some effects were observed also at environmentally relevant concentrations. Due to long-term exposure on the organisms beta-blockers and calcium channel blockers may represent a threat to aquatic ecosystems. A solution could be to improve the mechanism for removal of pharmaceuticals in the sewage treatment plants.

Keywords: Wastewater treatment plants, distribution, pharmaceuticals, cardiovascular drugs, LOEC