

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Fakulta rybářství a ochrany vod

Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický

Diplomová práce

**ÚČINNOST TECHNOLOGIE ČOV ČESKÉ
BUDĚJOVICE PRO ELIMINACI FARMAK**

Autor:

Bc. Jiří Bartoň

Vedoucí bakalářské práce:

Mgr. Roman Grabic, Ph.D.

Konzultant bakalářské práce:

MSc. Ganna Fedorova

Studijní program a obor:

N4103 Zootechnika, Rybářství

Forma studia:

Prezenční

Ročník:

2.

České Budějovice, 2013

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci jsem vypracoval 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 diplomové 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: 28.5.2013

Jiří Bartoň

Na tomto místě bych rád poděkoval těm, kteří přispěli ke vzniku této práce. Mé díky patří především vedoucímu bakalářské práce Mgr. Romanu Grabicovi, Ph.D. za metodické vedení, odbornou pomoc, poskytnuté rady a cenné připomínky. Stejně tak bych chtěl poděkovat MSc. Oksaně Golowko za velkou pomoc při přípravách vzorků a při jejich následné analýze. Dále bych chtěl poděkovat pracovníkům firmy Čevak (především panu Ing. Jiřímu Starovi), kteří se podíleli na odběrech vzorků odpadní vody. Zvláštní dík patří mé kamarádce Mgr. Marcele Pobořilové za jazykovou korekturu práce.

Závěrem bych chtěl poděkovat svým rodičům za vytvoření výborného rodinného zázemí po celou dobu mého studia.

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Jiří BARTOŇ**
Osobní číslo: **V11N000P**
Studijní program: **N4103 Zootechnika**
Studijní obor: **Rybářství**
Název tématu: **Účinnost technologie ČOV České Budějovice pro eliminaci farmak**
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 :

Cíl práce: Cílem práce je stanovit jak celkovou účinnost eliminace farmaceuticky účinných sloučenin z odpadní vody, tak i případné sezónní rozdíly v účinnosti čistící technologie ČOV České Budějovice.

Účinnost čištění bude stanovena porovnáváním koncentrací farmak (všechna farmaka kromě ATB např. léky na vysoký tlak, NSAID, antidepresanty a analgetika) ve vodě na konci technologické linky nebo v jejích jednotlivých bodech s koncentrací farmak v nátoky do ČOV. Vzorkování bude provedeno pomocí slévaných 24 hodinových vzorků. Analýzy farmak budou prováděny metodou LC/LC-MS/MS. V první fázi práce bude ověřena metoda analýzy a stanoveny matricové efekty v příchozí a odchozí odpadní vodě.

Validovanou analytickou metodou bude stanovena variabilita koncentrací farmak ve vstupní a výstupní vodě za různých režimů ČOV. Sledování koncentrací bude probíhat v dlouhodobějším časovém měřítku, aby bylo možné porovnat účinnost odbourávání za různých průtokových režimů i za různých teplot vody.

Získaná data budou statisticky zpracována a porovnána s daty o účinnosti eliminace farmak dostupnými v literatuře.

Rozsah grafických prací: 10 - 15 tabulek a grafů

Rozsah pracovní zprávy: 40 - 50 stran

Forma zpracování diplomové práce: tištěná

Seznam odborné literatury:

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. Crit. Rev. Toxicol. 40, 287-304.

Hill, M.K., 2004. Understanding Environmental Pollution. Cambridge University Press, 468 s., ISBN 0 521 527260

Kalač, P., Tříška, J., Kolář, L., Jírovcová, E., 2010. Chemie životního prostředí. JU v Českých Budějovicích, ZF, 171 s. ISBN 978-80-7394-232-8

McMaster, M.C., 2007. HPLC a practical user's guide - 2nd ed., John Wiley and Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 238 s. ISBN 978-0-471-75401-5

P.A. Segura, M. Francois, C. Gagnon, S. Sauve, Environ. Health Perspec., 117 (2009) 675-684. Review of the Occurrence of Anti-infectives in Contaminated Wastewaters and Natural and Drinking Waters

Vedoucí diplomové práce: Mgr. Roman Grabic, Ph.D.

Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický

Konzultant diplomové práce: MSc. Ganna Fedorova

Výzkumný ústav rybářský a hydrobiologický

Datum zadání diplomové práce: 2. prosince 2011

Termín odevzdání diplomové práce: 30. dubna 2013


prof. Ing. Otomar Linhart, DrSc.
děkan

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


doc. Ing. Pavel Kozák, Ph.D.
ředitel

V Českých Budějovicích dne 3. února 2012

1. Úvod	9
2. Literární rešerše	11
2.1. Karbamazepin	11
2.1.1. Význam	11
2.1.2. Výskyt v životním prostředí	12
2.1.3. Možnosti odstranění	13
2.1.4. Toxicita	14
2.2. Diklofenak	15
2.2.1. Význam	16
2.2.2. Výskyt v životním prostředí	16
2.2.3. Možnosti odstranění	18
2.2.4. Toxicita	18
2.3. Atenolol	19
2.3.1. Význam	19
2.3.2. Výskyt v životním prostředí	20
2.3.3. Možnosti odstranění	21
2.3.4. Toxicita	21
2.4. Metoprolol	22
2.4.1. Význam	22
2.4.2. Výskyt v životním prostředí	22
2.4.3. Možnosti odstranění	23
2.4.4. Toxicita	24
2.5. Sotalol	24
2.5.1. Význam	24
2.5.2. Výskyt v životním prostředí	25
2.5.3. Možnosti odstranění	26
2.5.4. Toxicita	26
2.6. Bisoprolol	27
2.6.1. Význam	27
2.6.2. Výskyt v životním prostředí	27
2.6.3. Možnosti odstranění	28
2.6.4. Toxicita	28
2.7. Valsartan	29
2.7.1. Význam	29

2.7.2. Výskyt v životním prostředí.....	30
2.7.3. Možnosti odstranění.....	30
2.8. Verapamil.....	31
2.8.1. Význam	31
2.8.2. Výskyt v životním prostředí.....	32
2.8.3. Možnosti odstranění.....	32
2.8.4. Toxicita	33
2.9. Tramadol	33
2.9.1. Význam	33
2.9.2. Výskyt v životním prostředí.....	34
2.9.3. Možnosti odstranění.....	35
2.9.4. Toxicita	35
3. Materiál a metodika.....	36
3.1. Popis ČOV České Budějovice	36
3.2. Použité chemikálie	37
3.3. Odběr vzorků.....	37
3.4. LC-MS/MS analýza	38
3.5. Analytický postup	38
3.6. Výpočet koncentrací	39
3.7. Výpočet účinnosti ČOV	41
4. Výsledky a diskuze	42
4.1. Karbamazepin	43
4.1.1. Koncentrace na přítoku ČOV.....	43
4.1.2. Koncentrace na odtoku ČOV	43
4.1.3. Účinnost odstranění.....	43
4.2. Diklofenak.....	45
4.2.1. Koncentrace na přítoku ČOV.....	45
4.2.2. Koncentrace na odtoku ČOV	45
4.2.3. Účinnost odstranění.....	45
4.3. Atenolol.....	47
4.3.1. Koncentrace na přítoku ČOV.....	47
4.3.2. Koncentrace na odtoku ČOV	47
4.3.3. Účinnost odstranění.....	47
4.4. Metoprolol.....	49

4.4.1. Koncentrace na přítoku ČOV	49
4.4.2. Koncentrace na odtoku ČOV	49
4.4.3. Účinnost odstranění.....	49
4.5. Sotalol	51
4.5.1. Koncentrace na přítoku ČOV	51
4.5.2. Koncentrace na odtoku ČOV	51
4.5.3. Účinnost odstranění.....	51
4.6. Bisoprolol.....	53
4.6.1. Koncentrace na přítoku ČOV.....	53
4.6.2. Koncentrace na odtoku ČOV	53
4.6.3. Účinnost odstranění.....	53
4.7. Valsartan	55
4.7.1. Koncentrace na přítoku ČOV.....	55
4.7.2. Koncentrace na odtoku ČOV	55
4.7.3. Účinnost odstranění.....	55
4.8. Verapamil.....	57
4.8.1. Koncentrace na přítoku ČOV.....	57
4.8.2. Koncentrace na odtoku ČOV	57
4.8.3. Účinnost odstranění.....	57
4.9. Tramadol	59
4.9.1. Koncentrace na přítoku ČOV.....	59
4.9.2. Koncentrace na odtoku ČOV	59
4.9.3. Účinnost odstranění.....	59
4.10. Účinnost odstranění farmak – sezónní trendy.....	61
4.11. Porovnání účinnosti ČOV v zimním a letním období.....	64
4.12. Fenomén záporné hodnoty odstranění	68
5. Závěr	69
6. Přehled použité literatury	71
7. Seznam použitých zkratk.....	78
8. Seznam příloh.....	79
9. Přílohy	80
10. Abstrakt	84
11. Abstract.....	85

1. Úvod

Světová spotřeba léčiv neustále roste spolu s objemem finančních zisků z jejich prodeje. Zdravotně-ekonomické zájmy urychlují vývoj velkého množství nových léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice eviduje 55 661 záznamů o povolených léčivech a jejich baleních (<http://www.sukl.cz>). Spotřeba devíti v této práci sledovaných farmak (karbamazepin, diklofenak, atenolol, metoprolol, sotalol, bisoprolol, valsartan, verapamil a tramadol) se v České republice pohybuje v řádech několika set kilogramů (bisoprolol) až po desítky tun (metoprolol) ročně (<http://www.sukl.cz>).

Cesta farmak do životního prostředí začíná u spotřebitelů. Při jejich užití jsou tyto látky v těle často biotransformovány a poté transportovány na místo účinku. Farmaka pak opouští organismus buď nezměněná, nebo jako přeměněná (konjugáty, metabolity). Z těla se tyto látky dostávají jak močí tak i stolicí. Po jejich vyloučení z organismu jsou splachována přes toalety do kanalizace. Tímto způsobem farmaka pronikají do odpadních vod a jsou vedena potrubím do čistírny odpadních vod (ČOV), nebo v horším případě přímo do recipientu. Jedná se o nejčastější cestu, kterou se do životního prostředí dostane většina farmak. V některých případech jsou také nepotřebovaná farmaka zlikvidována vhozením do toalety.

Běžné ČOV končí sekundárním stupněm čištění – biologickou filtrací, kdy po sedimentaci aktivovaného kalu opouští vyčištěná odpadní voda ČOV a putuje přímo do recipientu. Takto konstruované čistírny nejsou primárně konstruovány k odstraňování léčiv, ale především k odstraňování dusíku a fosforu, proto je eliminace farmak většinou nedostatečná. V některých případech dokonce dochází během čistícího procesu k navýšení koncentrace farmak ve vodě.

Sedimentovaný kal z ČOV obsahující rezidua farmak je často zpracováván a využíván ke hnojení v zemědělství, pokud splňuje legislativní požadavky na obsah definovaných kontaminantů. Vyčištěná odpadní voda bývá někdy využívána k zavlažování polí. U takto kontaminované půdy může docházet k vyplavení farmak do recipientu, a tím ke kontaminaci povrchových vod, či k průsakům do podzemních vod.

Koncentrace sledovaných farmak v povrchových vodách se většinou pohybují do hodnot $1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (Wiegel a kol., 2004; López-Serna a kol., 2013). V podzemních vodách, které přicházejí do styku s odpadními vodami, ať už průsakem povrchových, či přímým průsakem odpadních vod, bývají také detekovány koncentrace farmak (Robert Loos a kol., 2010).

Přímý vliv na člověka může mít obsah farmak v pitné vodě. Přestože úpravní pitné vody používají mnohem účinnější technologie čištění vody než běžné ČOV, pitná voda může na konci čistícího procesu obsahovat reziduální koncentrace některých farmak

V České republice je sledováno zatížení pitné vody těmito farmaky: naproxen, ibuprofen, diklofenak, karbamazepin a 17 α -ethinylestradiol. Monitoring zaměřený na rizikové lokality (rok 2011) nezjistil přítomnost farmak v pouhých čtyřech vzorcích z celkového počtu 23 vzorků pitné vody z různých úpraven vod. Na ostatních 19 úpravárnách byly v pitné vodě nalezeny jedna až tři látky nad mezí stanovitelnosti. Nejvíce záchytů bylo v případě ibuprofenu (12 v koncentračním rozmezí 0,7 až 20,7 ng·l⁻¹), následováno karbamazepinem (9 záchytů v rozmezí 2,2 až 18,5 ng·l⁻¹), naproxenem (5 záchytů v rozmezí 0,5 až 3,0 ng·l⁻¹) a diklofenakem (2 záchyty 0,6 a 3,9 ng·l⁻¹) (Státní zdravotní ústav Praha, 2012). Farmaka v těchto koncentracích nepředstavují přímé akutní nebezpečí pro člověka. Protože se však tyto látky vyrábějí za účelem, aby vliv na člověka měly, je vhodné je z pitné vody odstranit.

Problematikou výskytu léčiv ve vodách se v poslední době zabývá stále více výzkumných programů. Množství léčiv v životním prostředí neustále roste a vyvstává potřeba řešit problémy s jejich odstraňováním. Nezbytný je také výzkum zabývající se jejich toxicitou pro živočichy a rostliny.

Environmentální koncentrace sledovaných léčiv nepředstavují riziko v podobě toxicity akutní, ale především v podobě toxicity chronické. Dlouhodobé působení „koktejlu“ obsahujícího stovky léčiv, který přichází do povrchových vod odpadními vodami, může mít ve vodním prostředí škodlivé účinky. V případě hormonální antikoncepce jsou například známy případy, kdy došlo u ryb k feminizaci samců. Zatím ovšem nevzniklo mnoho studií, které by se zabývaly dlouhodobým působením léčiv o nízké koncentraci.

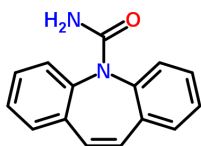
V České republice v současné době neexistují žádné závazné limity pro obsah farmak v odpadních vodách opouštějících ČOV. Proto se obsahem těchto látek v odpadní vodě nikdo příliš nezabývá. Technologie, které jsou poměrně efektivně schopny určitá léčiva odstranit, však již existují. Jejich využití pro ČOV brzdí hlavně vysoké ekonomické náklady na pořízení a poté i provoz těchto dodatečných čistících stupňů.

Cílem této práce bylo sledovat účinnost ČOV krajského města České Budějovice pro eliminaci vybraných cílových farmak – karbamazepin, diklofenak, atenolol, metoprolol, sotalol, bisoprolol, valsartan, verapamil a tramadol v průběhu delšího časového období.

2. Literární rešerše

Literární rešerše se věnuje jednotlivým farmakům. Jsou v ní popsány chemické vlastnosti, význam (užití léčiv), spotřeba v České republice, dostupné informace o toxicitě, účinnosti odstranění ČOV, různé technologie odstranění a také environmentální koncentrace sledovaných léčiv.

2.1. Karbamazepin



Karbamazepin je sloučenina o složení charakterizovaném molekulovým vzorcem $C_{15}H_{12}N_2O$ a systematickým názvem: 5H-Dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid. Jeho molekulová hmotnost je $236,269 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 2,45 (<http://chemspider.com>).

2.1.1. Význam

Karbamazepin je účinnou látkou mnoha léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice eviduje 11 druhů léčiv čtyř výrobců (primární názvy léků: Neurotop, Tegretol, Timonil a Biston). Obsah karbamazepinu v jednotlivých tabletách se pohybuje v rozmezí 150–600 mg (<http://www.sukl.cz>).

Karbamazepin je dle Světové zdravotnické organizace (dále užívána zkratka WHO) klasifikován jako antiepileptikum (indikační skupina) charakterizované ATC (anatomicko-terapeuticko-chemickým) kódem N03AF01. Jeho definovaná denní dávka (dále užívána zkratka DDD) je 1000 mg (<http://www.whocc.no>).

Příbalová informace léku Biston (tableta obsahuje 200 mg karbamazepinu) uvádí následující indikace: „Biston je přípravek určený k léčbě různých druhů epilepsie (padoucnice). Odstraňuje křeče, tlumí podrážděnost a agresivitu, odstraňuje strach a depresi. Má též analgetický (bolest tlumící) a myorelaxační (svalové napětí uvolňující) účinek. Při léčbě epilepsie se může užívat samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky (přípravky proti epilepsii). Přípravek se používá při léčbě různých druhů epilepsie (padoucnice) s poruchami psychických a fyzických funkcí, bolestivých stavů při

poškození periferních nervů následkem cukrovky (diabetická neuropatie) a jiných metabolických onemocnění, u zánětu trojklaného nervu, a při prevenci a léčbě záchvatů při abstinčním syndromu u alkoholiků“ (<http://www.sukl.cz>).

2.1.2. Výskyt v životním prostředí

Celková roční světová spotřeba karbamazepinu byla odhadnuta přibližně na 1 000 tun a je jedním z nejčastěji detekovaných farmak na odtocích komunálních čistíren odpadních vod (dále užívána zkratka ČOV), které jsou jedním z nejvýznamnějších zdrojů znečištění farmaky (Zhang a Geissen, 2008).

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství karbamazepinu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 5 171 kg (393 096 balení léků). Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo 3 557 kg karbamazepinu (271 770 balení léků). Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích, zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

V evropských tocích jsou běžně detekovány koncentrace karbamazepinu. V německém Labi byly v dubnu roku 1998 naměřeny koncentrace karbamazepinu v rozmezí $40 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (76,2 km – Scharfenberg) až $70 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (660,5 km – Grauerort) (Wiegel a kol., 2004). Sezónní vývoj koncentrací karbamazepinu na toku (Teltowkanal) a rozdíl mezi koncentracemi naměřenými nad vyústěním a pod vyústěním z čistírny odpadních vod popisuje ve své práci Bahlmann a kol. (2012). Po dobu 9 měsíců měřili koncentrace karbamazepinu nad a pod odtokem ČOV. Nejvyšší koncentrace byly naměřeny v létě. V tomto nejsušším období nedocházelo k dostatečnému namísení odtoku ČOV s čistější vodou přitékající kanálem. V letním období byla totiž voda v kanále prakticky všechna původem z odtoku ČOV. To dokazují obdobné koncentrace karbamazepinu nad i pod vyústěním ČOV. Za normálního směru proudění vody a mimo letní období byly ovšem rozdíly mezi koncentracemi karbamazepinu v kanálu nad a pod vyústěním ČOV velice patrné. Koncentrace pod vyústěním byly 10 a vícekrát vyšší.

Karbamazepin však není přítomen jen v povrchových vodách, je stejně tak detekován v podzemních vodách. Souhrn výsledků analýz 164 vzorků podzemních vod pocházejících z 23 různých států Evropy potvrdil přítomnost karbamazepinu ve 42 % vzorků. Limit detekce byl $0,5 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Nejvyšší zjištěná koncentrace dosáhla hodnoty

390 ng·l⁻¹, avšak průměrná koncentrace dosahovala pouze 12 ng·l⁻¹ (Robert Loos a kol., 2010).

Vernouillet a kol. (2010) se zabývali schopností bioakumulace karbamazepinu v potravním řetězci. Potravní řetězec byl v této studii reprezentován zelenou řasou (*Pseudokirchneriella subcapitata*), dále korýšem (*Thamnocephalus platyurus*) a žahavcem (*Hydra attenuata*). Pro *P. subcapitata* byl zjištěn biokoncentrační faktor 2,2 a pro *T. platyurus* 12,6. Signifikantní bioakumulace nebyla zjištěna u *H. attenuata*. Tato práce prokázala bioakumulační schopnost karbamazepinu ve vodních organismech skrze kontaminovanou potravu.

Pro lidskou populaci je největším potenciálním rizikem obsah karbamazepinu v pitné vodě. Výzkum provedený ve Francii v roce 2009 prokázal přítomnost karbamazepinu ve více než 30 % vzorků pitné vody z různých úpraven pitné vody. Nejvyšší naměřená koncentrace karbamazepinu dosáhla hodnoty 10,7 ng·l⁻¹ (Vulliet a kol., 2011).

Zpráva o kvalitě pitné vody v České republice za rok 2011 (Státní zdravotní ústav Praha, 2012) uvádí, že v 92 vzorcích vody z kohoutku odebraných v první etapě monitoringu nebyl zaznamenán žádný pozitivní záchyt koncentrací karbamazepinu. Všechny nálezy byly pod mezí stanovitelnosti čili < 0,5 ng·l⁻¹. Ve druhé etapě monitoringu zaměřené na rizikové lokality byly zjištěny koncentrace karbamazepinu u 9 z 23 úpraven pitných vod. Zjištěné koncentrace karbamazepinu se pohybovaly v rozmezí 2,2 až 18,5 ng·l⁻¹ s mediánem na úrovni 5,5 ng·l⁻¹.

2.1.3. Možnosti odstranění

Klasické čistírny odpadních vod nebyly primárně konstruovány k odstraňování léčiv. Zhang a Geissen (2008) uvádějí účinnost ČOV na jeho eliminaci ve většině případů pod hranicí 10%. Průměrná koncentrace karbamazepinu na odtocích ČOV dosahuje hodnoty 1,04 µg·l⁻¹ (Verlicchi a kol., 2012). Existují však technologie, které mají významnou účinnost pro odstraňování karbamazepinu z vody.

Mnohem vyšší efektivitu přináší využití pokročilé biologické oxidace karbamazepinu, která byla poprvé provedena pomocí mimobuněčně oxidujícího druhu houby *Trametes versicolor*. V podmínkách chinonového redoxního cyklu dosáhla degradace vrcholu po 6 hodinách inkubace, a to na úrovni 80% odstranění. V první hodině inkubace byla dosažena 50% účinnost. Nutno ovšem poznamenat, že koncentrace karbamazepinu užitá při pokusu byla mnohem vyšší (10 mg·l⁻¹) než je tomu

v přírodních podmínkách. Z tohoto důvodu byla účinnost této nové technologie otestována také na nižších koncentracích ($50 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$). Během těchto experimentů byly identifikovány hydroxylované meziprodukty, které po uplynutí doby inkubace zcela vymizely. To naznačuje totální mineralizaci cílové sloučeniny (Marco-Urrea a kol., 2010).

Jinou metodu eliminace karbamazepinu představili Ghauch a kol. (2011). Výzkumníci prokázali možnost jeho odstranění z vodního prostředí pomocí vylepšeného Fentonova oxidačního procesu. OH radikály byly prokázány jako primární oxidativní prvky. Tyto radikály byly tvořeny pomocí přidaného peroxidu vodíku (H_2O_2) a malého množství Fe^0 jako pseudo-katalyzátoru. V průběhu procesu byl použit ultrazvuk o nízké frekvenci (40 kHz). Výsledky pokusu prokázaly úplnou destrukci karbamazepinu po méně než 30 minutách reakce při pH 3 (koncentrace karbamazepinu byla $42 \mu\text{M}$) a při pH 5 odstranění téměř 90 % karbamazepinu po 1 hodině reakce (přidáno $100 \mu\text{l}$ H_2O_2 a 200 mg Fe^0). Analýzy pak jasně prokázaly přítomnost hydroxylovaných transformačních produktů, které jsou nestabilní a jsou oxidovány hydroxylovými radikály. Transformační produkty jsou do konce čistícího procesu odstraněny.

Pro odstranění karbamazepinu je také možno použít ozón. Při koncentraci ozónu $40 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ byla prokázána účinnost eliminace karbamazepinu 81 % po 60 minutách působení, pokud byl elektrický výboj generován přímo na vodní povrch (*in situ*). Pokud byl elektrický výboj generován *ex situ* byla účinnost eliminace karbamazepinu 100 % po 3 minutách působení. Při generaci výboje na povrch vody docházelo ke vzniku NO_x , které pak snižovaly pH a výrazně zpomalovaly oxidaci karbamazepinu. *Ex situ* generace ozónu tak byla mnohem výhodnější i z hlediska nákladů (Liu a kol., 2012).

2.1.4. Toxicita

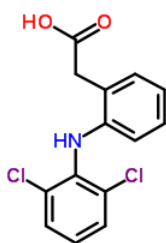
Z provedeného testu akutní toxicity karbamazepinu na pstruhu duhovém (*Oncorhynchus mykiss*) byla stanovena hodnota 96h LC50 (koncentrace testovaného vzorku vyvolávající úhyn 50 % testovaných organismů – ryb za 96 hodin) na úrovni $19,9 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ (Li a kol., 2011a). Tato hodnota je však 20 000 krát vyšší než běžně přítomné koncentrace ve vodním prostředí. Za koncentrace blízké skutečným přírodním podmínkám můžeme uvažovat hodnoty $1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ a nižší. Při těchto koncentracích již nebyly zjištěny signifikantní změny fyziologických parametrů, což naznačuje dostatečnou toleranci pstruha duhového k působení karbamazepinu na jeho organismus

v běžném vodním prostředí. Větší pozornost by však měla být věnována především změnám chování a neurologických projevů (Li a kol., 2011).

Jiné vodní organismy však mohou mít odlišnou citlivost na přítomnost karbamazepinu. Akutní toxicita pro *Ceriodaphnia dubia* 48h EC50 (efektivní koncentrace testovaného vzorku způsobující úhyn nebo imobilizaci 50 % testovaných organismů) je 77,7 mg·l⁻¹. Zjištěná chronická toxicita byla popsána hodnotami NOEC (nejvyšší konc. test vzorku nevyvolávající žádné pozorovatelné účinky, dále jen NOEC). Hodnota 48h NOEC pro *Brachionus calyciflorus* je 0,377 mg·l⁻¹ a hodnota 7d NOEC pro *Ceriodaphnia dubia* je 0,025 mg·l⁻¹. Hodnota 10d NOEC pro rybu zebříčku pruhovanou (*Danio rerio*) je však poměrně vysoká 25 mg·l⁻¹ (Ferrari a kol., 2003). Rizikový poměr MEC/PNEC (maximální zjištěná koncentrace / předpovězená nejvyšší koncentrace nevyvolávající žádné pozorovatelné účinky) pro karbamazepin v této studii byl určen pro 4 země (Francie, Řecko, Itálie, Švédsko) a pohyboval se v rozmezí 1-5 (Ferrari a kol., 2003). To znamená, že karbamazepin může mít ve vodním prostředí nežádoucí účinky na některé vodní organismy.

Toxicitou karbamazepinu pro lidskou populaci se zabývali Kumar a Xagorarakis (2010). Stanovili průměrný rizikový kvocient (dále užívána zkratka HQ) pro konzumaci ryb a pro konzumaci pitné vody, přičemž vycházeli z průměrného množství zkonsumovaného rybího masa a pitné vody na osobu a den. Rizikový kvocient je poměr chronického denního příjmu (CDI) k přijatelnému dennímu příjmu (ADI). Hodnota přijatelného denního příjmu pro karbamazepin je 0,010 mg·kg⁻¹·d⁻¹. Výsledná spočtená hodnota průměrného HQ byla 3,59·10⁻⁹ pro konzumaci rybího masa a 2,48·10⁻⁵ pro konzumaci pitné vody. Z výsledků vyvodili závěr, že neexistuje žádné potenciální riziko nežádoucích účinků při běžné konzumaci ryb a pitné vody. Vyšší HQ u pitné vody byl způsoben mnohem vyšším denním příjmem, než je tomu u ryb.

2.2. Diklofenak



Diklofenak je sloučenina o složení charakterizovaném molekulovým vzorcem C₁₄H₁₁Cl₂NO₂ a systematickým názvem: {2-[(2,6-Dichloropfenyl)amino]fenyl}ethanová kyselina. Jeho molekulová hmotnost je 296,149 g·mol⁻¹ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) je 4,51 (<http://chemspider.com>).

2.2.1. Význam

Diklofenak je sloučenina využívaná k výrobě léčiv. Jeho sodná či draselná sůl je účinnou látkou více než 50 druhů léčiv, které eviduje Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice. Známý jsou léky Voltaren, Almira, Diclofenac AL, Dolmina a mnoho dalších (<http://www.sukl.cz>).

Diklofenak je dle WHO klasifikován jako nesteroidní protizánětlivý a antirevmatický produkt (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem M01AB05. Jeho DDD (definovaná denní dávka) je 0,1 g. Také je zařazen mezi ostatní dermatologické preparáty (ATC kód D11AX18), aktuální produkty pro bolesti svalů a kloubů (ATC kód M02AA15) a protizánětlivá léčiva v očním lékařství (ATC kód S01BC03) (<http://www.whocc.no>).

Příbalová informace léku Voltaren 50 (tableta obsahuje 50 mg diklofenaku sodného) uvádí jeho užití při léčbě zánětů a tlumení bolesti. Užívá se při zánětlivých a degenerativních kloubních onemocněních jako je artritida a artróza, dále u bolestí zad, ztuhlého ramene, tenisového loktu a u ostatních forem mimokloubního revmatismu. Předepisován je také v případech podvrtnutí, natažení svalu či jiných poranění. Taktéž tlumí bolest a otok po chirurgických zákrocích. Tlumí bolestivé zánětlivé stavy v oblasti gynekologie, včetně bolesti při menstruaci. Užívá se i v případě infekčních onemocnění v ušní, krční a nosní oblasti, také při záchvatech dny (<http://www.sukl.cz>).

2.2.2. Výskyt v životním prostředí

Celková roční světová spotřeba diklofenaku byla odhadnuta přibližně na 940 tun. Zdrojem diklofenaku v životním prostředí bývají odtoky z ČOV, jejichž účinnost na jeho eliminaci bývá nízká (Zhang a Geissen, 2008).

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství diklofenaku, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 3 868 kg (2 321 964 balení léků) a dalších 1 460 114 balení, u kterých není známa hmotnost (obsah) diklofenaku. Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo 2 536 kg diklofenaku (1 133 584 balení léků) a dalších 152 320 balení, u kterých není známa hmotnost diklofenaku. Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Povrchové vody přicházející do kontaktu s odpadními vodami běžně obsahují detekovatelné koncentrace diklofenaku. Například naměřené koncentrace v německém Labi se pohybovaly v rozmezí $10 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (76,2 km – Scharfenberg) až $40 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (318,1 km – Magdenburg) (Wiegel a kol., 2004).

Mnohem vyšší koncentrace diklofenaku však byly zjištěny ve vzorcích vody ze španělských řek Llobregat a Anoia, hodnoty byly v rozmezí $80\text{--}18\,740 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Zjištěná průměrná hodnota ze 7 monitorovacích míst byla $2\,200 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (Ginebreda a kol., 2010).

Stejně jako v případě některých jiných farmak byl diklofenak nalezen nejen v povrchových vodách, ale také ve vodách podzemních. Souhrn výsledků analýz 164 vzorků podzemních vod pocházejících z 23 různých států Evropy potvrdil přítomnost diklofenaku ve 4,9 % vzorků. To není v porovnání s karbamazepinem (42 %) tak vysoká frekvence výskytu. Limit detekce byl $0,2 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Nejvyšší zjištěná koncentrace diklofenaku dosáhla hodnoty $24 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$, avšak průměrná koncentrace byla nižší $0,5 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ (Robert Loos a kol., 2010).

Potenciálním rizikem bioakumulace ve vodním prostředí se zabýval Schwaiger a kol. (2004). Pstruha duhového (*Oncorhynchus mykiss*) vystavili po dobu 28 dní koncentracím diklofenaku v rozmezí $1\text{--}500\,000 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$, a poté provedli analýzu reziduí diklofenaku ve svalovině a různých orgánech. Provedená analýza prokázala bioakumulaci diklofenaku ve všech orgánech i svalovině. Nejvyšší hodnoty byly zjištěny v játrech, následně v ledvinách, v žábrech a nejnižší ve svalovině. V závislosti na použité koncentraci diklofenaku ve vodě byly stanoveny biokoncentrační faktory (BCF) pro játra $12\text{--}2732$, pro ledviny $5\text{--}971$, pro žábra $3\text{--}763$ a pro svalovinu $0,3\text{--}69$. Tato práce prokázala bioakumulaci diklofenaku ve vodních organismech.

V jiné studii byl stanoven průměrný biokoncentrační faktor pro diklofenak v krevní plazmě pstruha duhového 4 a v játrech 2,5. Tyto hodnoty byly konstantní při různých koncentracích diklofenaku ($1\,600$; $11\,500$ a $81\,500 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$) a pohlaví ryb na ně nemělo vliv (Cuklev a kol., 2011).

Pro lidskou populaci je největší potenciální riziko obsah diklofenaku v pitné vodě. Výzkum provedený ve Francii v roce 2009 prokázal přítomnost diklofenaku ve vzorcích pitné vody z různých úpraven pitné vody. I když voda často před vstupem do úpravný pitné vody prokazatelně obsahovala rezidua diklofenaku, po průchodu úpravnou byly většinou již hodnoty pod mezí detekce. Ve třech vzorcích pitné vody z celkových osmi byly zjištěny koncentrace nad mezí detekce ($0,2$; 1 a $1 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$) (Vulliet a kol., 2011).

Zpráva o kvalitě pitné vody v České republice za rok 2011 (Státní zdravotní ústav Praha, 2012) uvádí, že v 92 vzorcích vody z kohoutku odebraných v první etapě monitoringu nebyl zaznamenán žádný pozitivní záchyt koncentrací diklofenaku. Všechny nálezy byly pod mezí stanovitelnosti čili $< 0,5 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Ve druhé etapě zaměřené na rizikové lokality, byly zjištěny koncentrace diklofenaku u dvou z 23 úpraven pitných vod. Zjištěné koncentrace diklofenaku byly 0,6 a 3,9 $\text{ng}\cdot\text{l}^{-1}$.

2.2.3. Možnosti odstranění

Klasické čistírny odpadních vod mají vyšší účinnost na odstraňování diklofenaku v porovnání s karbamazepinem. Zhang a Geissen (2008) uvádějí účinnost ČOV na jeho eliminaci u jednotlivých ČOV v rozmezí 0–80 %, většinou však v rozmezí 21–40 %. Průměrná koncentrace diklofenaku na odtocích ČOV dosahuje hodnoty 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (Verlicchi a kol., 2012).

Jinou a mnohem účinnější možností odstranění diklofenaku je využití působení UV-záření a UV-záření v kombinaci s H_2O_2 . Dávky UV-záření 300, 500 a 700 $\text{mJ}\cdot\text{cm}^{-2}$ způsobily 85%, 94% a 98% účinnost eliminace diklofenaku. Při využití účinnějších UV-lamp dosáhla účinnost eliminace dokonce 97 %, 99 % a více než 99 % v závislosti na použité dávce záření (Lekkerkerker-Teunissen a kol., 2012).

Další možností eliminace diklofenaku je využití fotokatalytické ozonizace ($\text{O}_3/\text{UVA}/\text{TiO}_2$). Aguinaco a kol. (2012) provedli pokus, kdy použili ultračisté vody s obsahem diklofenaku a podařilo se jim docílit úplného odstranění diklofenaku po 6 minutách. Otestovali toxicitu před a po eliminaci, protože vzniklé produkty mohou být více toxické. Test u *Daphnia magna* prokázal o 35 % nižší toxicitu produktů než u původního roztoku diklofenaku.

2.2.4. Toxicita

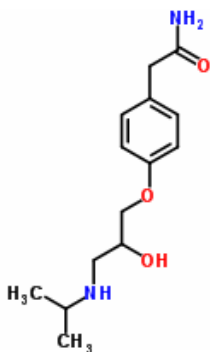
Prášková a kol. (2011) provedli testy akutní toxicity diklofenaku u juvenilního stádia a embryonální toxicity u zebřičky pruhované (*Danio rerio*). Z výsledků provedených testů toxicity byly pomocí probitové analýzy stanoveny hodnoty 96h LC50 u juvenilního stádia 166,6 $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a 144h LC50 u embryonálního stádia 6,1 $\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Tento výzkum prokázal statisticky vyšší citlivost u embryonálního stádia než u juvenilního. Testované hodnoty akutní toxicity LC50 jsou mnohem vyšší než skutečně přítomné koncentrace diklofenaku ve vodních tocích. Z tohoto důvodu je třeba věnovat pozornost především chronickému působení nízkých koncentrací.

Odlišné vodní organismy mohou mít různou citlivost na přítomnost diklofenaku. Akutní toxicita pro *Daphnia magna* 48h EC50 byla stanovena na 224,3 mg·l⁻¹ a pro *Ceriodaphnia dubia* 48h EC50 na 22,7 mg·l⁻¹. Zjištěná chronická toxicita byla popsána hodnotou NOEC. Hodnota 48h NOEC pro *Brachionus calyciflorus* je 12,5 mg·l⁻¹ a hodnota 7d NOEC pro *Ceriodaphnia dubia* je 1 mg·l⁻¹. Hodnota 10d NOEC pro rybu zabřičku pruhovanou (*Danio rerio*) je 4 mg·l⁻¹ (Ferrari a kol., 2003).

Rizikový poměr MEC/PNEC pro diklofenak v této studii byl určen pro 4 země (Francie, Řecko, Itálie, Švédsko) a jeho hodnota byla nejvýše na úrovni 0,1. To znamená, že by diklofenak ve vodním prostředí neměl mít nežádoucí účinky na vodní organismy (Ferrari a kol., 2003).

Ze současných poznatků však lze předpokládat, že při dlouhodobé expozici v ekologicky relevantních koncentracích diklofenaku, může dojít k poškození zdravotního stavu ryb (Schwaiger a kol., 2004). Diklofenak může v přírodě relevantních koncentracích ovlivnit také expresi genů u exponovaných ryb. Funkční analýza odlišně exprimovaných genů prokázala vliv na biologické procesy jako jsou záněty a imunitní odpovědi (Cuklev a kol., 2011).

2.3. Atenolol



Atenolol je sloučenina o složení charakterizovaném molekulovým vzorcem C₁₄H₂₂N₂O₃ a systematickým názvem: 2-{4-[2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]fenyl} acetamid. Jeho molekulová hmotnost je 266,336 g·mol⁻¹ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 0,16 (<http://chemspider.com>).

2.3.1. Význam

Atenolol patří mezi tzv. betablokátory a je účinnou látkou léků na hypertenzi a poruchy srdečního rytmu. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice eviduje 13 léků obsahujících atenolol (Atehexal, Atenolol AL, Tenoretic, Tenormin, Apo-Atenolol atd.). Jeho obsah v jednotlivých tabletách se pohybuje v rozmezí 25–100 mg (<http://www.sukl.cz>).

Atenolol je dle Světové zdravotnické organizace (WHO) klasifikován jako betablokátor (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem C07AB03. Jeho DDD (definovaná denní dávka) je 75 mg (<http://www.whocc.no>).

Příbalová informace léku Atehexal uvádí následující účinky a indikace. Atenolol snižuje nároky srdce na potřeby kyslíku, dále snižuje srdeční frekvenci a krevní tlak. Dále je užíván při léčbě funkčních poruch oběhového systému, při léčbě vysokého krevního tlaku (hypertenze), při nedostatečném prokrvení srdečního svalu (angina pectoris) a při některých poruchách srdečního rytmu (<http://www.sukl.cz>).

2.3.2. Výskyt v životním prostředí

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství atenololu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 1 301 kg (606 873 balení léků) a dalších 204 313 balení, ve kterých je atenolol obsažen spolu s thiazidy (není známa hmotnost atenololu). Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo 987 kg atenololu (456 642 balení léků) a dalších 155 132 balení léků obsahujících atenolol a thiazidy. Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích, zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Povrchové vody přicházející do kontaktu s odpadními vodami, které jsou největším zdrojem farmak v životním prostředí, běžně obsahují detekovatelné koncentrace atenololu. V různých vzorcích vody ze španělských řek Llobregat a Anoia byly zjištěny rezidua atenololu v rozmezí 50–670 ng·l⁻¹. Zjištěná průměrná hodnota ze 7 monitorovacích míst byla 220 ng·l⁻¹ (Ginebreda a kol., 2010).

Rezidua atenololu bývají detekována i u podzemních vod. Bývají to vody, které přicházejí do kontaktu s odpadními vodami. López-Serna a kol. (2013) sledovali výskyt farmak v podzemních vodách v oblasti Barcelony. Výsledky analýz 31 vzorků, posbíraných z různých oblastí a různých hloubek, prokázaly nejvyšší ovlivnění koncentrací farmak v podzemních vodách průsakem z řeky, do které vyústovalo mnoho odtoků z ČOV. Atenolol se v podzemních vodách vyskytoval v koncentracích pod mezí detekce nebo mezí kvantifikace. Ačkoliv se v odpadních vodách vyskytuje ve vysokých koncentracích, pravděpodobně díky degradaci a adsorpci v průběhu filtrace podloží, došlo ke snížení jeho koncentrací v podzemních vodách na minimum.

Výzkum provedený ve Francii v roce 2009 prokázal přítomnost atenololu ve více než 30 % vzorků pitné vody z různých úpraven pitné vody. Zjištěné koncentrace na odtoku z úpraven však byly velmi nízké všechny pod 2 ng·l⁻¹ (Vulliet a kol., 2011).

2.3.3. Možnosti odstranění

Účinnost běžných ČOV na odstranění atenololu bývá okolo 50 %. Přesto jeho koncentrace na odtoku z ČOV bývají většinou nad $1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (Martínez Bueno a kol., 2012).

Jinou a efektivnější možnost odstranění atenololu přináší využití pokročilé biologické oxidace atenololu, která byla poprvé provedena pomocí mimobuněčně oxidujícího druhu houby *Trametes versicolor*. V podmínkách chinonového redoxního cyklu bylo dosaženo 50 % účinnosti odstranění atenololu po 1. hodině inkubace. Degradace však dosáhla vrcholu po 6 hodinách inkubace, a to na úrovni 80 % odstranění. Při pokusu však byla použita koncentrace atenololu, která byla mnohem vyšší než je tomu v přírodních podmínkách ($10 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$). Účinnost této nové technologie byla také otestována při nižších koncentracích $50 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$. Byly identifikovány hydroxylované meziprodukty, které po uplynutí doby inkubace zcela vymizely. To naznačuje totální mineralizaci cílové sloučeniny (Marco-Urrea a kol., 2010).

Dalším způsobem eliminace atenololu je využití ozonizace. Dávka ozónu $220 \mu\text{M}\cdot\text{l}^{-1}$ způsobí po 10 minutách snížení koncentrace v odtoku ČOV z $911 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ pod limit kvantifikace (LOQ byl $3 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$), což můžeme považovat za 100% odstranění (Rosal a kol., 2010).

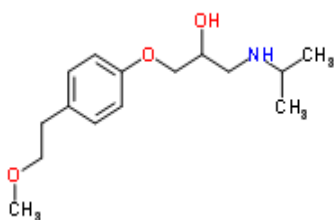
2.3.4. Toxicita

Z testu akutní toxicity u *Daphnia magna* byla určena 48h EC50 pro atenolol $200 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Avšak pro posouzení situace v odpadní vodě byla jako matrice použita skutečná netoxická odpadní voda, do které byly následně přidány $2 \mu\text{g}$ atenololu na litr. Takto připravená odpadní voda pak způsobila 81% imobilizaci *Daphnia magna*. Toto naznačuje na synergický efekt, pokud se atenolol o nízké koncentraci (v tomto případě $2 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) objeví ve vzorku společně s jinými polutanty vyskytujícími se v odpadních vodách (Hernando a kol., 2004).

Jiný test akutní toxicity atenololu provedl Cleuvers (2005) a určil 48h EC50 pro *Daphnia magna* $313 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a EC50 pro *Desmodesmus subspicatus* (řasa) $620 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Tyto hodnoty jsou velmi vysoké a ve vodním prostředí se nevyskytují. Přesto chronická expozice přírodně blízkým koncentracím atenololu společně s dalšími farmaky může vyvolat změny u vodních organismů.

Pro říční biofilm byla určena nejvyšší koncentrace atenololu nevyvolávající žádné pozorovatelné účinky na účinnost fotosyntézy, hodnota NOEC byla stanovena na $0,652 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ (Bonnineau a kol., 2010).

2.4. Metoprolol



Metoprolol je organická sloučenina o složení charakterizovaném molekulovým vzorcem $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ a systematickým názvem: 1-(Isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)fenoxy]-2-propanol. Jeho uvedená molekulová hmotnost je $267,364 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 1,88 (<http://chemspider.com>).

2.4.1. Význam

Sloučeniny metoprololu (např. metoprolol tartarát) jsou účinnou látkou mnoha léčiv. Patří do skupiny betablokátorů. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice eviduje 29 druhů léčiv obsahujících metoprolol (Vasocardin, Metoprolol Mylan, Egilok, Betaloc atd.). Obsah metoprololu v jednotlivých tabletách se pohybuje v rozmezí 25-200 mg (<http://www.sukl.cz>).

Metoprolol je dle WHO klasifikován jako betablokátor (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem C07AB02. Jeho DDD je 150 mg (<http://www.whocc.no>).

Příbalová informace léku Vasocardin uvádí následující indikace: „Přípravek se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku, k předcházení záchvatů anginy pectoris, k léčbě některých forem nepravidelné činnosti srdce, k léčbě zvýšené činnosti štítné žlázy a k předcházení záchvatů migrény. Dále se přípravek užívá po prodělaném srdečním infarktu. Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů. V přípravku obsažená léčivá látka metoprolol snižuje tepovou frekvenci a snižuje krevní tlak hlavně při námaze. Zvyšuje toleranci námahy a snižuje počet anginozních záchvatů (bolest na hrudi vznikající při nedostatečném prokrvení srdce)“ (<http://www.sukl.cz>).

2.4.2. Výskyt v životním prostředí

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství metoprololu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 14 089 kg (2 982 998 balení léků). Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722

lékáren a odloučených pracovišť vydalo 10 353 kg metoprololu (2 136 472 balení léků). Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích, zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Největším zdrojem metoprololu v životním prostředí jsou odpadní vody. V různých vzorcích vody ze španělských řek Llobregat a Anoia byly zjištěny rezidua metoprololu v rozmezí 10–180 ng·l⁻¹. Zjištěná průměrná hodnota ze 7 monitorovacích míst byla 50 ng·l⁻¹ (Ginebreda a kol., 2010).

Rezidua metoprololu jsou detekována i u podzemních vod, které přichází do kontaktu s odpadními vodami. López-Serna a kol. (2013) sledovali výskyt farmak v podzemních vodách v oblasti Barcelony. Výsledky analýz 31 vzorků, odebraných v různých oblastech a různých hloubkách, prokázaly rezidua metoprololu se 100 % frekvencí. Zjištěné koncentrace se pohybovaly v rozmezí 95,3–355 ng·l⁻¹, přičemž průměrné koncentrace u 3 monitorovacích míst byly 151, 135 a 191 ng·l⁻¹.

Při nedokonalé eliminaci z pitné vody může být metoprolol potenciálním rizikem pro lidské zdraví. Výzkum provedený ve Francii v roce 2009 zkoumal jeho přítomnost ve vzorcích pitné vody odebraných na odtoku z různých úpraven pitné vody. Zjištěné koncentrace u všech 8 úpraven byly nízké a nedosahovaly meze kvantifikace. Jen v jednom případě byla zjištěna koncentrace 0,3 ng·l⁻¹ (Vulliet a kol., 2011).

2.4.3. Možnosti odstranění

Účinnost odstranění metoprololu po sekundárním čištění ČOV bývá nízká, průměrná účinnost je 24 %. Hodnota průměrné koncentrace metoprololu na odtoku ČOV dosahuje 0,32 μg·l⁻¹ (Verlicchi a kol., 2012).

Existují však jiné, mnohem účinnější, metody eliminace metoprololu. Ray a kol. (2012) zkoušeli různé možnosti odstranění metoprololu. Využili komerční systém na bázi titanu (Degussa P25) v kombinaci s fotokatalytickou ozonizací. Při ozonizaci byl použit roztok o koncentraci metoprololu 10mg·l⁻¹ a bylo potřeba 6,29 molu O₃ na 98% degradaci 1 molu metoprololu. Při fotolytické ozonizaci to bylo 5,24 mol·mol⁻¹ a při fotokatalytické ozonizaci s Degussa P25 bylo spotřebováno jen 3,32 mol·mol⁻¹.

Využitím ozonizace, zařazené jako terciální čištění na ČOV, pro odstranění metoprololu se zabývali také Rosal a kol. (2010). Dávka ozónu 130 μM·l⁻¹ způsobí po 6 minutách snížení koncentrace v odtoku ČOV z 27 ng·l⁻¹ pod limit kvantifikace (LOQ byl 3 ng·l⁻¹).

2.4.4. Toxicita

Akutní toxicita metoprololu byla určena počítačovým programem ECOSAR, který pomocí výpočtů předpovídá toxicitu látek bez nutnosti provedení testu na živých organismech. Stanovené hodnoty tímto programem byly EC50 pro ryby $116 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$, pro *Daphnie* $8 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a pro *Algae* (řasy) $14 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ (Sanderson, 2003).

Jiný provedený test akutní toxicity u *Daphnia magna* určil 48h EC50 pro metoprolol $200 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Avšak pro posouzení situace v odpadní vodě, byla jako matrice použita skutečná netoxická odpadní voda, do které byly následně přidány $2 \text{ }\mu\text{g}$ metoprololu na litr. Takto připravená odpadní voda pak způsobila 100% imobilizaci *Daphnia magna*. Tento jev naznačuje možný synergistický efekt, pokud se metoprolol o nízké koncentraci (v tomto případě $2 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$), objeví ve vzorku společně s jinými polutanty vyskytujícími se v odpadních vodách (Hernando a kol., 2004).

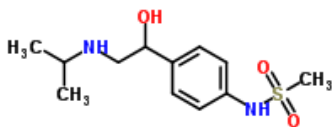
Cleuvers (2005) určil 48h EC50 u *Daphnia magna* pro metoprolol $438 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ a EC50 u *Desmodesmus subspicatus* (řasa) $7,9 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Zjištěné hodnoty jsou vysoké a ve vodním prostředí se nevyskytují. Přesto je třeba věnovat pozornost dlouhodobému působení nízkých koncentrací metoprololu na organismy ve vodním prostředí.

Toxicita metoprololu pro říční biofilm je poměrně vysoká, koncentrace $0,523 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ způsobí po 24 hodinách úhyn 50 % bakterií, antibiotika však stále vykazují vyšší toxicitu (Bonnineau a kol., 2010).

2.5. Sotalol

Sotalol je organická sloučenina s molekulovým vzorcem $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ a systematickým názvem:

N-{4-[1-Hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]fenyl}



methansulfonamid. Jeho molekulová hmotnost je $272,364 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 0,24 (<http://chemspider.com>).

2.5.1. Význam

Sotalol patří do skupiny betablokátorů. Účinná látka sotalol-hydrochlorid je součástí dvou léků, které eviduje Státní úřad pro kontrolu léčiv (Sotahexal 80 a 160). Obsah účinné látky v jednotlivých tabletách je 80 a 160 mg (<http://www.sukl.cz>).

Sotalol je dle WHO klasifikován jako betablokátor (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem C07AA07. Jeho DDD je 160 mg (<http://www.whocc.no>).

Příbalová informace léku Sotahexal uvádí následující informace. „Sotahexal je beta-sympatolytikum, antiarytmikum. Sotalol je silný blokátor tzv. sympatických beta receptorů a antiarytmikum III třídy. Sotalol zpomaluje tep, snižuje dráždivost srdce, zpomaluje vedení vzruchu v srdci, a proto působí příznivě u některých poruch srdečního rytmu. Přípravek se užívá k léčení i předcházení nepravidelné srdeční činnosti, zejména při zrychlené činnosti srdce“ (<http://www.sukl.cz>).

2.5.2. Výskyt v životním prostředí

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství sotalolu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 541 kg (66 617 balení léků). Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo 402 kg sotalolu (48 579 balení léků). Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích, zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Sotalol se do vodního prostředí dostává nejčastěji prostřednictvím odpadních vod. Různé vzorky vody ze španělských řek Llobregat a Anoia, do kterých ústí odtoky ČOV, obsahovaly rezidua sotalolu v rozmezí 110–1820 ng·l⁻¹. Průměrná hodnota koncentrace ze všech 7 odběrových míst dosáhla hodnoty 570 ng·l⁻¹ (Ginebreda a kol., 2010).

Stejně jako jiná farmaka je i sotalol přítomen v podzemních vodách přicházejících do kontaktu s odpadními vodami. López-Serna a kol. (2013) sledovali výskyt farmak v podzemních vodách v oblasti Barcelony. Výsledky analýz 31 vzorků, posbíraných z různých oblastí a různých hloubek, prokázaly rezidua sotalolu v podzemních vodách. Zjištěné koncentrace se pohybovaly v rozmezí hodnot pod mezí detekce až po 20,1 ng·l⁻¹. Koncentrace nad mezí kvantifikace byly pouze na jednom monitorovacím místě ze 3. Jejich průměrná hodnota byla 4,34 ng·l⁻¹.

Potenciální riziko pro lidskou populaci může být spojené s nedokonalou eliminací sotalolu z pitné vody. Výzkum provedený na úpravně pitné vody ve Španělsku, která zásobuje více než 1 milion obyvatel pitnou vodou, zjistil přítomnost sotalolu v pitné vodě. Průměrná koncentrace na odtoku z úpravní byla pouze 2 ng·l⁻¹ (Huerta-Fontela a kol., 2011).

2.5.3. Možnosti odstranění

Sotalol je neúčinně odstraňován sekundárním čištěním v běžných ČOV. Průměrná účinnost jeho eliminace je 29 %. Průměrná koncentrace na odtocích ČOV dosahuje hodnoty $0,75 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (Verlicchi a kol., 2012).

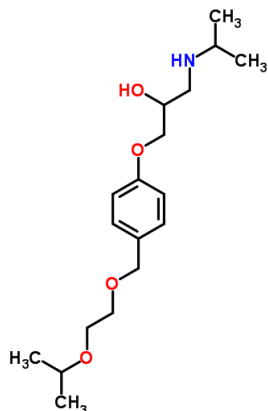
Vyšší účinnost eliminace sotalolu je dosahována využitím ozonizace jako terciálního čištění na ČOV. Gabet-Giraud a kol. (2010) měřili koncentrace sotalolu na přítoku do terciálního čištění ČOV a také na jeho odtoku. Zjistili, že použitá dávka $10 \text{ g O}_3\cdot\text{m}^{-3}$ způsobí po 40 minutách 100% odstranění sotalolu. Dále popsali, že aktivní uhlíkový filtr, zařazený jako terciální stupeň ČOV, způsobí při kontaktním čase 2,1 h odstranění 99 % sotalolu.

Jinou možností je oxidace sotalolu pomocí ClO_2 . Dávka $2,5 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ ClO_2 do odtokové vody z ČOV může zajistit degradaci vyšší než 90 % v závislosti na složení odtokové vody (Hey a kol., 2012).

2.5.4. Toxicita

Toxicita sotalolu pro vodní organismy není dostatečně prozkoumána. Neexistuje mnoho studií, které by se touto tematikou zabývaly. Test akutní toxicity u *Daphnia magna* určil 48h EC50 pro sotalol $> 300 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. Pro posouzení situace v odpadní vodě byla jako matrice použita skutečná netoxická odpadní voda, do které byly následně přidány $2 \mu\text{g}$ sotalolu na litr. Takto připravená odpadní voda pak způsobila 80% imobilizaci *Daphnia magna*. Toto opět naznačuje možný synergický efekt, stejně jako v případě obou výše uvedených betablokátorů, pokud se sotalol, o nízké koncentraci (v tomto případě $2 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$), objeví ve vzorku společně s jinými polutanty vyskytujícími se v odpadních vodách (Hernando a kol., 2004).

2.6. Bisoprolol



Bisoprolol je sloučenina charakterizovaná molekulovým vzorcem $C_{18}H_{31}NO_4$ a systematickým názvem: 1-{4-[(2-Isopropoxyethoxy)methyl]fenoxy}-3-(isopropylamino)-2-propanol. Jeho molekulová hmotnost je $325,443 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 1,87 (<http://chemspider.com>).

2.6.1. Význam

Bisoprolol patří mezi tzv. betablokátory a je účinnou látkou léků na hypertenzi. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice eviduje více než 50 léčiv obsahujících bisoprolol (Bisogamma, Biso, Bisocard, Bisoprolol Orion atd.) a sloučeniny bisoprololu v kombinaci s jinými účinnými látkami (Concor Combi, Alotendin atd.). Obsah sloučenin bisoprololu v jednotlivých tabletách se většinou pohybuje v rozmezí 5–10 mg (<http://www.sukl.cz>).

Bisoprolol je dle WHO klasifikován jako betablokátor (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem C07AB07. Jeho DDD je 10 mg (<http://www.whocc.no>).

Z příbalové informace léku Bisocard je možné zjistit následující informace. Bisoprolol ovlivňuje odpověď těla na některé nervové podněty, a to zvláště v srdci. Zpomaluje srdeční frekvenci a zvyšuje výkon srdce a zároveň snižuje požadavky srdečního svalu na zásobení krví a kyslíkem. Je užíván při hypertenzi nebo ischemické chorobě srdeční (<http://www.sukl.cz>).

2.6.2. Výskyt v životním prostředí

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství bisoprololu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 415 kg (1 970 151 balení léků) a dalších 124 769 balení, ve kterých je bisoprolol obsažen spolu s thiazidy nebo jinými antihypertenzivy. Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo téměř 300 kg bisoprololu (1 419 145 balení léků) a dalších 91 342 balení léků, ve kterých je bisoprolol obsažen spolu s thiazidy nebo jinými antihypertenzivy. Hlášení lékáren o vydaných léčivých

přípravcích, zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Vzorky povrchových vod, které jsou v kontaktu s odpadními vodami, obsahují detekovatelné koncentrace bisoprololu. Voda z řeky Llobregat, která je zdrojem vody pro úpravnu pitné vody ve Španělsku, obsahuje průměrně $57 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Maximální naměřená koncentrace byla $250 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. V průběhu čistícího procesu však koncentrace bisoprololu klesají na hodnoty pod mezí detekce. Pitná voda tak v tomto případě prakticky bisoprolol neobsahuje (Huerta-Fontela a kol., 2011).

2.6.3. Možnosti odstranění

Běžné ČOV se zařazeným sekundárním stupněm čištění nedosahují dostatečné účinnosti při odstraňování bisoprololu. Verlicchi a kol. (2012) uvádí účinnost eliminace bisoprololu 0 % a průměrnou koncentraci na odtocích ČOV dosahující hodnoty $0,23 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$. Avšak Lee a kol. (2007) uvádí průměrnou účinnost několika ČOV v Ontariu (Kanada) 37 %.

Účinnější eliminace bisoprololu je dosahováno pomocí TiO_2 asistované fotokatalytické degradace (TiO_2 $200 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$). V průběhu tohoto procesu bylo dosaženo 77 % degradace bisoprololu (Sousa a kol., 2012).

Další možností je využití ozonizace jako terciálního čištění na ČOV. Gabet-Giraud a kol. (2010) měřili koncentrace bisoprololu na přítoku do terciálního čištění ČOV a také na jeho odtoku. Zjistili, že použitá dávka $10 \text{ g O}_3\cdot\text{m}^{-3}$ způsobí po 40 minutách 97% odstranění bisoprololu. Dále popsali, že aktivní uhlíkový filtr, zařazený jako terciální stupeň ČOV, způsobí při kontaktním čase 2,1 h odstranění 99 % bisoprololu.

Možné je také provést oxidaci bisoprololu pomocí ClO_2 . Dávka $8 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ ClO_2 do odtokové vody z ČOV může způsobit degradaci vyšší než 55 % v závislosti na složení odtokové vody (Hey a kol., 2012).

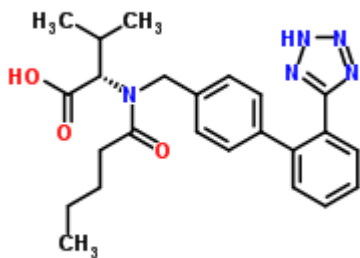
2.6.4. Toxicita

Toxicita bisoprololu pro vodní organismy není dostatečně prozkoumána. Existuje jen málo studií, které se touto problematikou zabývají. V dostupné literatuře nebyly uvedeny žádné hodnoty LC či EC 50 pro vodní živočichy a rostliny.

Bioakumulaci bisoprololu se zabývali Lahti a kol. (2011). Vystavili pstruha duhového po dobu 10 dní vysokým a nízkým koncentracím bisoprololu. Nízké

koncentrace byly použity tak, aby imitovaly koncentrace přítomné v místě vyústění odtoků ČOV do recipientu. Zjištěný průměrný biokoncentrační faktor dosáhl hodnoty 0,1. Jeho hodnoty byly obdobné při nízké ($1,9 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) i vysoké ($49 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) koncentraci bisoprololu (Lahti a kol., 2011).

2.7. Valsartan



Valsartan je sloučenina charakterizovaná molekulovým vzorcem $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$ a systematickým názvem: N-pentanoyl-N-{[2'-(2H-tetrazol-5-yl)-4-biphenyl]methyl}-L-valin. Jeho molekulová hmotnost je $435,519 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ a předpovězený (KOWWIN v1.67) rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 3,65 (<http://chemspider.com>).

2.7.1. Význam

Valsartan patří mezi tzv. antagonisty receptoru angiotenzinu II a je účinnou látkou léků na hypertenzi. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice eviduje více než 50 léčiv obsahujících valsartan (např. Valsartan Krka, Valsartan Orion, Valsargamma) a valsartan v kombinaci s jinými účinnými látkami (Exforge HCT atd.). Obsah valsartanu v jednotlivých tabletách se většinou pohybuje v rozmezí 40–320 mg (<http://www.sukl.cz>).

Valsartan je dle WHO klasifikován mezi antagonisty angiotenzinu II (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem C09CA03. Jeho DDD je 80 mg (<http://www.whooc.no>).

Příbalová informace léku Valsartan Krka 80 mg uvádí následující informace. Lék je používán k léčbě vysokého krevního tlaku u dospělých a dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let. Dále je užíván k léčbě dospělých pacientů po nedávném srdečním záchvatu (infarktu myokardu) a také k léčbě symptomatického srdečního selhání u dospělých pacientů. Tento lék je možné použít v kombinaci s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (tzv. ACE inhibitory), pokud nelze pacientům předepsat betablokátory (<http://www.sukl.cz>).

2.7.2. Výskyt v životním prostředí

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství valsartanu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 2 422 kg (520 288 balení léků) a dalších 441 576 balení léků, ve kterých je valsartan obsažen společně s diuretiky (hmotnost neznámá). Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo 1 726 kg valsartanu (377 185 balení léků) a dalších 317 159 balení léků, ve kterých je valsartan obsažen společně s diuretiky. Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích, zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Povrchové vody často přicházejí do kontaktu s odpadními vodami, což může způsobit jejich kontaminaci valsartanem. Voda z řeky Llobregat, která je zdrojem vody pro úpravnu pitné vody, obsahuje průměrně $685 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$ avšak maximální naměřená koncentrace valsartanu byla $1300 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$. Tyto koncentrace jsou poměrně vysoké, nicméně v průběhu čistícího procesu koncentrace valsartanu klesají na hodnoty pod mezí detekce ($0,02 \text{ ng}$). Pitná voda není tedy tímto farmakem zatížena (Huerta-Fontela a kol., 2011).

Výzkum provedený na ČOV v Nizozemí prokázal přítomnost valsartanu v odtoku z ČOV ($210 \text{ ng}\cdot\text{l}^{-1}$), avšak zjištěné koncentrace v recipientu 2,5 km pod ČOV byly již pod mezí detekce. To naznačuje na možnost přirozené biodegradace valsartanu (Oosterhuis a kol., 2013).

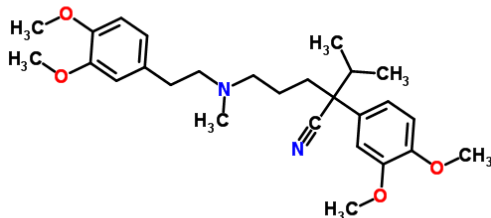
2.7.3. Možnosti odstranění

Efektivnější způsoby eliminace či toxicita této sloučeniny nejsou příliš studovány. Pravděpodobným důvodem je dostatečné odstranění valsartanu běžnými ČOV.

Běžné ČOV se zařazeným sekundárním stupněm čištění dosahují v porovnání s ostatními sledovanými farmaky vysoké účinnosti při odstraňování valsartanu. Verlicchi a kol. (2012) uvádí účinnost eliminace valsartanu 84 % a průměrnou koncentraci na odtocích ČOV dosahující hodnoty $0,33 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

Chlorací vody při úpravě pitné vody je možné docílit 20% degradace valsartanu. Následnou dávkou ozónu $5 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ bylo docíleno 76% degradace valsartanu při tomto stupni čištění po 15–20 minutách (Huerta-Fontela a kol., 2011).

2.8. Verapamil



Verapamil je organická sloučenina s molekulovým vzorcem $C_{27}H_{38}N_2O_4$ a systematickým názvem: 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-{[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl](methyl)amino}-2-isopropylpentannitril. Jeho molekulová hmotnost je $454,602 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 3,79 (<http://chemspider.com>).

2.8.1. Význam

Verapamil je blokátor vápníkového kanálu, antihypertenzivum a antiarytmikum. Je účinnou látkou mnoha léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice eviduje více než 15 léčiv obsahujících verapamil (Verahexal RR, Verapamil AL, Verogalid ER, Lekoptin atd.) a verapamil v kombinaci s jinými účinnými látkami. Obsah sloučenin verapamilu v jednotlivých tabletách se většinou pohybuje v rozmezí 40–240 mg (<http://www.sukl.cz>).

Verapamil je dle WHO klasifikován mezi selektivní blokátory vápníkového kanálu s přímými srdečními efekty (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem C08DA01. Jeho DDD je 240 mg (<http://www.whocc.no>).

Z příbalové informace léku Isoptin 40 mg je možné zjistit následující informace. Verapamil omezuje vstup vápníku do buněk hladkého svalstva cév, svalových buněk, ale i srdečního převodního systému. Vyvolává rozšíření cév, zejména cév zásobujících srdeční sval a zpomaluje vedení vzruchu v srdci. Je vhodný k léčbě hypertenze všech stupňů závažnosti. Má také antiarytmický účinek a je využíván při léčbě anginy pectoris. Je užíván také při prevenci srdečního infarktu u pacientů, kteří už infarkt prodělali (<http://www.sukl.cz>).

2.8.2. Výskyt v životním prostředí

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství verapamilu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 4 846 kg (434 005 balení léků). Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo 3 548 kg verapamilu (316 836 balení léků). Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Verapamil se spolu s dalšími farmaky dostává do životního prostředí především odpadními vodami. Přestože jsou jeho koncentrace zachycovány na odtocích ČOV (rozmezí 14–190 ng·l⁻¹), nebyly jeho koncentrace v povrchové vodě (řeka) detekovány (Batt a kol., 2008).

Z dostupných zdrojů se další informace nepodařilo zjistit, neexistuje mnoho publikací o environmentálních koncentracích verapamilu.

2.8.3. Možnosti odstranění

Informace o účinnosti běžných ČOV (se zařazeným sekundárním stupněm čištění) při odstraňování verapamilu nejsou příliš známé. Zjištěná hodnota průměrné koncentrace verapamilu na odtoku sedmi ČOV v USA dosáhla hodnoty 0,084 µg·l⁻¹ (Batt a kol., 2008). Tato hodnota je v porovnání s předešlými farmaky poměrně nízká.

Možností pro úplné odstranění verapamilu při čistícím procesu je využití ozonizace. V provedené studii byly analyzovány vzorky odtokové vody z šesti ČOV. Výsledky prokázaly 100% účinnost při odstranění verapamilu. V závislosti na složení odtokové vody ČOV musely být použity různé koncentrace O₃. Dávky ozónu se pohybovaly v rozmezí < 0,5–10,5 mg·l⁻¹. Průměrná hodnota použité dávky O₃ pro 100% odstranění verapamilu byla 5,73 mg·l⁻¹ (Antonίου a kol., 2013).

Další možností efektivního odstranění verapamilu z odpadních vod je membránový bioreaktor (MBR). Provedený pokus prokázal účinnost odstranění verapamilu na úrovni 88 % (Tadkaew a kol., 2011).

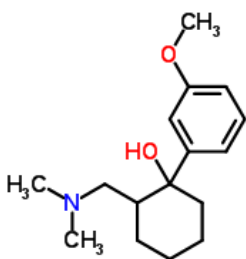
2.8.4. Toxicita

Z provedeného testu akutní toxicity verapamilu pro juvenilního pstruha duhového byla stanovena hodnota 96h LC50 2,72 mg·l⁻¹. Tato hodnota je v porovnání s předešlými farmaky několikanásobně nižší, což svědčí o vyšší toxicitě verapamilu ve vodním prostředí. I když je tato hodnota LC50 mnohem vyšší než skutečné environmentální koncentrace, je důležité zabývat se také projevy chronické expozice environmentálním koncentracím (Li a kol., 2010).

Chronickou toxicitu verapamilu u pstruha duhového při environmentální koncentraci (0,5 µg·l⁻¹) po dobu 0, 21 a 42 dní zkoumali Li a kol. (2011b). Při této koncentraci nebyly zaznamenány signifikantní změny sledovaných parametrů (hematologické parametry, morfologické ukazatele a antioxidační odezvy různých tkání).

Test akutní toxicity u *Daphnia magna* 24h LC50 prokázal vyšší toleranci k verapamilu než u ryb. Hodnota LC50 byla v tomto případě stanovena na 21 mg·l⁻¹. 21-denní test chronické toxicity u *Daphnia magna* při koncentraci verapamilu 4,2 mg·l⁻¹ prokázal oproti kontrole snížení růstu, prodloužení intervalu do první reprodukce, 90% snížení počtu reprodukováných jedinců, a redukci počtu potomků na 1 samici z původních 27 na 1 (Le a kol., 2011).

2.9. Tramadol



Tramadol je sloučenina o složení charakterizovaném molekulovým vzorcem C₁₆H₂₅NO₂ a systematickým názvem:

2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyklohexanol. Jeho molekulová hmotnost je 263,375 g·mol⁻¹ a experimentálně zjištěný rozdělovací koeficient oktanol-voda (Log Kow) 2,63 (<http://chemspider.com>).

2.9.1. Význam

Tramadol se používá k výrobě léčiv. Jeho sloučeniny jsou účinnou látkou více než 50 druhů léčiv, které eviduje Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice. Jsou to léčiva jako Protradon, Traceta, Tramadol Mylan, Tramadol Retard Actavis atd. (<http://www.sukl.cz>).

Tramadol je dle WHO klasifikován jako opioid (indikační skupina) charakterizovaný ATC kódem N02AX02. Jeho DDD je 100 mg (<http://www.whocc.no>).

Příbalová informace léku Protradon uvádí užití tramadolu při tlumení bolesti. Užívá se k léčbě středně silných až silných bolestí. Patří do skupiny léků, které ovlivňují centrální nervový systém a jsou podobné opiátům. Mechanismem účinku je působení na zvláštní nervové buňky v mozku a míše (<http://www.sukl.cz>).

2.9.2. Výskyt v životním prostředí

Státní ústav pro kontrolu léčiv udává dodané množství tramadolu, jako součásti léčiv, do českých lékáren v roce 2012 více než 4 959 kg (1 756 555 balení léků) a dalších 830 332 balení léků v kombinaci s jinými účinnými látkami (není známa hmotnost tramadolu). Ve stejném období 2 208 lékáren (průměr za 4 čtvrtletí) z celkového počtu 2 722 lékáren a odloučených pracovišť vydalo 3359 kg tramadolu (1 009 243 balení léků) a dalších 570 498 balení léků v kombinaci s jinými účinnými látkami (není známa hmotnost tramadolu). Hlášení lékáren o vydaných léčivých přípravcích zahrnují pouze přípravky vydávané na základě lékařského předpisu nebo vydané v rámci kategorie bez lékařského předpisu s omezením (<http://www.sukl.cz>).

Největším zdrojem tramadolu v povrchových vodách jsou odtoky ČOV. Jeho koncentrace jsou závislé na množství ČOV v povodí a také na koncentracích v příslušných odtocích ČOV. Nedávný výzkum na různých německých tocích prokázal koncentrace tramadolu v rozmezí od < 25 do 381 ng·l⁻¹ (Rua-Gomez a Püttmann, 2012a).

Průměrné koncentrace tramadolu ve Velké Británii v řece Taff dosahovaly hodnot pod mezí detekce až po maximální zjištěnou hodnotu 3 984 ng·l⁻¹. V řece Ely byla zjištěna nejvyšší kontaminace tramadolem 1 717 ng·l⁻¹. Při různých průtocích v řece (44 m³·s⁻¹; 8,4 m³·s⁻¹) byly zjištěny rozdíly také v příslušných koncentracích tramadolu (cca 250 ng·l⁻¹ respektive > 2 000 ng·l⁻¹) (Kasprzyk-Hordern a kol., 2008).

2.9.3. Možnosti odstranění

Běžné ČOV se zařazeným sekundárním stupněm čištění nedosahují dostatečné účinnosti při odstraňování tramadolu. Verlicchi a kol. (2012) uvádí průměrnou účinnost eliminace tramadolu 23 % a průměrnou koncentraci na odtocích ČOV dosahující hodnoty neuvěřitelných $20 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$. Jiná studie provedená u čtyř čistíren odpadních vod v Německu uvádí účinnost odstranění na úrovni cca 20–50 % a koncentrace na přítoku dvou z těchto ČOV $0,49$ a $0,24 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (Rua-Gomez a Püttmann, 2012b).

Jinou možností eliminace tramadolu je využití ozonizace jako terciálního čištění na ČOV. Rua-Gomez a kol. (2012c) zjistili, že použitá dávka $0,6 \text{ mg O}_3\cdot\text{m}^{-3}$ způsobí > 95% odstranění tramadolu. Dále popsali, že GAC (granulované aktivní uhlí) systém, zařazený jako terciální stupeň ČOV, odstraní > 90 % tramadolu.

2.9.4. Toxicita

Z testu akutní toxicity tramadolu u *Daphnia magna* 24h LC50 byla stanovena hodnota LC50 na $170 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$. 21-denní test chronické toxicity u *Daphnia magna* při koncentraci tramadolu $34 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ prokázal oproti kontrole snížení růstu o více než polovinu, 90% snížení počtu reprodukováných jedinců, a redukci počtu potomků na 1 samici z původních 27 na méně než 1 (Le a kol., 2011).

3. Materiál a metodika

3.1. Popis ČOV České Budějovice

ČOV České Budějovice byla postavena jako mechanicko-biologická čistírna v polovině 60. let minulého století. Z důvodu nedostatečné kapacity (160 000 ekvivalentních obyvatel) došlo v polovině 80. let k zahájení výstavby nové ČOV na původním místě (pravý břeh Vltavy u jezu v Českém Vrbném). Do trvalého provozu byla uvedena až v roce 1997. Nová ČOV však nebyla schopna dodržovat tehdy platné odtokové limity v ukazatelích CHSK (chemická spotřeba kyslíku), fosforu a sloučenin dusíku. Proto došlo v letech 1998–2000 k intenzifikaci biologického stupně na současných 375 000 ekvivalentních obyvatel. Byla provedena modernizace klasické aktivace s jemnobublinnou aerací na systém R-AN-D-N (Stara, 2013).

Na ČOV České Budějovice je připojeno 110 000–112 000 obyvatel. Mechanická část technologie ČOV se skládá z česlí, lapáků písku, lapačů tuků a olejů a sedimentačních nádrží. Biologickou část tvoří především aktivační nádrže a dosazovací nádrže. Na obě části navazuje kalové hospodářství. Ostatní technické údaje jsou uvedeny v Tabulce č.1.

Tabulka č.1: Technické údaje o ČOV České Budějovice (Stara, 2013)

Projektovaná kapacita ČOV		Využitelné objemy nádrží biologického stupně	
ekvivalentní obyvatelé	375 000 EO	regenerace	2 x 3 455 m ³
Q ₂₄	90 000 m ³ ·d ⁻¹	anaerobie	2 x 1 420 m ³
Q _{max} splašková linka	1 700 l·s ⁻¹	denitrifikace	2 x 3 095 m ³
Q _{max} dešťová linka	4 300 l·s ⁻¹	nitrifikace	2 x 8 250 m ³
látková kapacita dle BSK ₅	22 500 kg·d ⁻¹	dosazovací nádrže	4 x 8 010 m ³

3.2. Použité chemikálie

Methanol a acetonitril (Li Chrosolv Hypergrade), v kvalitě pro použití při LC-MS analýze, byly zakoupeny od firmy Merck (Darmstadt, Německo). Kyselina mravenčí, použitá k okyselení mobilních fází, byla zakoupena od firmy Labicom (Olomouc, Česká republika). Ultračistá voda byla připravena Aqua-MAX-Ultra systémem (Younglin, Kyounggi-do, Korea). Všechna farmaka byla dodána jako pevné látky v čistotě analytického standardu nebo v čistotě vyšší než 98 % cílové sloučeniny. Trimethoprim ($^{13}\text{C}_3$) byl zakoupen od Cambridge Isotope Laboratories (Andover, MA, USA), karbamazepin (D_{10}) a amitriptylin (D_6) byly zakoupeny od CDN Isotopes (Pointe-Claire, Quebec, Kanada). Zásobní roztoky všech farmak byly připraveny v methanolu. Jejich koncentrace byla $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$, následně byly uskladněny v mrazicím boxu při -20°C .

3.3. Odběr vzorků

Odběr vzorků na ČOV v Českých Budějovicích provedli pracovníci firmy Čevak. Vzorkování probíhalo v období od začátku března 2011 do konce února 2012. Časově proporcionální denní slévané vzorky odpadní vody na přítoku a odtoku ČOV byly odebírány po dobu 24 hodin.

Samotný odběr byl zajištěn pomocí automatického vzorkovače (časově proporcionální vzorkování, ASP-STATION 2000_sampler, vyroben firmou E+H). Automatický vzorkovač odebíral vzorky vody každých 15 minut. Po 24-hodinovém intervalu byly vzorky homogenizovány tak, aby bylo možno určit průměrnou denní koncentraci farmak. Denní vzorky pak pracovníci ČOV odebrali do plastových lahví a okamžitě zmrazili. Vzorky pak byly uskladněné ve zmrazeném stavu až do okamžiku jejich analýzy.

Před analýzou jsme vzorky rozmrazili, odpadní vodu jsme pak pomocí injekční jehly odebrali do injekční stříkačky v množství přibližně 8,5 ml a následně přes stříkačkový filtr ($0,45 \mu\text{m}$, regenerovaná celulóza, Labicom, Olomouc, Česká republika) převedli do předem zvážené lahvičky se septem vhodné pro automatický dávkovač. Zvážili jsme hmotnost vody v lahvičce s přesností na tisíce gramů a poté přidali 10 ng každého vnitřního standardu. Každý denní směsný vzorek byl takto připraven ve třech opakováních.

3.4. LC-MS/MS analýza

Pro stanovení cílových farmak byl použit trojitý kvadrupolový hmotnostní spektrometr MS/MS TSQ Quantum Ultra (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, USA) spolu s HPLC pumpami Accela 1250 LC, Accela 600 LC (Thermo Fisher Scientific) a automatickým dávkovačem HTS XT-CTC (CTC Analytics AG, Zwingen, Švýcarsko). Systém byl zapojen jako in-line SPE automatická extrakce s následnou analýzou pomocí HPLC a tandemovou hmotnostní detekcí (in-line SPE/LC-MS/MS).

Pro extrakci analytů byla použita kolona Hypersil Gold (20 mm délka × 2,1 mm vnitřní průměr, 12 µm částice) od Thermo Fisher Scientific (San Jose, CA, USA). Kolony Cogent Bidentate C18 (50 mm x 2,1 mm, 4-µm velikost částic) od MicroSolv Technology Corporation (Eatontown, USA) a Hypersil Gold (50 mm×2,1 mm, 3 µm částice) od Thermo Fisher Scientific (San Jose, CA, USA) byly použity jako analytické kolony.

3.5. Analytický postup

Detailní popis MS/MS přechodů a konfigurace SPE-LC-MS/MS systému byly již dříve popsány Grabicem a kol. (2012) a Khanem a kol. (2012). Použité podmínky MS/MS detekce a příslušné vnitřní standardy pro cílová farmaka jsou uvedeny v Tabulce č.2.

Tabulka č.2: Použité přechody a interní standardy při LC-MS/MS analýze

Sloučenina	Rodičovský iont	Kvantifikační produktový iont	Kvalifikační produktový iont	Vnitřní standard
Karbamazepin	237	194	193	10D ² karbamazepin
Diklofenak	296	215	217	3C ¹³ amitriptylin
Atenolol	267	145	190	3C ¹³ trimethoprim
Metoprolol	268	191	159	3C ¹³ trimethoprim
Sotalol	273	255	213	3C ¹³ trimethoprim
Bisoprolol	326	116	74	3C ¹³ trimethoprim
Valsartan	343	304	191	3C ¹³ amitriptylin
Verapamil	455	303	165	10D ² karbamazepin
Tramadol	264	58	246	3C ¹³ trimethoprim

Pro výpočet koncentrací analyzovaných sloučenin byla použita metoda izotopového ředění a vnitřního standardu. Limit stanovitelnosti (LOQ) pro simultánní analýzu farmak byl určen z kalibrační křivky ve vodě v koncentračním rozsahu od 10 ng·l⁻¹ do 2500 ng·l⁻¹, jako jedna čtvrtina koncentrace nejnižšího kalibračního bodu

v lineární oblasti (relativní směrodatná odchylka (RSD) průměrného odezвовého faktoru < 30 %).

Kalibrační křivka byla měřena každý den v průběhu analýzy na začátku a na konci sekvence pro kontrolu stability analytického systému.

Pro každou sloučeninu byl posouzen matricový efekt (potlačení ionizace nebo její zvýšení) pomocí tzv. matricového standardu. Tento standard byl připraven ze vzorku odpadní vody, do které byly přidány vnitřní standardy ($1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) a také cílové sloučeniny ($10 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$).

Výstupem HPLC/MS/MS analýzy je chromatogram, kde je odezva jednotlivých sloučenin vykreslena jako chromatografický pík. Pro kvantifikaci byly použity plochy píků pro každý přechod daného analytu.

3.6. Výpočet koncentrací

Samotnou analýzu LC-MS/MS a integraci plochy pod křivkou píku provedli pracovníci Laboratoře environmentální chemie Fakulty rybářství a ochrany vod. Následně mi byly předány výsledné hodnoty obsahů ploch jednotlivých píků k dalším výpočtům. Veškeré výpočty jsem provedl pomocí programu Microsoft Office Excel 2003.

Prvním krokem výpočtů bylo stanovení odezвовého faktoru (OF), který jsem spočítal pro všechna sledovaná farmaka a všechny koncentrace kalibrační křivky dle následujícího vzorce.

$$OF = \frac{S_P}{S_{IS}} \times \frac{N_{IS}}{N_P}$$

S_Pplocha píku stanovovaného farmaka
 S_{IS}plocha píku vnitřního standardu
 N_Pmnožství stanovovaného farmaka
 N_{IS}množství vnitřního standardu

Následně jsem stanovil pro jednotlivá farmaka průměrný odezвовý faktor (POF) celé kalibrační křivky. Z výsledné hodnoty POF jsem pak stanovil relativní směrodatnou odchylku (RSD) dle následujícího vzorce.

$$RSD = \frac{STD}{POF}$$

STDsměrodatná odchylka OF

Pokud byla $RSD > 30 \%$ bylo nutné hodnoty OF nejnižších hodnot kalibrační křivky postupně odstraňovat z výpočtu, dokud nebyla splněna podmínka $RSD \leq 30\%$.

Z důvodu použité matrice (odpadní voda), která je silně zatížena různými sloučeninami, bylo nejdříve nutné provést korekci vlivu této matrice na stanovení koncentrací farmak. K tomuto účelu jsem využil matricového korekčního faktoru (MKF), který jsem spočítal pomocí následných výpočtů u matricových vzorků zvlášť pro přítok a odtok. Nejdříve jsem určil koncentraci příslušného farmaka v matricovém vzorku (KPM) a následně koncentraci farmaka (KP) ve vzorku odpadní vody, ze které byl matricový vzorek připraven. V obou případech byla koncentrace (KPM, KP) stanovena podle následujícího výpočtu.

$$KPM(KP) = \frac{S_P}{S_{IS}} \times \frac{N_{IS}}{POF}$$

Samotný MKF pro jednotlivá farmaka jsem pak stanovil zvlášť pro odtok a přítok pomocí následujícího vzorce.

$$MKF = \frac{KPM - KP}{100}$$

MKF byl použit k výpočtu korekčního faktoru (KF), který je důležitý k samotnému výpočtu koncentrací cílových farmak v odpadní vodě. KF jsem určil pro všechna sledovaná farmaka zvlášť pro přítok a odtok.

$$KF = MKF \times POF$$

Koncentrace sledovaných farmak (K) jsem spočítal pomocí následujícího výpočtu, kde byly použity obsahy ploch příslušných vnitřních standardů a příslušné korekční faktory pro přítok a odtok odpadní vody. Ve výpočtu byla také použita hmotnost analytu (M_A).

$$K = \frac{\frac{S_P}{S_{IS}} \times \frac{N_{IS}}{KF}}{M_A}$$

Z takto vypočtené koncentrace pro všechny tři vzorky odpadní vody příslušného dne jsem stanovil průměrnou koncentraci, a tu pak porovnal s limitem stanovitelnosti (LOQ). Výpočet LOQ probíhal podobně jako výpočet koncentrace sledovaných farmak. Ovšem pro limit stanovitelnosti jsem při výpočtu použil plochu píku příslušného

farmaka u nejnižší koncentrace kalibrační křivky, která pak splňovala podmínku RSD odezvového faktoru $\leq 30\%$. Výsledná koncentrace pak byla vydělena 4 ($LOQ = K_{LOQ}/4$).

Pokud byla průměrná koncentrace farmaka v daném dni nižší než průměrná LOQ do výsledků bylo uvedeno $<$ hodnota LOQ.

3.7. Výpočet účinnosti ČOV

Účinnost technologie ČOV pro eliminaci jednotlivých farmak (RE) jsem určil z průměrných denních koncentrací na přítoku (PK) a na odtoku (OK). Pro výpočet jsem použil tento vzorec.

$$RE(\%) = \frac{PK - OK}{PK}$$

V několika málo případech byla vypočtená koncentrace farmak na odtoku ČOV pod mezí stanovitelnosti. Z tohoto důvodu jsem k dalším výpočtům použil polovinu hodnoty LOQ.

Pro porovnání účinnosti ČOV v letním a zimním období byly užity denní hodnoty eliminace jednotlivých farmak za obě období. Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu Statistica verze 9.1 (StatSoft ČR). Data byla porovnána neparametrickými metodami, a to protože u nich nebyla prokázána homogenita rozdělení. K porovnání úrovně eliminace cílových farmak ČOV obou období byl tedy použit Kruskal-Wallisův ANOVA test.

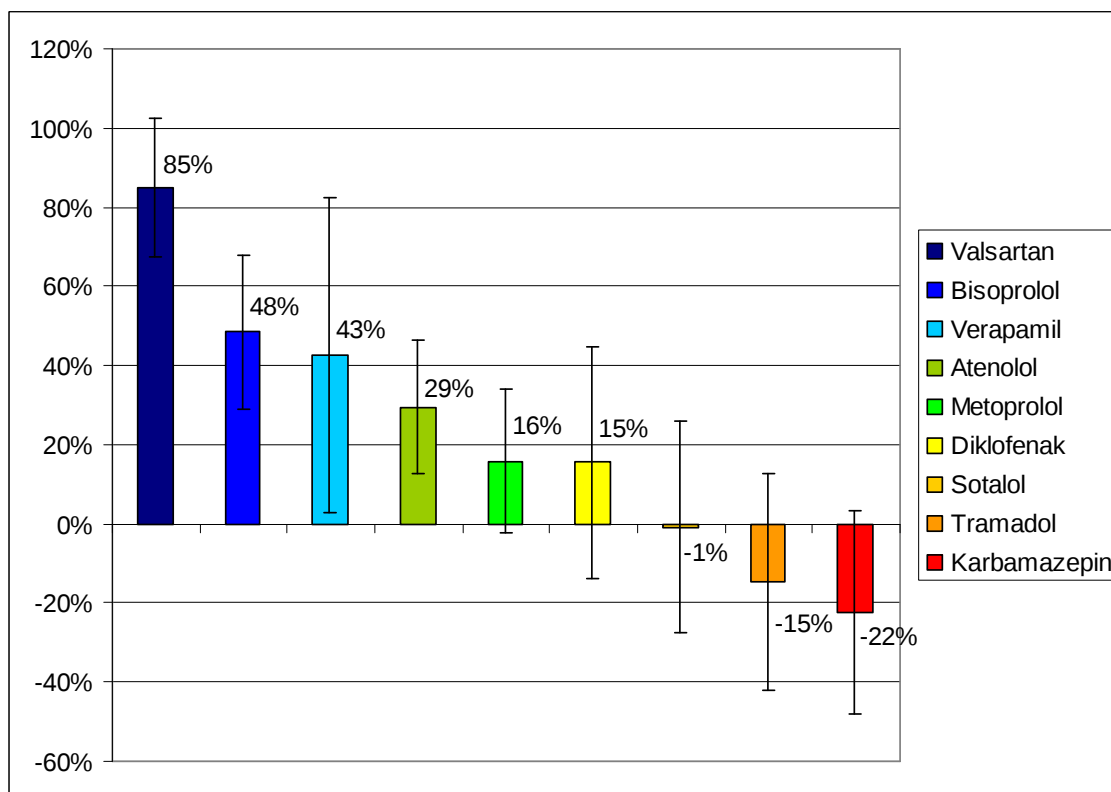
4. Výsledky a diskuze

Celkem bylo provedeno 134 odběrů v období od března 2011 do února 2012. To představuje celkem 268 vzorků – 134 vzorků odpadní vody na vstupu a 134 vzorků přečištěné odpadní vody. Vzorky odpadní vody, které byly odebrány ve dnech, kdy denní průtok ČOV dosahoval více než $60\,000\text{ m}^3\cdot\text{den}^{-1}$, nebyly z důvodu nestandardních podmínek do této práce zahrnuty. Jednalo se o 10 dní, tedy 20 vzorků, kdy denní průtok přesáhl zmíněnou hranici. Počet použitých odebraných vzorků v jednotlivých měsících je uveden v Tabulce č.3. Denní průtoky ČOV se pohybovaly v rozmezí 19 190 až $58\,400\text{ m}^3\cdot\text{den}^{-1}$. Závislost účinnosti ČOV při odstraňování cílových farmak na průtoku nebyla v tomto rozsahu zaznamenána.

Tabulka č.3 (počty vzorků v jednotlivých měsících)

Měsíc	Břez.	Dub.	Kvěť.	Čer.	Červ.	Srp.	Zář.	Říj.	List.	Pros.	Led.	Ún.
Počet vzorků	22	22	22	16	10	26	20	20	24	20	20	26

Průměrné roční účinnosti ČOV krajského města České Budějovice při eliminaci všech cílových farmak jsou uvedeny v Grafu č.1.



Graf č.1: Průměrné roční účinnosti ČOV při eliminaci sledovaných farmak (včetně STD)

4.1. Karbamazepin

Denní koncentrace karbamazepinu v odpadní vodě byly ve všech případech nad mezí stanovitelnosti.

4.1.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Všechny zjištěné denní koncentrace karbamazepinu na přítoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.2. Nejnižší stanovená denní koncentrace karbamazepinu na přítoku ČOV byla na úrovni $0,170 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (září), nejvyšší pak $1,051 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor).

Průměrné měsíční koncentrace karbamazepinu byly v rozmezí $0,352 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $0,859 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.1.

Průměrná roční koncentrace karbamazepinu na přítoku byla $0,479 \pm 0,171 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.1.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnoty všech změřených denních koncentrací karbamazepinu na odtoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.2. Hodnota nejnižší stanovené denní koncentrace karbamazepinu na odtoku ČOV byla $0,220 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (říjen), nejvyšší denní koncentrace dosáhla hodnoty $1,36 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor).

Průměrné měsíční koncentrace karbamazepinu byly v rozmezí $0,370 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (červenec) až $1,18 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Jednotlivé měsíční koncentrace uvádí Příloha č.2.

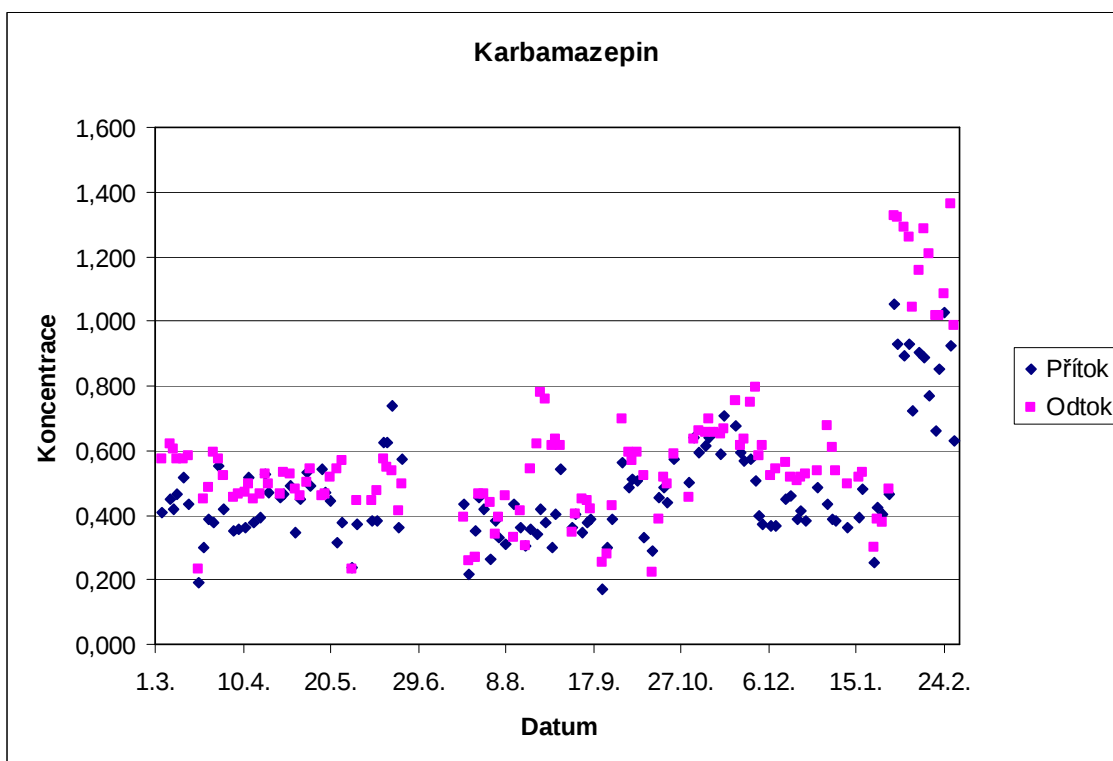
Průměrná roční koncentrace karbamazepinu na odtoku byla $0,581 \pm 0,238 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.1.3. Účinnost odstranění

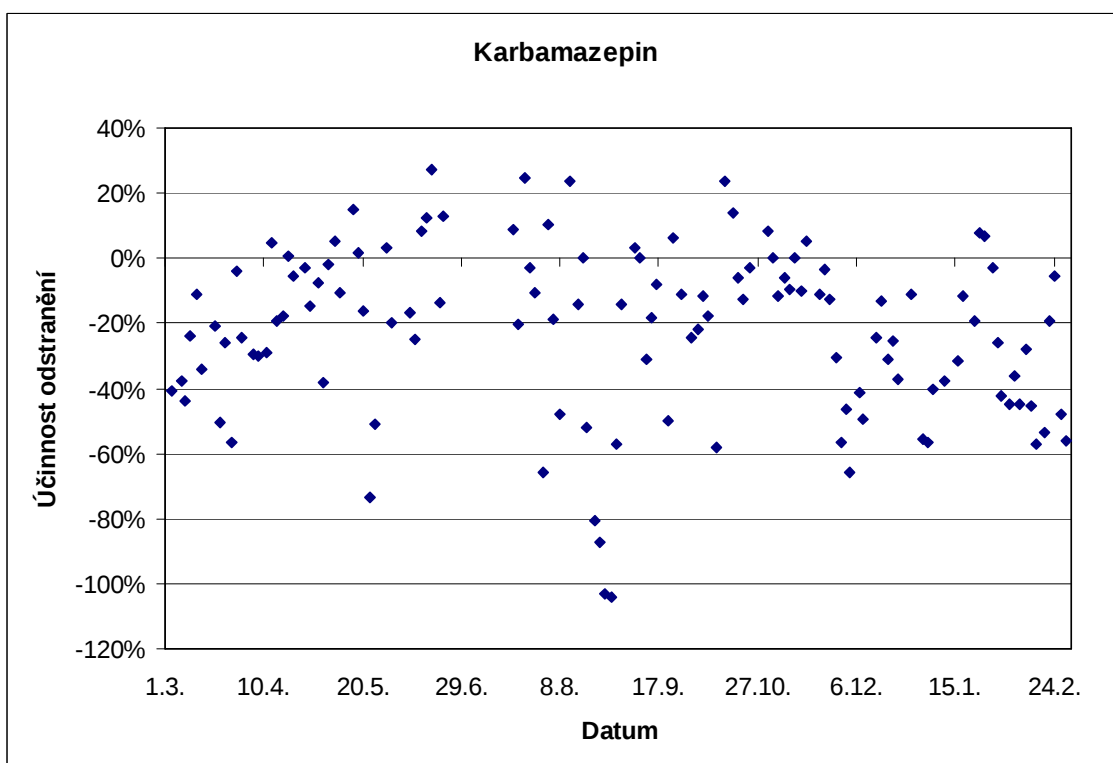
Účinnost odstranění karbamazepinu byla poměrně nízká, její denní hodnoty se pohybovaly od -104 % do 27 % a jsou zobrazeny v Grafu č.3. Ve většině případů byla účinnost odstranění karbamazepinu v záporných hodnotách, což znamená, že koncentrace na odtoku ČOV dosahovaly vyšších hodnot než na jejím přítoku.

Průměrná roční účinnost odstranění karbamazepinu dosáhla hodnoty $-22 \pm 26 \%$ a byla ze všech studovaných farmak nejnižší. Je srovnatelná s hodnotami účinnosti ČOV uvedenými autory Zhang a Geissen (2008), které byly většinou pod hranicí 10 %.

Verlicchi a kol. (2012) uvádí průměrnou účinnost eliminace karbamazepinu u různých ČOV končících sekundárním stupněm čištění na úrovni 18 % (vychází z 31 studií). U 11 ČOV byla účinnost v záporných hodnotách a to v rozmezí -122 % až -3 %.



Graf č.2: Denní koncentrace karbamazepinu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.3: Denní účinnost odstranění karbamazepinu ČOV

4.2. Diklofenak

Všechny zjištěné denní koncentrace diklofenaku v odpadní vodě byly nad mezí stanovitelnosti.

4.2.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Hodnoty denních koncentrací diklofenaku na přítoku ČOV se pohybovaly v rozmezí $0,345 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $1,23 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (duben). Všechny tyto denní koncentrace jsou zobrazeny v Grafu č.4.

Nejnižší průměrná měsíční koncentrace diklofenaku byla zaznamenána v srpnu ($0,591 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$), nejvyšší pak v měsíci listopadu ($0,886 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.1.

Hodnota průměrné roční koncentrace diklofenaku na přítoku byla $0,76 \pm 0,16 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.2.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnoty všech změřených denních koncentrací diklofenaku na odtoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.4. Hodnota nejnižší stanovené denní koncentrace diklofenaku na odtoku ČOV byla $0,210 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen), nejvyšší denní koncentrace pak dosáhla hodnoty $1,21 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (listopad).

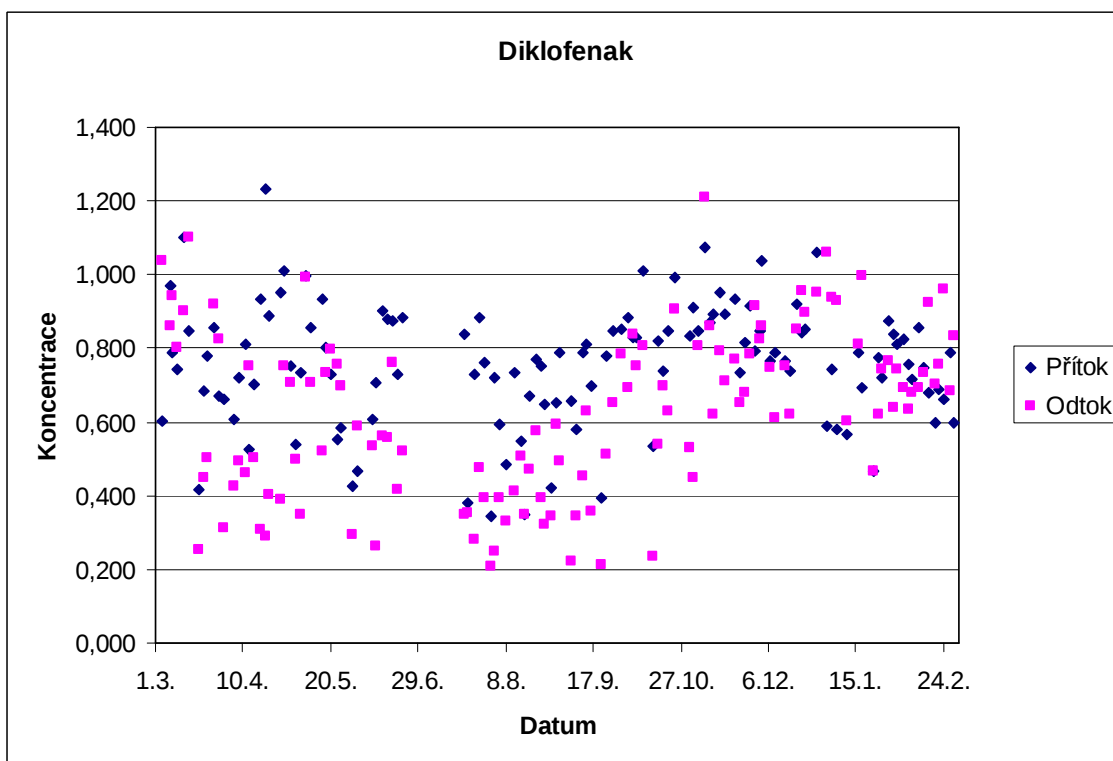
Průměrné měsíční koncentrace diklofenaku byly v rozmezí $0,370 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (červenec) až $0,807 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Jednotlivé měsíční koncentrace uvádí Příloha č.2.

Průměrná roční koncentrace diklofenaku na odtoku ČOV byla $0,63 \pm 0,23 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

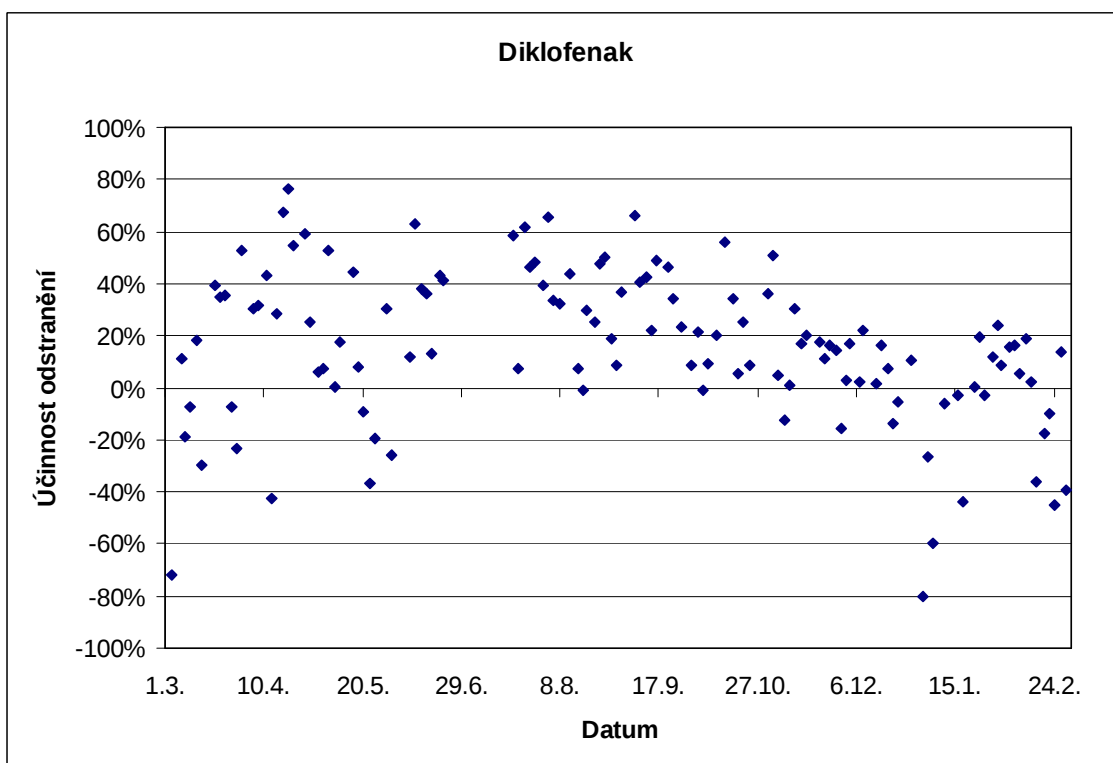
4.2.3. Účinnost odstranění

Denní účinnost odstranění diklofenaku se ve většině případů pohybovala v kladných hodnotách. Účinnost odstranění dosahovala hodnot od -80 % do 76 %, tyto hodnoty jsou zobrazeny v Grafu č.5.

Průměrná roční účinnost odstranění diklofenaku dosáhla hodnoty 15 ± 29 %. Autoři Zhang a Geissen (2008) udávají účinnost eliminace diklofenaku ČOV v rozmezí 0–80 % (většinou 21–40 %). Verlicchi a kol. (2012) uvádí průměrnou účinnost eliminace diklofenaku u ČOV končících sekundárním stupněm čištění na úrovni 29 % (u 3 ČOV účinnost v záporných hodnotách), v této práci vychází z 36 jiných studií. Průměrná roční účinnost námi sledované ČOV při odstranění diklofenaku je s těmito hodnotami srovnatelná.



Graf č.4: Denní koncentrace diklofenaku v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.5: Denní účinnost odstranění diklofenaku ČOV

4.3. Atenolol

Všechny zjištěné koncentrace atenololu v odpadní vodě ČOV byly nad mezí stanovitelnosti.

4.3.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Denní koncentrace atenololu na přítoku ČOV dosáhla svého minima $0,550 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ v červenci a svého maxima $2,42 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ v měsíci únoru. Všechny hodnoty denních koncentrací atenololu na přítoku jsou zobrazeny v Grafu č.6.

Průměrné měsíční koncentrace atenololu se pohybovaly v rozmezí $1,05 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $2,08 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Jejich hodnoty jsou uvedeny v Příloze č.1.

Hodnota průměrné roční koncentrace atenololu na přítoku ČOV byla $1,40 \pm 0,38 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$. Tato koncentrace byla ze všech stanovovaných farmak nejvyšší.

4.3.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnoty denních koncentrací atenololu na odtoku ČOV byly v rozmezí $0,387 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (květen) až $1,69 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Všechny hodnoty denních koncentrací atenololu na odtoku jsou zobrazeny v Grafu č.6.

Nejnižší průměrné měsíční koncentrace atenololu na odtoku ČOV bylo dosaženo v měsíci červnu ($0,659 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) a nejvyšší koncentrace v měsíci únoru ($1,48 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.2.

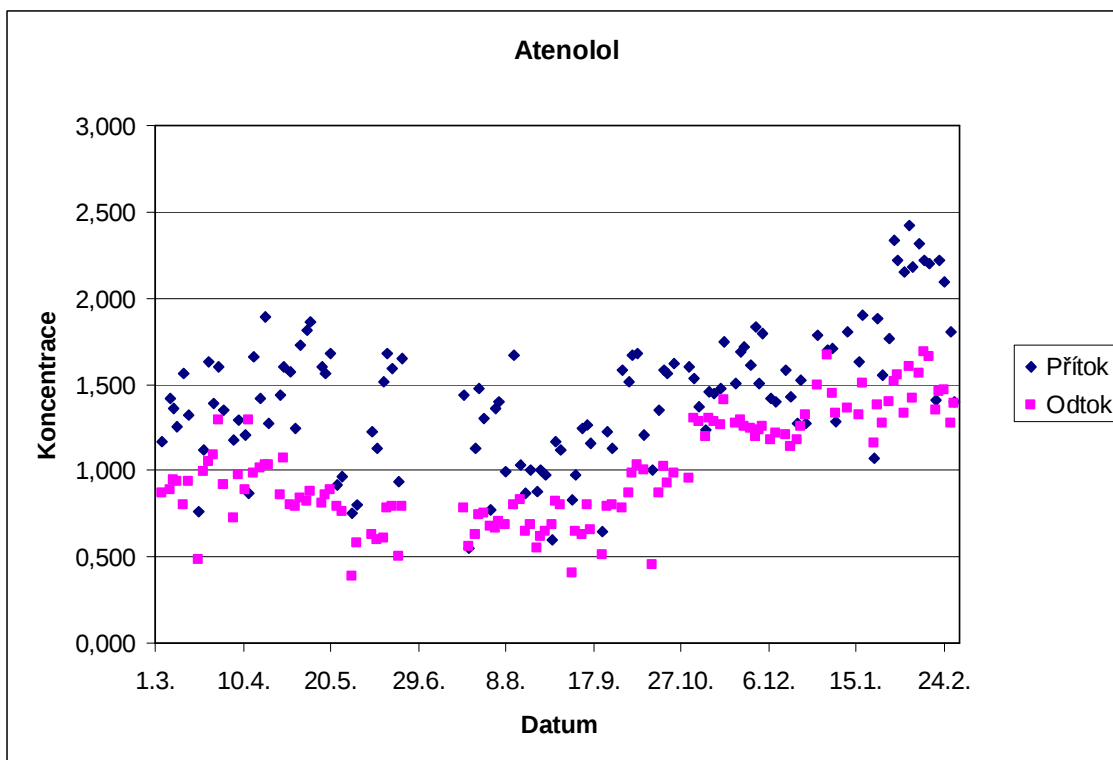
Hodnota průměrné roční koncentrace atenololu na odtoku ČOV byla $1,0 \pm 0,31 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$. Tato koncentrace byla ze všech sledovaných sloučenin nejvyšší.

4.3.3. Účinnost odstranění

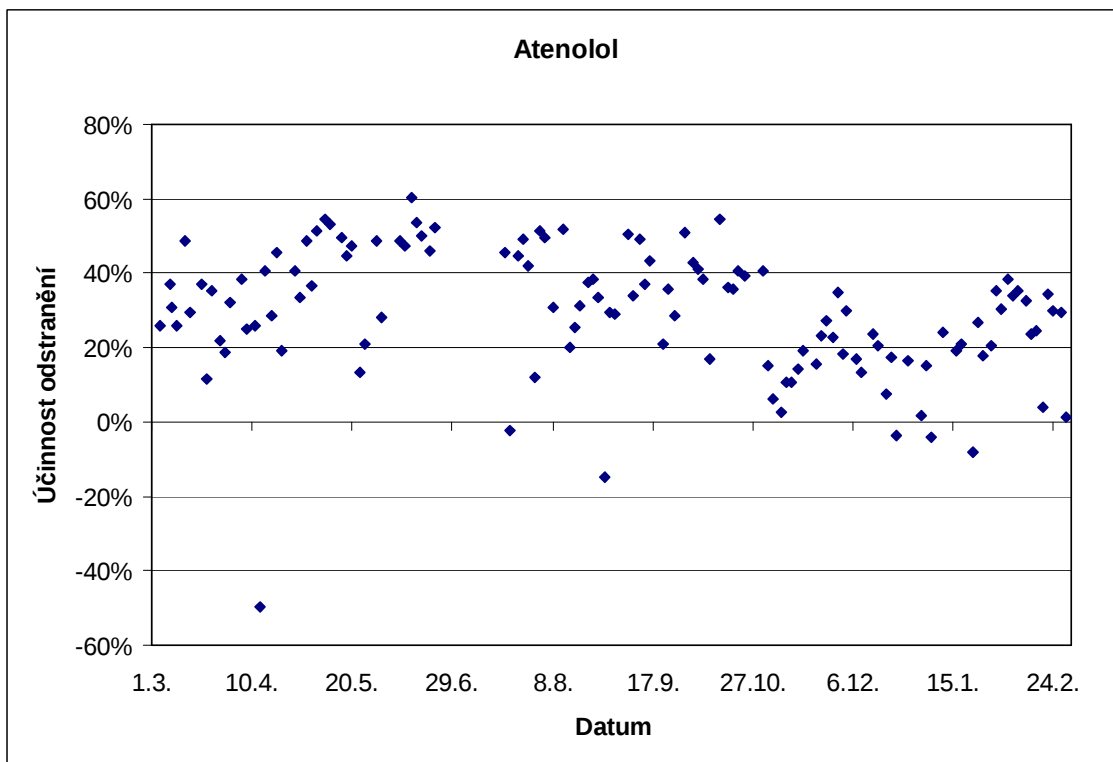
Denní účinnost odstranění atenolu se s výjimkou 6 případů pohybovala v kladných hodnotách. Účinnost odstranění se pohybovala v rozmezí hodnot od -50 % do 60 %. Tyto hodnoty jsou zobrazeny v Grafu č.7.

Celková roční účinnost odstranění atenololu dosáhla hodnoty $29 \pm 17 \%$ a je srovnatelná s již publikovanými daty. Verlicchi a kol. (2012) uvádějí průměrnou účinnost různých ČOV zakončených sekundárním stupněm čištění na úrovni 38 % (vychází ze 14 studií). Radjenovic a kol. (2009) udávají 61% účinnost eliminace atenololu v ČOV (Terrassa, Španělsko). Tato ČOV je svými parametry srovnatelná s ČOV České Budějovice. V jiné studii však Radjenovic a kol. (2007) uvedli účinnost

další srovnatelné ČOV (Rubí, Španělsko) při odstranění atenololu mnohem nižší (< 10 %).



Graf č.6: Denní koncentrace atenololu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.7: Denní účinnost odstranění atenololu ČOV

4.4. Metoprolol

Denní koncentrace metoprololu v odpadní vodě byly ve všech případech nad mezí stanovitelnosti.

4.4.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Nejnižší stanovená denní koncentrace metoprololu na přítoku ČOV byla na úrovni $0,472 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (červenec), nejvyšší pak $1,977 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Všechny zjištěné denní koncentrace metoprololu na přítoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.8.

Průměrné měsíční koncentrace metoprololu na přítoku byly v rozmezí $0,830 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $1,42 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.1.

Průměrná roční koncentrace metoprololu na přítoku ČOV byla $1,08 \pm 0,25 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.4.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnota nejnižší stanovené denní koncentrace metoprololu na odtoku ČOV byla $0,374 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (květen), nejvyšší denní koncentrace dosáhla hodnoty $1,48 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Hodnoty všech změřených denních koncentrací metoprololu na odtoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.8.

Průměrné měsíční koncentrace metoprololu na odtoku byly v rozmezí $0,657 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (červenec) až $1,20 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.2.

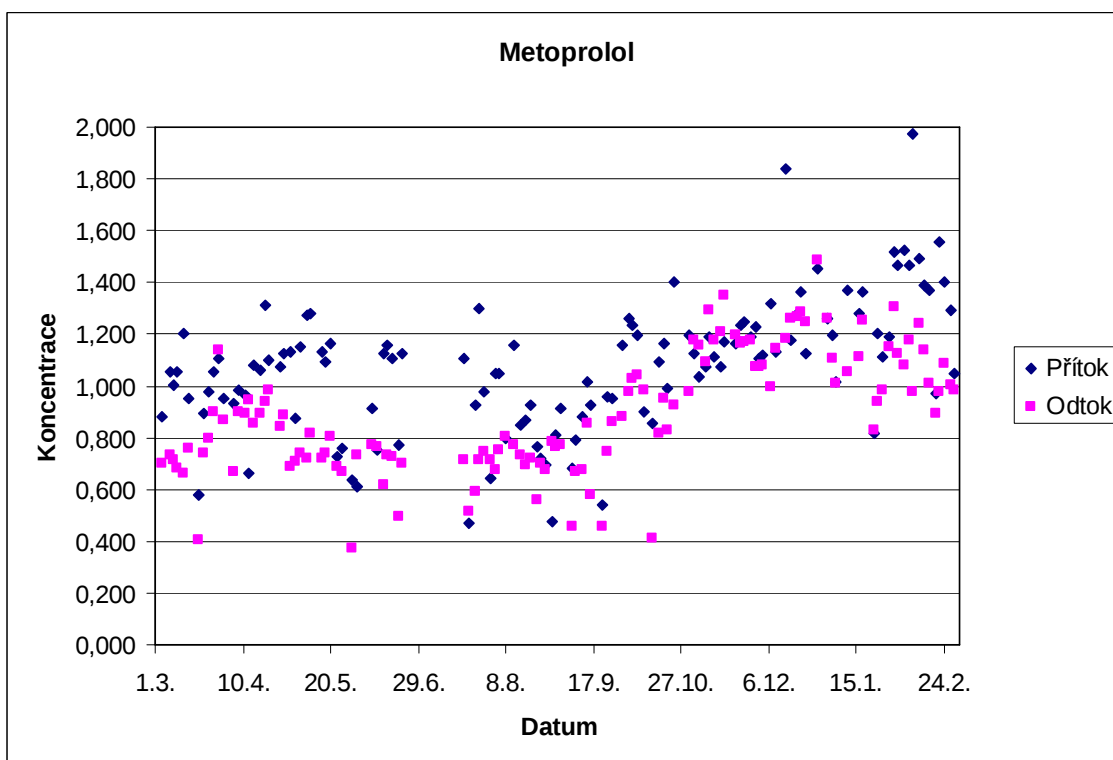
Průměrná roční koncentrace metoprololu na odtoku ČOV byla $0,892 \pm 0,230 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.4.3. Účinnost odstranění

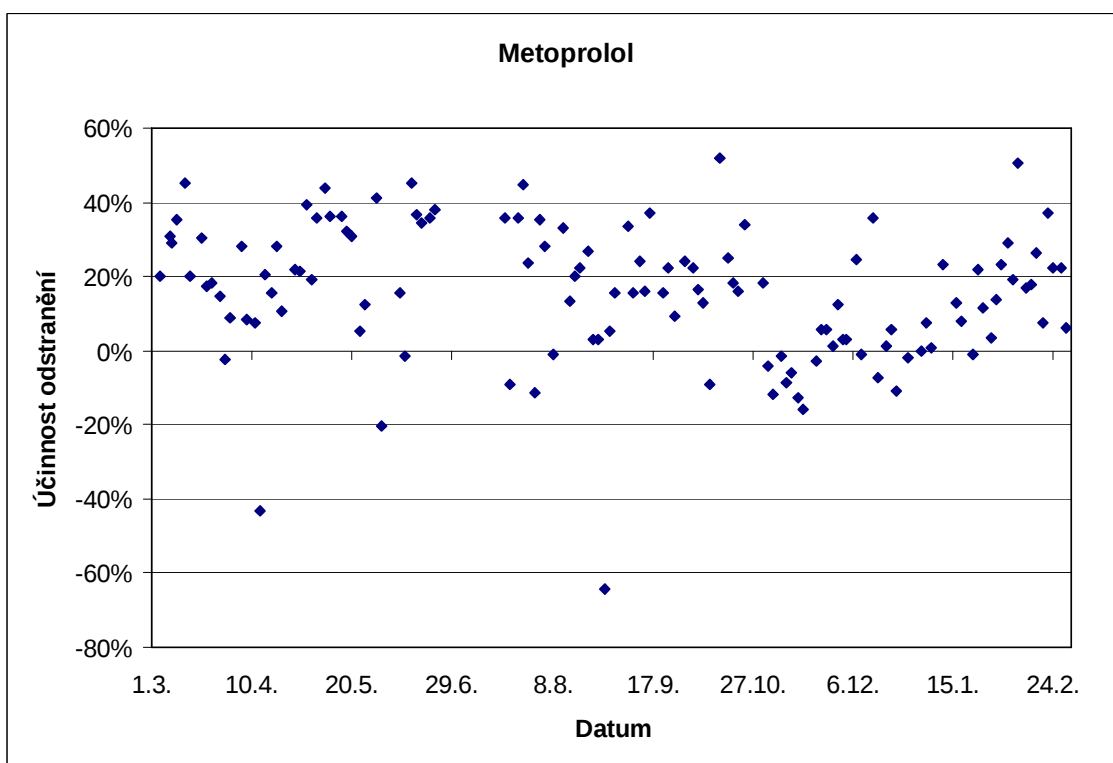
Účinnost odstranění metoprololu byla poměrně nízká, její denní hodnoty se pohybovaly od -64 % do 52 % a jsou zobrazeny v Grafu č.9.

Průměrná roční účinnost odstranění metoprololu dosáhla hodnoty $16 \pm 18 \%$. Hodnota je v souladu s průměrnou účinností uvedenou Verlicchim a kol. (2012) (24 %), vycházející z 12 různých studií. Podobnou účinnost ČOV zjistili také Radjenovic a kol. (2009). Uvedli účinnost srovnatelné ČOV (Terrassa, Španělsko) s ČOV České Budějovice při odstranění metoprololu na úrovni 25 %. V jiné studii však Radjenovic

a kol. (2007) udávají < 10% účinnost eliminace metoprololu v ČOV (Rubí, Španělsko), která je také svými parametry srovnatelná s ČOV České Budějovice.



Graf č.8: Denní koncentrace metoprololu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.9: Denní účinnost odstranění metoprololu ČOV

4.5. Sotalol

Všechny zjištěné denní koncentrace sotalolu v odpadní vodě se pohybovaly nad mezí stanovitelnosti.

4.5.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Hodnoty denních koncentrací sotalolu na přítoku ČOV byly v rozmezí $0,082 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $0,384 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Všechny denní koncentrace jsou zobrazeny v grafu č.10.

Nejnižší průměrná měsíční koncentrace sotalolu byla zaznamenána v srpnu ($0,142 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$), nejvyšší pak v měsíci únoru ($0,321 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.1.

Průměrná roční koncentrace sotalolu na přítoku byla $0,206 \pm 0,068 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.5.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnota nejnižší stanovené denní koncentrace sotalolu na odtoku ČOV byla $0,071 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (říjen), nejvyšší denní koncentrace dosáhla hodnoty $0,374 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Hodnoty všech změřených denních koncentrací sotalolu na odtoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.10.

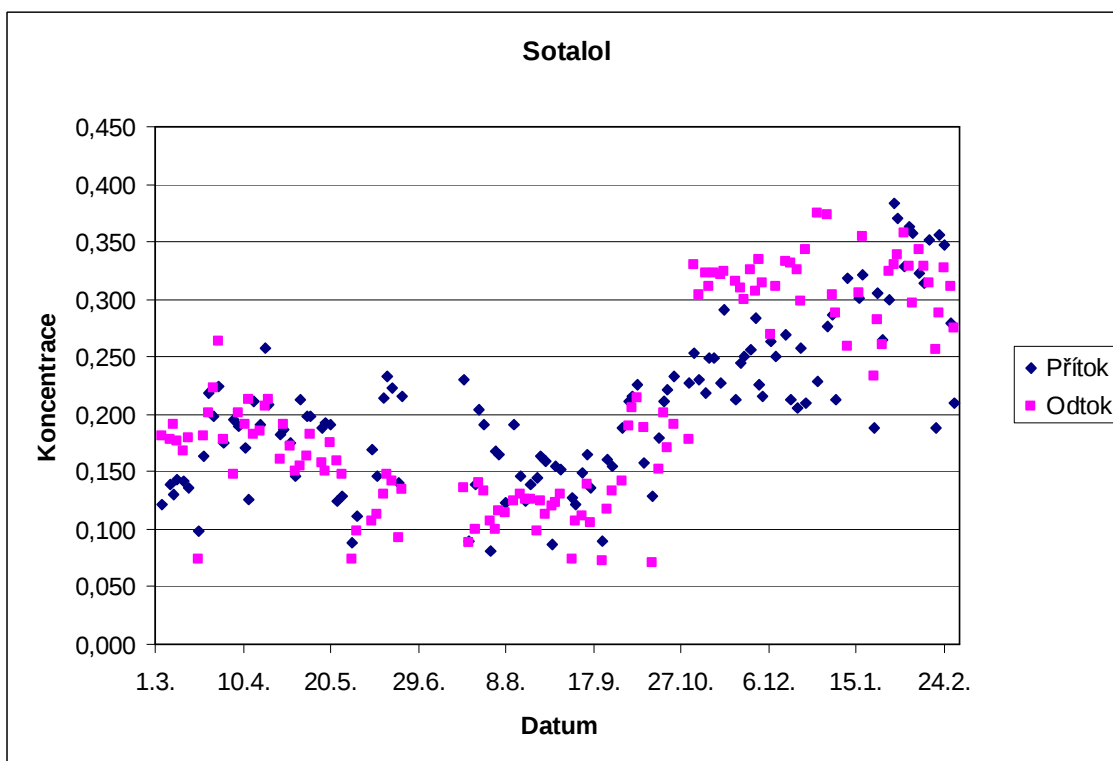
Průměrné měsíční koncentrace sotalolu se pohybovaly v rozmezí $0,113 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (září) až $0,324 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.2.

Průměrná roční koncentrace sotalolu na odtoku ČOV byla $0,209 \pm 0,088 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

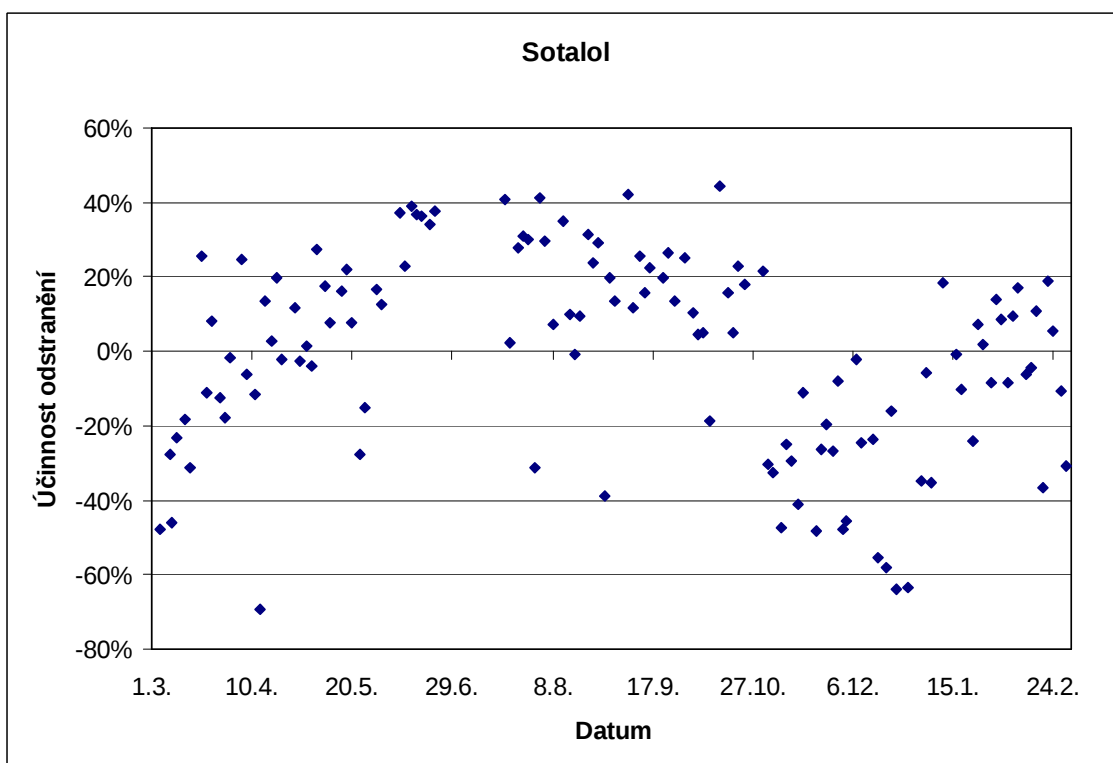
4.5.3. Účinnost odstranění

Denní účinnost odstranění sotalolu dosahovala hodnot od -69 % do 44 %. Tyto hodnoty jsou zobrazeny v Grafu č.11.

Celková průměrná roční účinnost odstranění sotalolu dosáhla hodnoty $-1 \pm 27 \%$. Vyšší hodnotu eliminace zaznamenali Radjenovic a kol. (2009), kteří uvádí účinnost srovnatelné ČOV na úrovni 21%. Verlicchi a kol. (2012) uvádějí průměrnou hodnotu eliminace sotalolu 29 % (vychází z 6 jiných studií), přičemž všechny hodnoty eliminace byly nad 15% hranicí. Také Maurer a kol. (2007) zjistili vyšší účinnost odstranění sotalolu (25 %) než u námi sledované ČOV, kde se koncentrace sotalolu v odpadní vodě po průchodu ČOV téměř nemění (zanedbatelné navýšení).



Graf č.10: Denní koncentrace sotalolu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.11: Denní účinnost odstranění sotalolu ČOV

4.6. Bisoprolol

S výjimkou 4 denních vzorků na odtoku byly koncentrace bisoprololu v odpadní vodě ČOV nad mezí stanovitelnosti.

4.6.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Denní koncentrace bisoprololu na přítoku ČOV dosáhla svého minima $0,049 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ v srpnu a svého maxima $0,209 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ v měsíci únoru. Všechny hodnoty denních koncentrací bisoprololu na přítoku jsou zobrazeny v Grafu č.12.

Průměrné měsíční koncentrace bisoprololu se pohybovaly v rozmezí $0,092 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $0,184 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Jejich hodnoty jsou uvedeny v Příloze č.1.

Hodnota průměrné roční koncentrace bisoprololu na přítoku ČOV byla $0,131 \pm 0,033 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.6.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnoty denních koncentrací bisoprololu na odtoku ČOV byly v rozmezí hodnot pod mezí stanovitelnosti ($0,025 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) až $0,142 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Všechny hodnoty denních koncentrací bisoprololu na odtoku jsou zobrazeny v Grafu č.12.

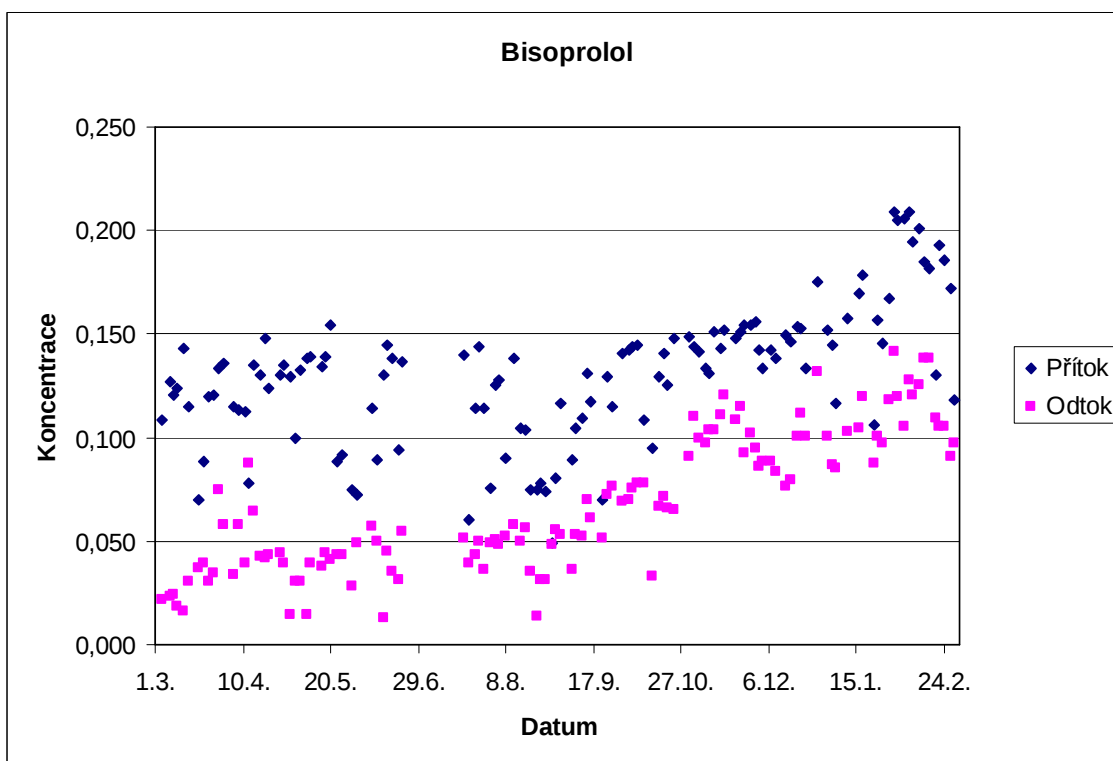
Nejnižší průměrné měsíční koncentrace bisoprololu na odtoku ČOV bylo dosaženo v měsíci březnu ($0,032 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$) a nejvyšší koncentrace v měsíci únoru ($0,117 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.2.

Hodnota průměrné roční koncentrace bisoprololu na odtoku ČOV byla $0,068 \pm 0,033 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

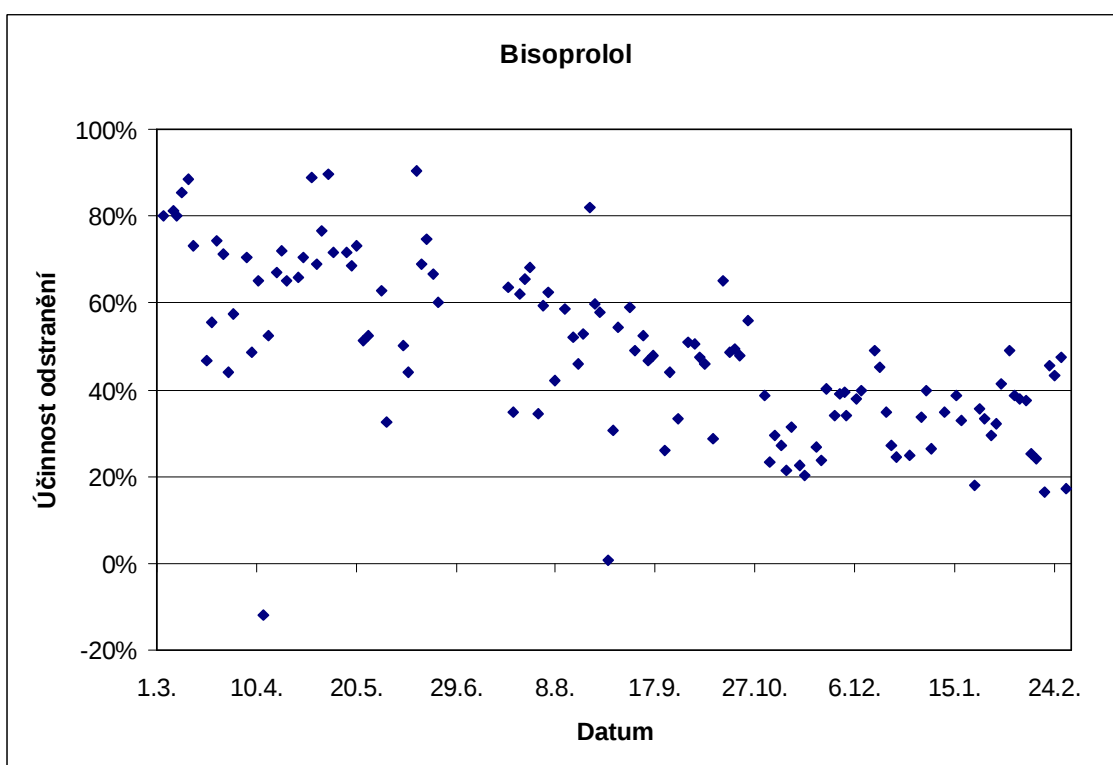
4.6.3. Účinnost odstranění

Denní účinnost odstranění bisoprololu se s výjimkou jednoho případu pohybovala v kladných hodnotách a byla relativně vysoká. Účinnost odstranění se pohybovala v rozmezí hodnot od -12 % do 90 %. Tyto hodnoty jsou zobrazeny v Grafu č.13.

Průměrná roční účinnost odstranění bisoprololu dosáhla hodnoty $48 \pm 19 \%$, podobnou hodnotu eliminace uvádí i Lee a kol. (2007) (37 %). Wick a kol. (2009) uvádějí účinnost technologie ČOV při eliminaci bisoprololu vyšší než 25 %. Gabet-Giraud a kol. (2010) však uvádějí účinnost odstranění bisoprololu ČOV na úrovni 55 %, což je v souladu s naší prací.



Graf č.12: Denní koncentrace bisoprololu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.13: Denní účinnost odstranění bisoprololu ČOV

4.7. Valsartan

Denní koncentrace valsartanu v odpadní vodě byly ve všech případech nad mezí stanovitelnosti.

4.7.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Nejnižší stanovená denní koncentrace valsartanu na přítoku ČOV byla na úrovni $0,254 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (březen), nejvyšší pak $1,18 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Všechny zjištěné denní koncentrace valsartanu na přítoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.14.

Průměrné měsíční koncentrace valsartanu na přítoku byly naměřeny v rozmezí $0,497 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $0,925 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (listopad). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.1.

Průměrná roční koncentrace valsartanu na přítoku ČOV byla $0,706 \pm 0,20 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.7.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnota nejnižší stanovené denní koncentrace valsartanu na odtoku ČOV byla $0,010 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (září), nejvyšší denní koncentrace dosáhla hodnoty $0,517 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Hodnoty všech změřených denních koncentrací valsartanu na odtoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.14.

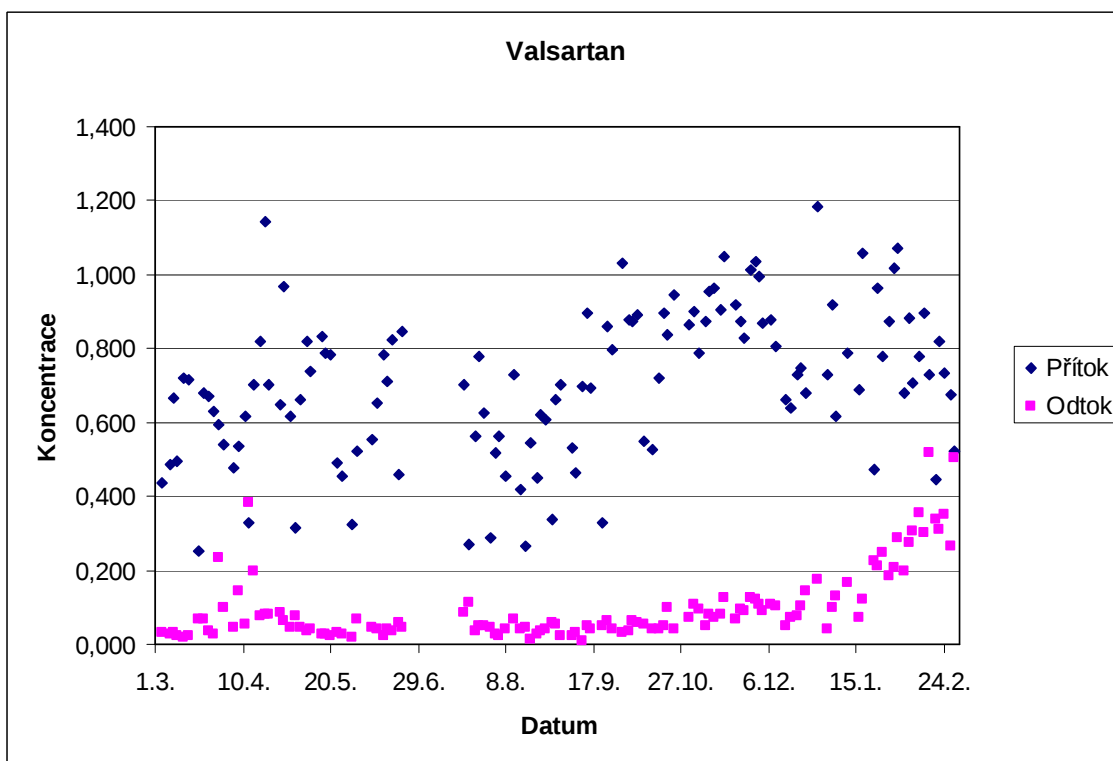
Průměrné měsíční koncentrace valsartanu na odtoku se pohybovaly v rozmezí $0,037 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (září) až $0,324 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.2.

Průměrná roční koncentrace valsartanu na odtoku ČOV byla $0,099 \pm 0,099 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

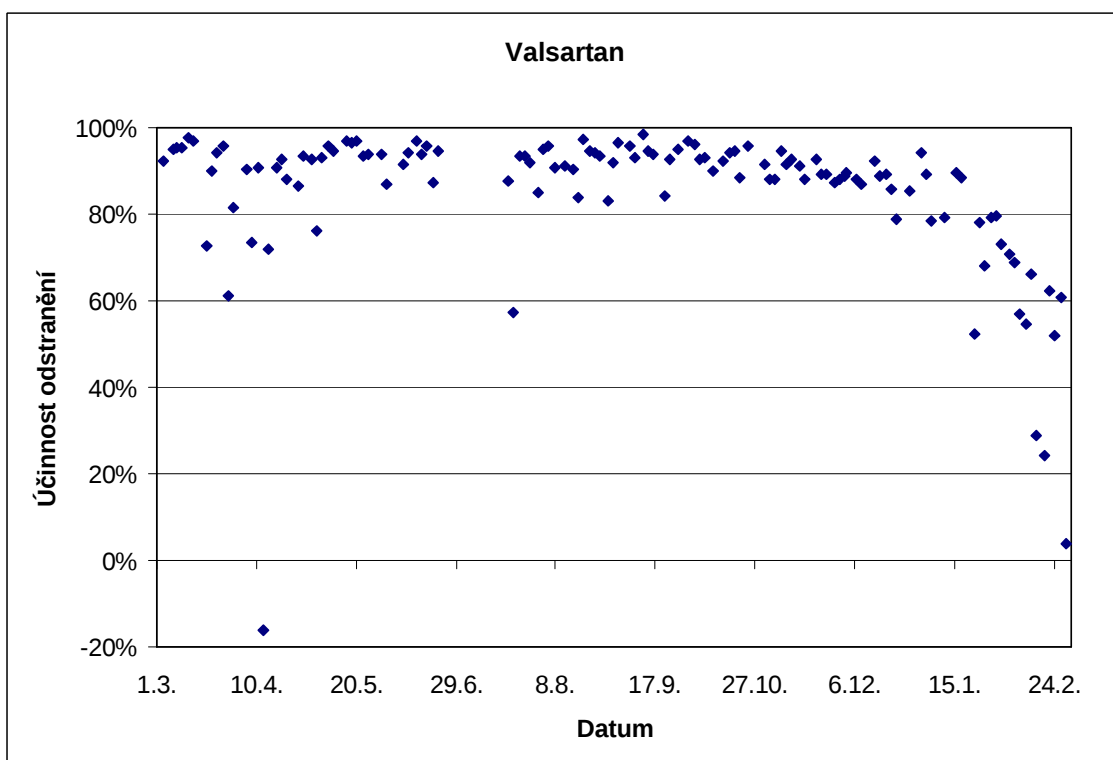
4.7.3. Účinnost odstranění

Účinnost odstranění valsartanu ČOV byla nejvyšší ze všech sledovaných farmak. Její denní hodnoty se pohybovaly od -16 % do 99 %. Účinnost se většinou pohybovala nad 80% hranicí, pouze v jednom dni byla v záporné oblasti. Hodnoty denní účinnosti jsou zobrazeny v Grafu č.15.

Celková průměrná roční účinnost odstranění valsartanu ČOV dosáhla hodnoty $85 \pm 17 \%$ a je v souladu s hodnotou (84 %), kterou uvádí Verlicchi a kol. (2012). Kasprzyk-Hordern a kol. (2009) udává také vysokou hodnotu eliminace valsartanu ČOV se sekundárním stupněm čištění ($> 75 \%$). V rámci naší práce je valsartan jediným poměrně efektivně odstranitelným farmakem.



Graf č.14: Denní koncentrace valsartanu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.15: Denní účinnost odstranění valsartanu ČOV

4.8. Verapamil

Denní koncentrace verapamilu byly s výjimkou 9 denních vzorků na odtoku ČOV nad mezí stanovitelnosti.

4.8.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Denní koncentrace verapamilu na přítoku ČOV byly v rozmezí $0,011 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (červen) až $0,141 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Všechny zjištěné denní koncentrace verapamilu na přítoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.16.

Nejnižší průměrná měsíční koncentrace verapamilu byla $0,027 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $0,110 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (březen). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.1.

Průměrná roční koncentrace verapamilu na přítoku ČOV dosáhla hodnoty $0,039 \pm 0,019 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$, která byla ze všech sledovaných farmak nejnižší.

4.8.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnota nejnižší zjištěné koncentrace verapamilu na odtoku ČOV byla pod úrovní meze stanovitelnosti ($0,007 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$). Hodnota nejvyšší zjištěné koncentrace byla $0,055 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (leden). Hodnoty všech změřených denních koncentrací verapamilu na odtoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.16.

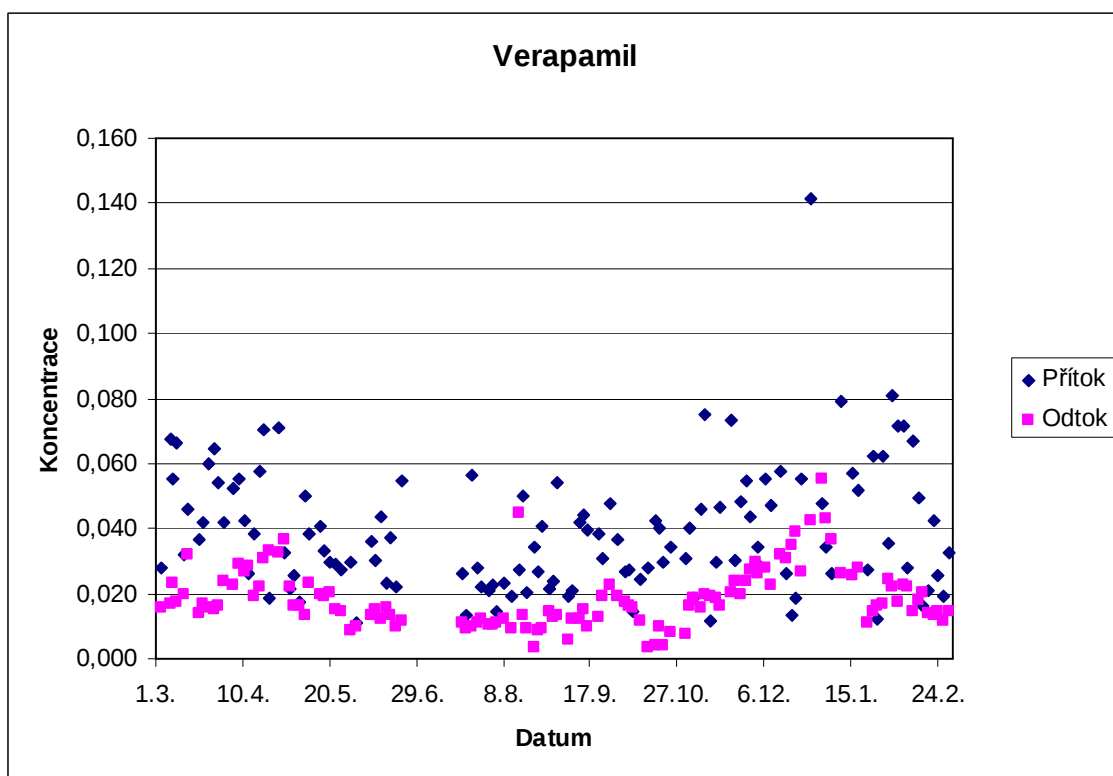
Průměrné měsíční koncentrace verapamilu na odtoku byly v rozmezí $0,010 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (říjen) až $0,031 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (prosinec). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.2.

Průměrná roční koncentrace verapamilu na odtoku ČOV byla $0,019 \pm 0,009 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ a byla ze všech stanovených farmak nejvyšší (stejně jako na přítoku).

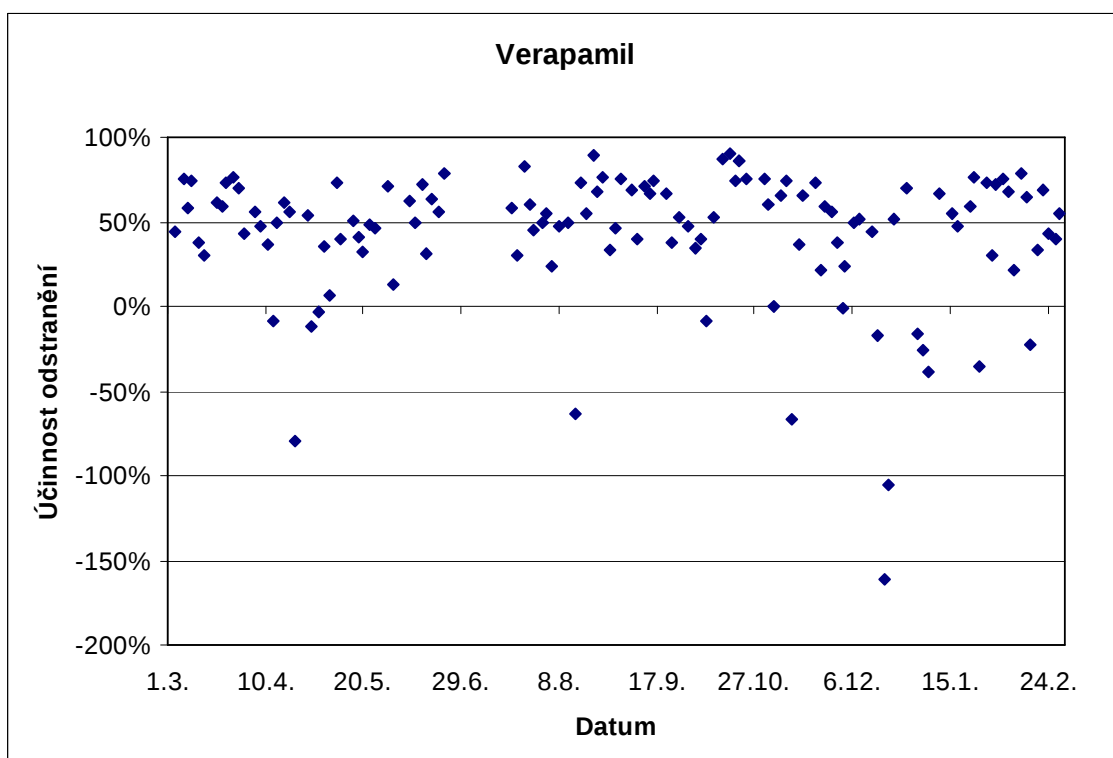
4.8.3. Účinnost odstranění

Hodnoty denní účinnosti odstranění verapamilu ČOV se pohybovaly od -161 % do 91 %. Účinnost ve většině případů dosahovala kladných hodnot. Hodnoty denní účinnosti jsou zobrazeny v Grafu č.17.

Průměrná roční účinnost odstranění verapamilu ČOV dosáhla hodnoty 43 ± 40 %. V současné době není dostupná literatura s údaji, se kterými by bylo možné námi zjištěná data porovnat. V rámci naší studie patřil verapamil do skupiny tří nejlépe odstranitelných sloučenin z odpadní vody.



Graf č.16: Denní koncentrace verapamilu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



Graf č.17: Denní účinnost odstranění verapamilu ČOV

4.9. Tramadol

Denní koncentrace tramadolu v odpadní vodě byly ve všech případech nad mezí stanovitelnosti.

4.9.1. Koncentrace na přítoku ČOV

Nejnižší stanovená denní koncentrace tramadolu na přítoku ČOV byla na úrovni $0,342 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (červenec), nejvyšší pak $1,254 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Všechny zjištěné denní koncentrace tramadolu na přítoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.18.

Průměrné měsíční koncentrace tramadolu na přítoku byly v rozmezí $0,590 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (srpen) až $1,04 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.1.

Průměrná roční koncentrace tramadolu na přítoku ČOV byla $0,729 \pm 0,184 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

4.9.2. Koncentrace na odtoku ČOV

Hodnota nejnižší stanovené denní koncentrace tramadolu na odtoku ČOV byla $0,284 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (říjen), nejvyšší denní koncentrace dosáhla hodnoty $1,298 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (únor). Hodnoty všech změřených denních koncentrací tramadolu na odtoku ČOV jsou zobrazeny v Grafu č.18.

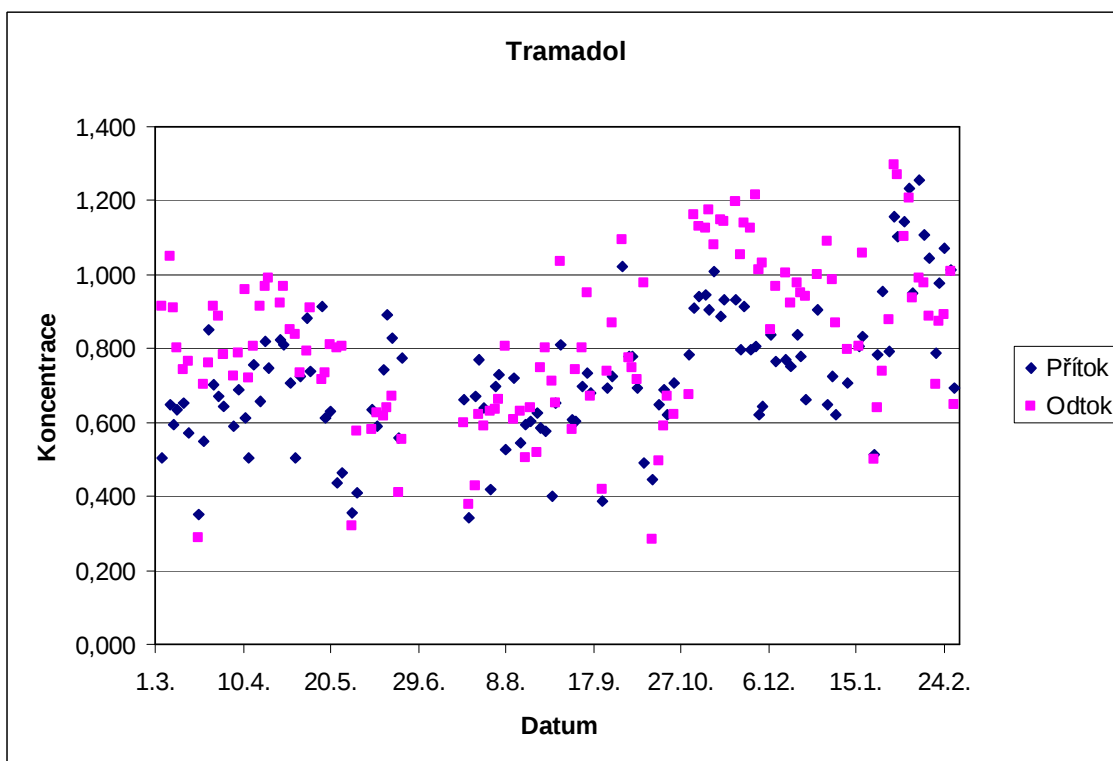
Průměrné měsíční koncentrace tramadolu na odtoku byly v rozmezí $0,524 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (červenec) až $1,14 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (listopad). Jednotlivé měsíční koncentrace jsou uvedeny v Příloze č.2.

Průměrná roční koncentrace tramadolu na odtoku ČOV byla $0,818 \pm 0,217 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$.

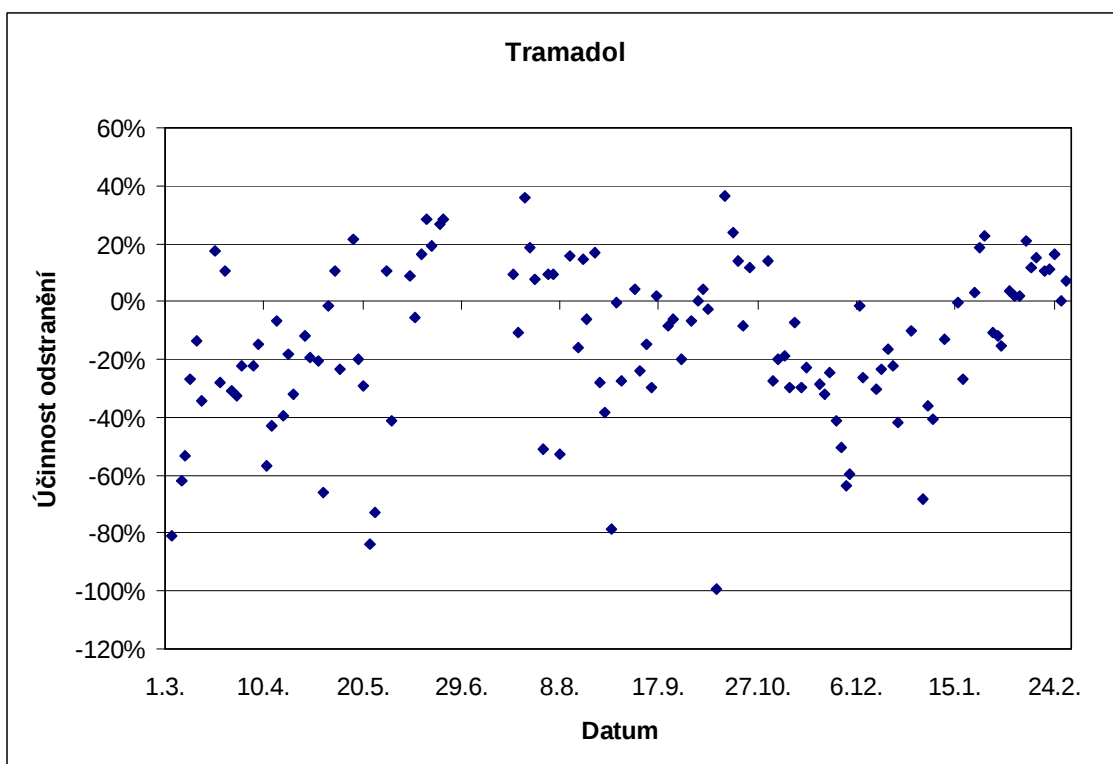
4.9.3. Účinnost odstranění

Účinnost odstranění tramadolu byla nízká, její denní hodnoty se pohybovaly od -99 % do 36 % a jsou zobrazeny v Grafu č. 19.

Celková průměrná roční účinnost odstranění tramadolu dosáhla hodnoty $-15 \pm 27 \%$. Verlicchi a kol. (2012) uvádí průměrnou účinnost eliminace tramadolu ČOV 23 % (vychází ze 2 studií). Rua-Gomez a kol. (2012b) uvádějí účinnost tří různých ČOV při eliminaci tramadolu na úrovni 13 %, 30 % a 35 %. Ve srovnání s těmito daty je námi pozorovaná účinnost ČOV mnohem nižší a po průchodu odpadní vody ČOV dochází k navýšení koncentrace tramadolu.



Graf č.18: Denní koncentrace tramadolu v odpadní vodě ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)



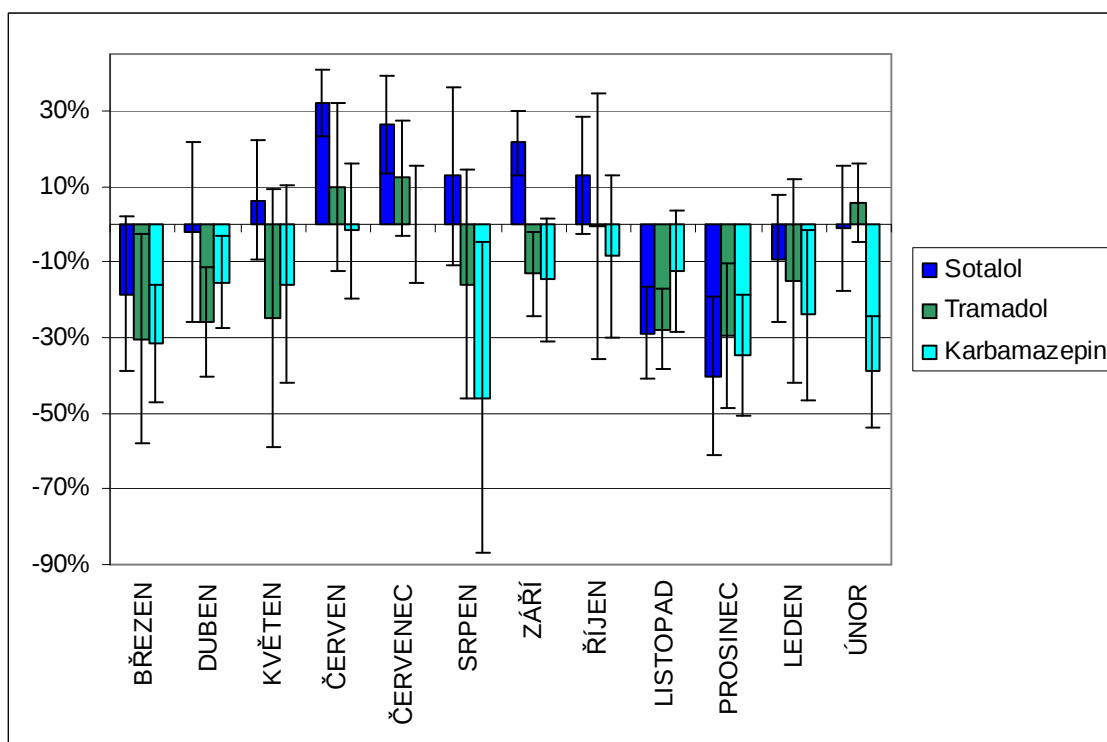
Graf č.19: Denní účinnost odstranění tramadolu ČOV

4.10. Účinnost odstranění farmak – sezónní trendy

Pro názornější porovnání sezónních trendů je výhodné použít měsíční průměry dat.

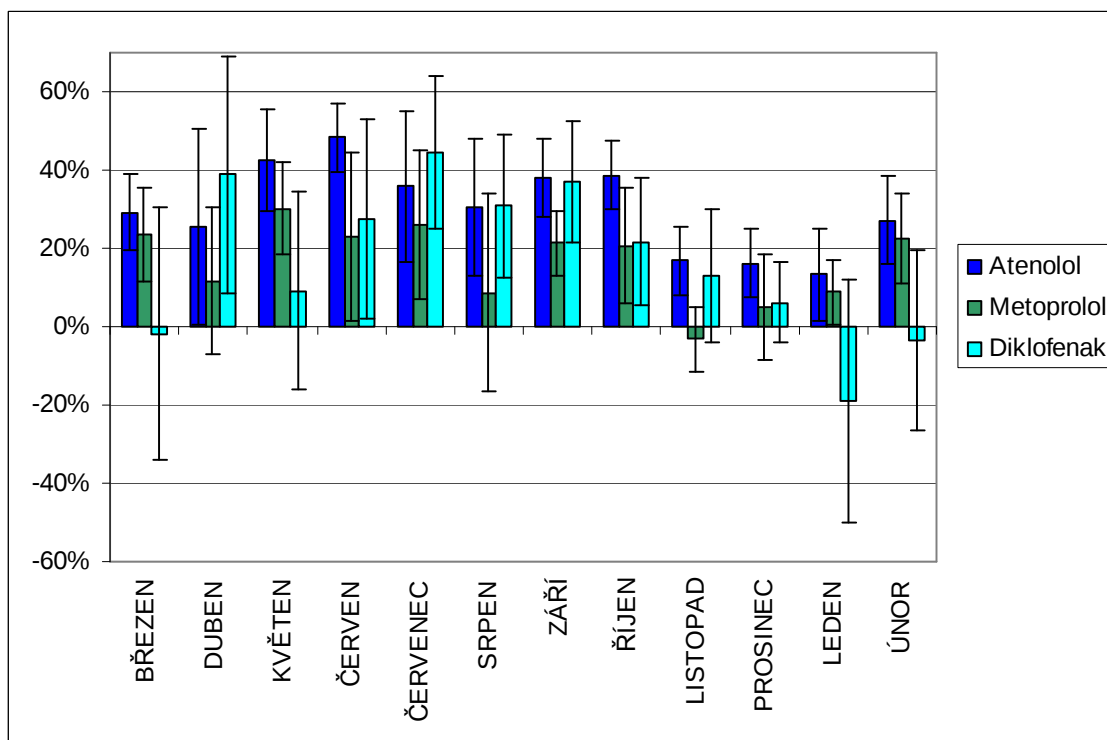
Farmaka byla rozdělena do tří skupin podle podobného chování během čistícího procesu na ČOV.

První skupinu tvoří léčiva, která dosáhla nejnižších hodnot účinnosti při jejich eliminaci v ČOV (sotalol, tramadol a karbamazepin). V případě sotalolu byla nejnižší účinnost eliminace v prosinci (-40 %) a nejvyšší účinnost v červnu (32 %). Nejnižší průměrná měsíční účinnost ČOV při odstranění tramadolu byla dosažena v prosinci a březnu (-30 %) a nejvyšší účinnost v červenci 12 %. Nejnižší průměrné měsíční účinnosti odstranění karbamazepinu bylo dosaženo v měsíci srpnu (-46 %) a nejvyšší účinnosti v měsíci červenci (0 %). Hodnoty průměrných měsíčních účinností těchto farmak jsou zobrazeny v Grafu č.20 a uvedeny v Příloze č.3. Až na některé výjimky jsou z grafu č.20 patrné vyšší účinnosti eliminace farmak v teplejších měsících.



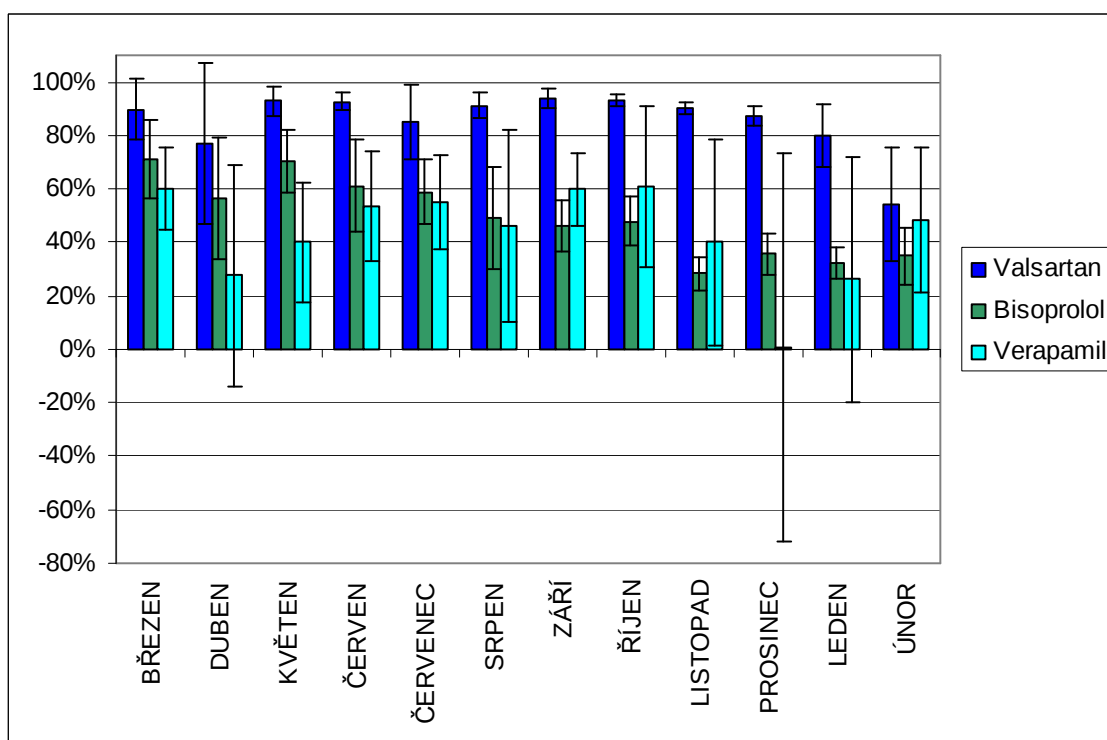
Graf č.20: Průměrné měsíční účinnosti odstranění sotalolu, tramadolu a karbamazepinu ČOV (včetně STD)

Druhou skupinou jsou farmaka, která v rámci naší práce dosáhla středních hodnot účinnosti odstranění ČOV (atenolol, metoprolol a diklofenak). Ačkoliv hodnoty nejsou tak rozkolísané jako v předchozí skupině farmak, je možné určitý trend vývoje průměrných měsíčních účinností eliminace těchto farmak zaznamenat. Nejnižší průměrné měsíční účinnosti odstranění atenololu bylo dosaženo v měsíci lednu (13 %) a nejvyšší účinnosti v měsíci červnu (48 %). Účinnost odstranění metoprololu dosáhla svého minima v listopadu (-3 %) a svého maxima v květnu (30 %). V případě diklofenaku bylo nejnižší průměrné měsíční účinnosti dosaženo v lednu (-19 %) a nejvyšší účinnosti v červenci (44%). Hodnoty průměrných měsíčních účinností těchto farmak jsou zobrazeny v Grafu č.21 a uvedeny v Příloze č.3. Opět je možné z Grafu č.21 vyčíst vyšší účinnost eliminace farmak v teplejších měsících s určitou výjimkou měsíce února.



Graf č.21: Průměrné měsíční účinnosti odstranění atenololu, metoprololu a diklofenaku ČOV (včetně STD)

A do třetí zmíněné skupiny náleží farmaka s nejvyšší dosaženými účinnostmi eliminace ČOV (valsartan, bisoprolol a verapamil). Nejnižší průměrné měsíční účinnosti odstranění valsartanu bylo dosaženo v měsíci únoru (54 %) a nejvyšší účinnosti v měsíci září (94 %). Průměrná měsíční účinnost odstranění bisoprololu dosáhla svého minima v listopadu (28 %) a svého maxima v měsíci květnu (71 %). V případě verapamilu bylo dosaženo nejnižší průměrné měsíční účinnosti eliminace v prosinci (1 %) a nejvyšší účinnosti v říjnu (61 %). Hodnoty průměrných měsíčních účinností těchto farmak jsou zobrazeny v Grafu č.22 a uvedeny v Příloze č.3. Z Grafu č.22 není příliš patrný výrazný vliv teplejších měsíců na účinnost eliminace farmak (pouze částečně v případě verapamilu). Průměrná měsíční účinnost eliminace byla poměrně stabilní v rámci celého roku jen u valsartanu (s výjimkou února).

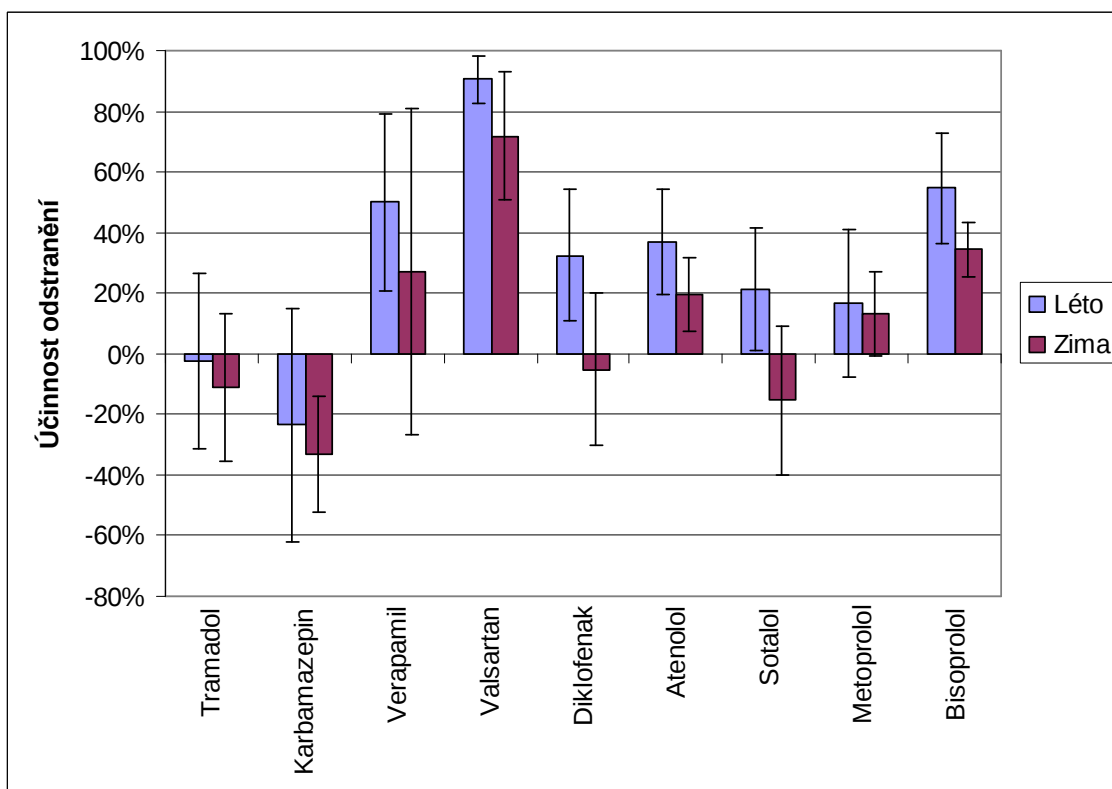


Graf č.22: Průměrné měsíční účinnosti odstranění valsartanu, bisoprololu a verapamilu ČOV (včetně STD)

U některých farmak byl pozorován trend lepší eliminace v teplejších měsících. Tento jev je v následující kapitole statisticky porovnán (letní a zimní období). Jiná dříve publikovaná data pro porovnání jednotlivých průměrných měsíčních účinností ČOV při odstranění farmak nejsou dostupná.

4.11. Porovnání účinnosti ČOV v zimním a letním období

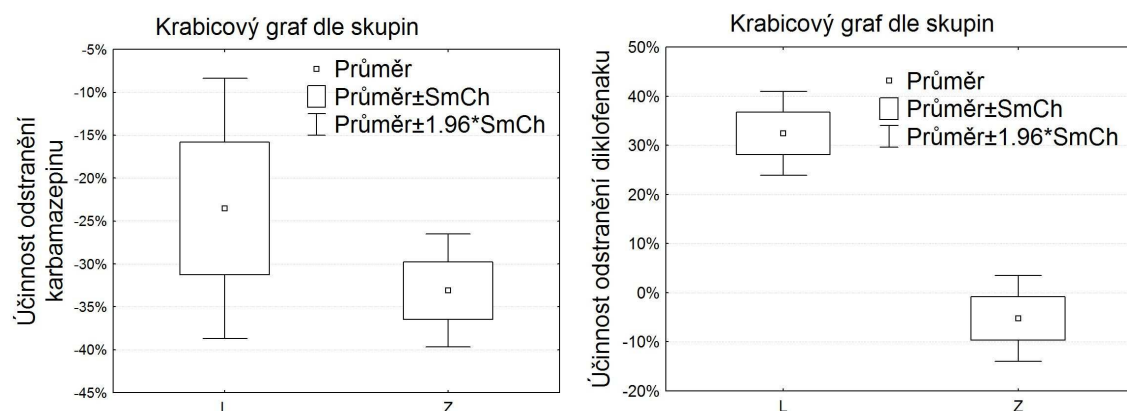
Pro porovnání účinnosti odstraňování sledovaných farmak za různých tepelných a světelných režimů, byla zvolena dvě nejvíce rozdílná období – zima a léto. Léto zahrnovalo měsíce červen, červenec a srpen, zima měsíce prosinec leden, a únor. Rozdíl hodnot průměrných denních průtoků těchto dvou období byl minimální ($36\,470\text{ m}^3\cdot\text{den}^{-1}$ v létě a $35\,673\text{ m}^3\cdot\text{den}^{-1}$ v zimě). Průměrná teplota odpadní vody na přítoku ČOV byla v létě $19\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v zimě $12\text{ }^{\circ}\text{C}$. Průměrné účinnosti odstranění jednotlivých farmak včetně jejich směrodatných odchylek jsou zobrazeny v Grafu č.23, jejich přesné hodnoty jsou pak součástí Přílohy č.4.



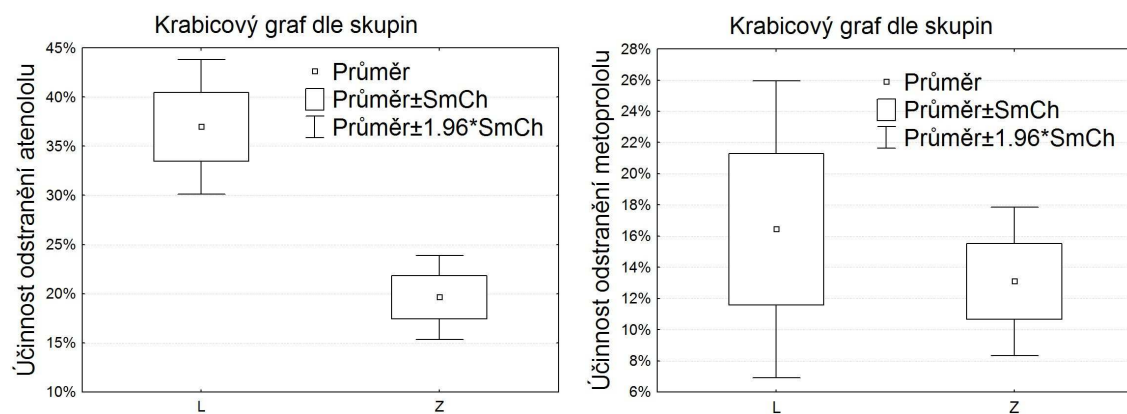
Graf č.23: Průměrné účinnosti ČOV při eliminaci farmak v zimním a letním období

U všech sledovaných farmak byla hodnota průměrné účinnosti odstranění ČOV vyšší v letním období. Nejvyšší rozdíl hodnot průměrných účinností mezi jednotlivými obdobími byl zaznamenán v případě diklofenaku a sotalolu (38 % respektive 37 %), nejnižší pak v případě metoprololu (3 %). Většina těchto hodnot je nicméně zatížena velkým rozptylem dat. Z tohoto důvodu je těžké rozhodnout, zda je mezi účinností v letním a zimním období významný rozdíl nebo jde o jeden či dva odlehlé výsledky, které měly vliv na výslednou hodnotu. Pro vyhodnocení rozdílu mezi účinností ČOV

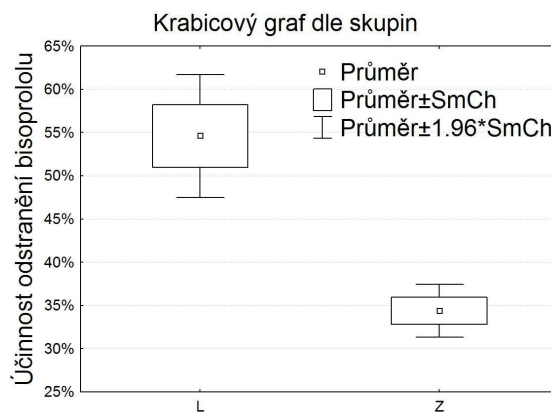
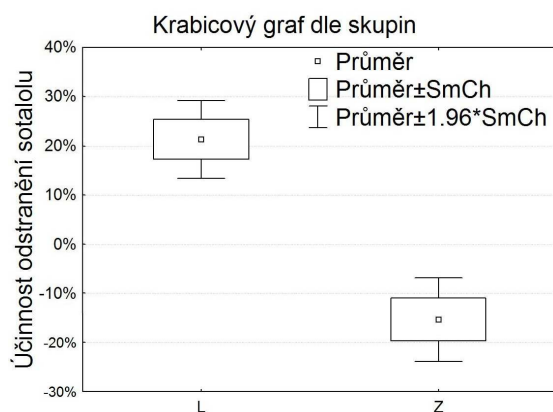
v letním a zimním obdobím byla aplikována statistická analýza výsledků pomocí programu STATISTICA verze 9.1 (StatSoft, Česká republika). V prvním kroku byla testována homogenita rozptylu získaných dat – jejich vhodnost pro ANOVA analýzu. Pouze čtyři z devíti souborů výsledků vykazují dostatečnou homogenitu pro parametrickou ANOVA analýzu. Z tohoto důvodu bylo rozhodnuto o provedení neparametrické statistické analýzy pomocí modelu Kruskal-Wallis ANOVA. Pro názornost porovnání jsou uvedeny krabicové grafy pro všechny cílové sloučeniny.



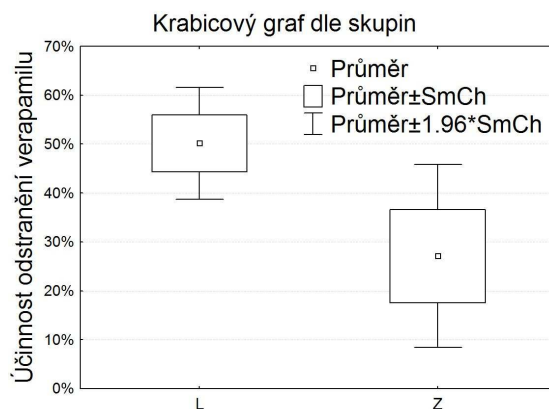
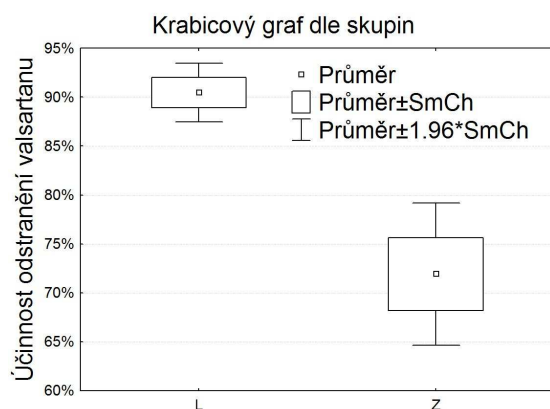
Grafy č.24 a č.25: Krabicové grafy k porovnání účinnosti eliminace karbamazepinu (vlevo) a diklofenaku (vpravo) ČOV v letním (L) a zimním období (Z)



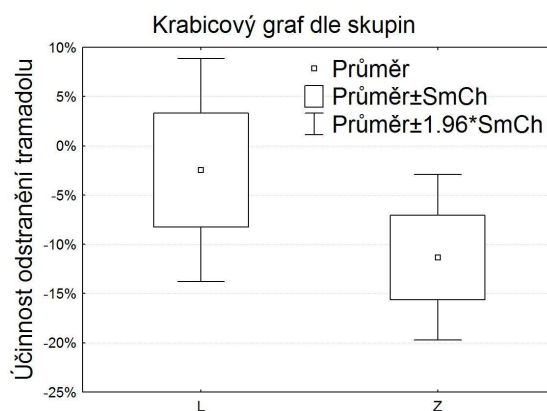
Grafy č.26 a č.27: Krabicové grafy k porovnání účinnosti eliminace atenololu (vlevo) a metoprololu (vpravo) ČOV v letním (L) a zimním období (Z)



Grafy č.28 a č.29: Krabicové grafy k porovnání účinnosti eliminace sotalolu (vlevo) a bisoprololu (vpravo) ČOV v letním (L) a zimním období (Z)



Grafy č.30 a č.31: Krabicové grafy k porovnání účinnosti eliminace valsartanu (vlevo) a verapamilu (vpravo) ČOV v letním (L) a zimním období (Z)



Graf č.32: Krabicový graf k porovnání účinnosti eliminace tramadolu ČOV v letním (L) a zimním období (Z)

Z výsledků Kruskal-Wallis ANOVA testu byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi zimním a letním obdobím v případě diklofenaku (Graf č.25), atenololu (Graf č.26), sotalolu (Graf č.28), bisoprololu (Graf č.29) a valsartanu (Graf č.30). Tento rozdíl nebyl zjištěn u karbamazepinu (Graf č.24), metoprololu (Graf č.27), verapamilu (Graf č.31) ani tramadolu (Graf č.32).

Z důvodu téměř shodných průměrných průtoků v obou obdobích, byly pravděpodobně klíčovými faktory, ovlivňujícími účinnost eliminace cílových farmak, především teplota vody, délka denního režimu a také intenzita osvětlení. Tyto faktory dosahují nejvyšších hodnot především v letním období. Je možné předpokládat, že účinnost technologie ČOV mohla být ovlivněna těmito faktory. Podobných výsledků dosáhli Vieno a kol. (2005), když prokázali vyšší účinnost technologie ČOV průměrně o 25 % v letním období v porovnání se zimním obdobím. Sui a kol. (2011) a Yu a kol. (2013) potvrdili vyšší účinnost ČOV v létě a také uvedli nárůst koncentrací farmak na odtoku ČOV v zimním období. Castiglioni a kol. (2006) zjistili rozdílné účinnosti eliminace atenololu ČOV, a to s mediánem 10 % v zimním období a 55 % v letním období. V případě karbamazepinu nebyl zjištěn rozdíl účinnosti eliminace mezi létem a zimou (hodnota jeho eliminace byla nízká), což je v souladu s naší prací.

Pravděpodobnými jevy, které zvyšují efektivitu eliminace farmak u ČOV v letním období, jsou fotodegradace, zvýšená biomasa bakterií a jejich zvýšená enzymatická aktivita.

Délka dne i intenzita světelného záření jsou důležitými faktory ovlivňujícími fotodegradaci. Pro posouzení efektu fotodegradace je možné využít karbamazepinu a diklofenaku. Obě tyto látky jsou vysoce stabilní, jak uvádí Zhang a Geissen (2008). Dále tito autoři uvádějí, že účinek fotodegradace karbamazepinu je v rámci ČOV zanedbatelný. To naznačují také výsledky naší práce, kdy v případě karbamazepinu nebyl statisticky významný rozdíl mezi letním a zimním obdobím pozorován. Naopak diklofenak, který je znám svou poměrně vysokou náchylností k fotodegradaci, byl mnohem efektivněji odbouráván v letním období. Buser a kol. (1998) zjistili, že přirozená účinnost odstranění diklofenaku v jezeře je velmi nízká v nočních hodinách. Naopak při denních světelných podmínkách zjistili, po méně než 1 hodině inkubace, pokles koncentrace diklofenaku na polovinu. Odpadní voda vykazuje oproti jezerní vodě vysoký zákal a mnohem vyšší koncentrace různých sloučenin, což pravděpodobně vede k značnému snížení účinnosti fotodegradace. Přesto může být fotodegradace,

vzhledem k době retence odpadní vody v ČOV (28 hodin), jedním z hlavních procesů ovlivňujících rozdílnost účinností eliminace farmak v letním a zimním období.

Zvýšený růst a enzymatická aktivita vodních organismů v teplejším období jsou známy už z našeho rybníkářství. Podobně tomu je i v případě bakterií přítomných v odpadní vodě. Bakteriální biomasa je podstatou sekundárního stupně čištění a je schopna do určité míry sledovaná farmaka metabolizovat, případně adsorbovat (po dosazení je kal odstraněn spolu s rezidui farmak).

4.12. Fenomén záporné hodnoty odstranění

U všech sledovaných farmak byla zaznamenána minimálně jedna záporná denní účinnost eliminace ČOV. Průměrná roční účinnost dosáhla záporných hodnot jen v případě karbamazepinu, tramadolu a sotalolu.

Možných vysvětlení tohoto jevu je hned několik. Jako možnou příčinu tohoto zvláštního jevu Clara a kol. (2004) označili nevyrovnanost koncentrací v průběhu období vzorkování. Použitá metodika vzorkování (slévané 24-hodinové vzorky) a následný výpočet průměrné roční účinnosti ze 124 denních účinností by měly tuto možnost vyloučit.

Jiným vysvětlením pro zvýšení koncentrací karbamazepinu na odtoku je štěpení glukuronidových konjugátů (vznikají při vylučování farmak z organismu) enzymatickými procesy v ČOV (Vieno a kol., 2007). Bakterie jsou takto schopny z konjugátu uvolnit účinnou látku (karbamazepin).

Nejpravděpodobnější příčinou tohoto jevu je však opětovné uvolnění reziduí farmak, která jsou adsorbována nerozpuštěnými organickými látkami. Organické látky jsou pak v průběhu čistícího procesu odbourány pomocí bakterií a rezidua farmak se mohou uvolnit. Taková situace mohla v našem případě nastat, jelikož došlo při přípravě vzorků k LC-MS/MS analýze k nutné filtraci odpadní vody. To znamená, že farmaka v přítokové vodě adsorbovaná částicemi většími než 0,45 μm filtrem neprošla, uvolněná farmaka na konci čistícího procesu už ano. Námi provedená analýza se ovšem nezabývá obsahem farmak v kalu, ale pouze ve vodě.

5. Závěr

Posouzení účinnosti ČOV České Budějovice pro eliminaci farmak bylo provedeno pomocí LC-MS/MS analýzy odpadní vody na jejím přítoku a odtoku. Sledovaná farmaka byla karbamazepin, diklofenak, atenolol, metoprolol, sotalol, bisoprolol, valsartan a verapamil.

Vzhledem k tomu o jaká farmaka se jedná (antiarytmika, antihypertenziva, analgetika, antirevmatika), byly jejich koncentrace na přítoku v průběhu celého roku relativně vyrovnané. Ve všech denních vzorcích odpadní vody na přítoku ČOV byly zjištěny koncentrace cílových farmak nad mezí stanovitelnosti. Pouze ve 13 případech byla jejich koncentrace na odtoku pod mezí detekce (4 bisoprolol a 9 verapamil). Průměrné roční koncentrace na odtoku ČOV se pohybovaly v rozmezí hodnot $0,019 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ až $1,002 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (verapamil a atenolol).

Podle chování farmak při průchodu ČOV byly identifikovány tři skupiny farmak. Farmaka, která po průchodu ČOV navýšila svou koncentraci a dosáhla tak záporných hodnot průměrné roční eliminace (karbamazepin (-22 %), tramadol (-15 %) a sotalol (-1 %)). Další skupinou byla farmaka, která sice dosáhla kladných hodnot eliminace, ale přesto byly nedostatečné tj. pod úrovní 50 % (diklofenak (15 %), metoprolol (16 %), verapamil (43 %) a bisoprolol (48 %)). Do poslední skupiny efektivně odstranitelných léčiv ČOV bylo možno zařadit pouze valsartan (85% účinnost).

Statistické porovnání zimního a letního období prokázalo vyšší účinnost ČOV při eliminaci pěti cílových farmak (diklofenak, atenolol, valsartan, sotalol a bisoprolol) v letním období. Pravděpodobnou příčinou byla zvýšená teplota a delší doba slunečního osvětlení.

ČOV České Budějovice nebyla, stejně jako jiné ČOV končící sekundárním stupněm čištění, dostatečně účinná pro eliminaci téměř všech cílových farmak. Naopak u některých farmak jejich koncentraci v odpadní vodě navýšila. Z tohoto zjištění vyplývá vhodnost zařazení terciárního stupně čištění (ozonizace, UV atd.) do sledované ČOV, který by byl schopen farmaka mnohem efektivněji odstranit.

Přestože koncentrace cílových farmak v odpadní vodě opouštějící ČOV nedosahují akutních toxických koncentrací, jejich společné dlouhodobé působení s jinými farmaky může mít vliv na vodní organismy. Z tohoto důvodu je třeba snížit koncentrace farmak na odtoku ČOV na minimum.

Do budoucna je důležité zabývat se problematikou zefektivnění účinnosti ČOV pro eliminaci farmak, studovat mechanismy jejich eliminace, zabývat se jejich chronickou toxicitou ve vodním prostředí a také legislativně stanovit přijatelné koncentrace farmak v odpadní vodě opouštějící ČOV.

6. Přehled použité literatury

Aguinaco, A., Beltran, F.J., Garcia-Araya, J.F., Oropesa, A., 2012. Photocatalytic ozonation to remove the pharmaceutical diclofenac from water: Influence of variables. *Chemical Engineering Journal*, 189–190, 275–282.

Antoniou, M.G., Hey, G., Vega, S.R., Spiliotopoulou, A., Fick, J., Tysklind, M., Jansen, J.C., Andersen, H.R., 2013. Required ozone doses for removing pharmaceuticals from wastewater effluents. *Science of the Total Environment*, 456–457, 42–49.

Bahlmann, A., Carvalho, J.J., Weller, M.G., Panne, U., Schneider, R.J., 2012. Immunoassays as high-throughput tools: Monitoring spatial and temporal variations of carbamazepine, caffeine and cetirizine in surface and wastewaters. *Chemosphere*, 89, 1278–1286.

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.

Bonnineau, C., Guasch, H., Proia, L., Ricart, M., Geislinger, A., Romani, A.M., Sabater, S., 2010. Fluvial biofilms: A pertinent tool to assess β -blockers toxicity. *Aquatic Toxicology*, 96, 225–233.

Buser, H.R., Poiger, T., Müller, M.D., 1998. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. *Environmental Science and Technology*, 33, 3449–3456.

Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamari, D., Zuccato, E., 2006. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environmental Science and Technology*, 40, 357–363.

Clara, M., Strenn, B., Kreuzinger, N., 2004. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Research*, 38, 947–954.

Cleuvers, M., 2005. Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere*, 59, 199–205.

Cuklev, F., Kristiansson, E., Fick, J., Asker, N., Förlin, L., Larsson, D.G.J., 2011. Diclofenac in fish: blood plasma levels similar to human therapeutic levels affect global hepatic gene expression. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30, 2126–2134.

Ferrari, B., Paxeus, N., Giudice, R.L., Pollio, A., Garric, J., 2003. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrilic acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 55, 359–370.

Gabet-Giraud, V., Miege, C., Chouber, J.M., Ruel, S.M., Coquery, M., 2010. Occurrence and removal of estrogens and beta blockers by various processes in wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, 408, 4257–4269.

Ghauch, A., Baydoun, H., Dermesropian, P., 2011. Degradation of aqueous carbamazepine in ultrasonic/Fe⁰/H₂O₂ systems. *Chemical Engineering Journal*, 172, 18–27.

Ginebreda, A., Munoz, I., Lopez de Alda, M., Brix, R., Lopez-Doval, J., Barcelo, D., 2010. Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). *Environment International*, 36, 153–162.

Grabic, R., Fick, J., Lindberg, R.H., Fedorova, G., Tysklind, M., 2012. Multi-residue method for trace level determination of pharmaceuticals in environmental samples using liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. *Talanta*, 100, 183–195.

Hernando, M.D., Petrovic, M., Fernandez-Alba, A.R., Barcelo, D., 2004. Analysis by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for β -blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples. *Journal of Chromatography A*, 1046, 133–140.

Hey, G., Grabic, R., Ledin, A., la Cour Jansen, J., Andersen, H.R., 2012. Oxidation of pharmaceuticals by chlorine dioxide in biologically treated wastewater. *Chemical Engineering Journal*, 185–186, 236–242.

Huerta-Fontela, M., Galceran, M.T., Ventura, F., 2011. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research*, 45, 1432–1442.

ChemSpider – the free chemical database [online]. Cambridge (Velká Británie): Royal Society of Chemistry. Poslední změna 2012-07-04 [cit. 2013-01-04]. Dostupné z URL: <<http://www.chemspider.com/>>.

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., 2008. The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK. *Water Research*, 42, 3498–3518.

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*, 43, 363–380.

Khan, G.A., Lindberg, R., Grabic, R., Fick, J., 2012. The development and application of a system for simultaneously determining anti-infectives and nasal decongestants using on-line solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 66, 24–32.

Kumar, A., Xagoraki, I., 2010. Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: An uncertainty analysis for meprobamate, carbamazepine, and phenytoin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57, 146–156.

Lahti, M., Brozinski, J.-M., Jylhä, A., Kronberg, L., Oikari, A., 2011. Uptake from water, biotransformation, and biliary excretion of pharmaceuticals by rainbow trout. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30, 1403–1411.

Le, T.H., Lim, E.S., Lee, S.K., Park, J.S., Kim, Y.H., Min, J., 2011. Toxicity evaluation of verapamil and tramadol based on toxicity assay and expression patterns of Dhb, Vtg, Arnt, CYP4, and CYP314 in *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology*, 26, 515–523.

Lee, H.B., Sarafin, K., Peart, T.E., 2007. Determination of β -blockers and β -agonists in sewage by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1148, 158–167.

Lekkerkerker-Teunissen, K., Benotti, M.J., Snyder, S.A., van Dijk, H.C., 2012. Transformation of atrazine, carbamazepine, diclofenac and sulfamethoxazole by low and medium pressure UV and UV/H₂O₂ treatment. *Separation and Purification Technology*, 96, 33–43.

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*, 152, 385–391.

Li, Z.H., Zlabek, V., Velisek, J., Grabic, R., Machova, J., Kolarova, J., Li, P., Randak, T., 2011a. Acute toxicity of carbamazepine to juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Effects on antioxidant responses, hematological parameters and hepatic EROD. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74, 319–327.

Li, Z.H., Velisek, J., Zlabek, V., Grabic, R., Machova, J., Kolarova, J., Li, P., Randak, T., 2011b. Chronic toxicity of verapamil on juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Effects on morphological indices, hematological parameters and antioxidant responses. *Journal of Hazardous Materials*, 185, 870–880.

Liu, Y., Mei, S., Iya-Sou, D., Cavadias, S., Ognier, S., 2012. Carbamazepine removal from water by dielectric barrier discharge: Comparison of ex situ and in situ discharge on water. *Chemical Engineering and Processing*, 56, 10–18.

Loos, R., Locoro, G., Comero, S., Contini, S., Schwesig, D., Werres, F., Balsaa, P., Gans, O., Weiss, S., Blaha, L., Bolchi, M., Gawlik, B.M., 2010. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. *Water Research*, 44, 4115–4126.

Lopez-Serna, R., Jurado, A., Vazquez-Sune, E., Carrera, J., Petrovic, M., Barcelo, D., 2013. Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. *Environmental Pollution*, 174, 305–315.

Marco-Urrea, E., Radjenovic, J., Caminal, G., Petrovic, M., Vicent, T., Barcelo, D., 2010. Oxidation of atenolol, propranolol, carbamazepine and clofibric acid by a biological Fenton-like system mediated by the white-rot fungus *Trametes versicolor*. *Water Research*, 44, 521–532.

Martinez Bueno, M.J., Gomez, M.J., Herrera, S., Hernando, M.D., Agüera, 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.

Maurer, M., Escher, B.I., Richle, P., Schaffner, C., Alder, A.C., 2007. Elimination of β -blockers in sewage treatment plants. *Water Research*, 41, 1614–1622.

Oosterhuis, M., Sacher, F., ter Laak, T.L., 2013. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data. *Science of the Total Environment*, 442, 380–388.

Praskova, E., Voslarova, E., Siroka, Z., Plhalova, L., Macova, S., Marsalek, P., Pistekova, V., Svobodova, Z., 2011. Assessment of diclofenac LC50 reference values in juvenile and embryonic stages of the zebrafish (*Danio rerio*). *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 14, 545-549.

Radjenovic, J., Petrovic, M., Barcelo, D., 2007. Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387, 1365-1377.

Radjenovic, J., Petrovic, M., Barcelo, D., 2009. Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research*, 43, 831–841.

Rey, A., Quinones, D.H., Alvarez, P.M., Beltran, F.J., Plucinski, P.K., 2012. Simulated solar-light assisted photocatalytic ozonation of metoprolol over titania-coated magnetic activated carbon. *Applied Catalysis B: Environmental*, 111– 112, 246–253.

Rosal, R., Rodriguez, A., Perdigon-Melon, J.A., Petre, A., Garcia-Calvo, E., Gomez, M.J., Agüera, A., Fernandez-Alba, A.R., 2010. Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Research*, 44, 578–588.

Rua-Gomez, P.C., Püttmann, W., 2012a. Impact of wastewater treatment plant discharge of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites on the quality of surface waters and groundwater. *Journal of Environmental Monitoring*, 14, 1391–1399.

Rua-Gomez, P.C., Püttmann, W., 2012b. Occurrence and removal of lidocaine, tramadol, venlafaxine, and their metabolites in German wastewater treatment plants. *Environmental Science and Pollution Research*, 19, 689–699.

Rua-Gomez, P.C., Guedez, A.A., Ania, C.O., Püttmann, W., 2012c. Upgrading of wastewater treatment plants through the use of unconventional treatment technologies: removal of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites. *Water*, 4, 650–669.

Sanderson, H., Johnson, D.J., Wilson, C. J., Brain, R.A., Solomon, K.R., 2003. Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. *Toxicology Letters*, 144, 383–395.

Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R.D., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac, Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*, 68, 141–150.

Sousa, M.A., Goncalves, C., Vilar, V.J.P., Boaventura, R.A.R., Alpendurada, M.F., 2012. Suspended TiO₂-assisted photocatalytic degradation of emerging contaminants in a municipal WWT effluent using a solar pilot plant with CPCs. *Chemical Engineering Journal*, 198–199, 301–309.

Stara Jiří – osobní komunikace (hlavní technolog společnosti ČEVAK a. s., České Budějovice) dne 24.4.2013.

Státní ústav pro kontrolu léčiv – Databáze léků [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv. Poslední změna 2013-02-14 [cit. 2013-02-21]. Dostupné z URL: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.

Státní ústav pro kontrolu léčiv – Dodávky léčiv – základní informace [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv. Poslední změna 2013-02-14 [cit. 2013-02-25]. Dostupné z URL: <<http://www.sukl.cz/rok-2012-2>>.

Státní zdravotní ústav Praha, 2012. Zpráva o kvalitě pitné vody v České republice za rok 2011. Součást ISBN 978-80-7071-323-5.

Sui, Q., Huang, J., Deng, S., Chen, W., Yu, G., 2011. Seasonal variation in the occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products in different biological wastewater treatment processes. *Environmental Science and Technology*, 45, 3341–3348.

Tadkaew, N., Hai, F.I., McDonald, J.A., Khan, S.J., Nghiem, L.D., 2011. Removal of trace organics by MBR treatment: The role of molecular properties. *Water Research*, 45, 2439–2451.

Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Zambello, E., 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Science of the Total Environment*, 429, 123–155.

Vernouillet, G., Eullaffroy, P., Lajeunesse, A., Blaise, C., Gagne, F., Juneau, P., 2010. Toxic effects and bioaccumulation of carbamazepine evaluated by biomarkers measured in organisms of different trophic levels. *Chemosphere*, 80, 1062–1068.

Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L., 2005. Seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from a sewage treatment plant and in the recipient water. *Environmental Science and Technology*, 39, 8220–8226.

Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L., 2007. Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. *Water Research*, 41, 1001–1012.

Vulliet, E., Cren-Olive, C., Grenier-Loustalot, M.F., 2011. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environmental Chemistry Lett*, 9, 103–114.

WHOCC –ATC/DDD Index 2013 [online]. Oslo (Norsko): WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Poslední změna 2012-12-20 [cit. 2013-04-05]. Dostupné z URL: < http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ >

Wick, A., Fink, G., Siegriest, H., Ternes, T.A., 2009. Fate of beta blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment. *Water Research*, 43, 1060–1074.

Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stachel, B., von Tümpling, W., Wanke, A., 2004. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere*, 57, 107–126.

Yu, Y., Wu, L., Chang, A.C., 2013. Seasonal variation of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. *Science of The Total Environment*, 442, 310-316.

Zhang, Y., Geissen, S.U., Gal, C., 2008. Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, 73, 1151–1161.

7. Seznam použitých zkratk

ADI	– přijatelný denní příjem
ATC	– anatomicko-terapeuticko-chemický
CDI	– chronický denní příjem
ČOV	– čistírna odpadních vod
DDD	– definovaná denní dávka
EC50	– efektivní koncentrace testovaného vzorku způsobující úhyn nebo imobilizaci 50 % testovaných organismů
HPLC	– vysoce účinná kapalinová chromatografie
HQ	– rizikový kvocient
LC50	– koncentrace testovaného vzorku vyvolávající úhyn 50 % testovaných organismů
LC-MS/MS	– kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií
LOQ	– limit stanovitelnosti
MEC	– maximální zjištěná koncentrace
NOEC	– nejvyšší koncentrace testovaného vzorku nevyvolávající žádné pozorovatelné účinky
PNEC	– předpovězená nejvyšší koncentrace nevyvolávající žádné pozorovatelné účinky
STD	– směrodatná odchylka
UV	– ultrafialové záření
WHO	– Světová zdravotnická organizace

8. Seznam příloh

Příloha č.1	Průměrné měsíční koncentrace cílových farmak na přítoku ČOV České Budějovice (včetně jejich směrodatných odchylek)
Příloha č.2	Průměrné měsíční koncentrace cílových farmak na odtoku ČOV České Budějovice (včetně jejich směrodatných odchylek)
Příloha č.3	Průměrné měsíční účinnosti ČOV České Budějovice při odstranění cílových farmak (včetně jejich směrodatných odchylek)
Příloha č.4	Průměrné účinnosti ČOV České Budějovice při odstranění cílových farmak v zimě a v létě (včetně jejich směrodatných odchylek)

9. Přílohy

Příloha č.1: Průměrné měsíční koncentrace cílových farmak na přítoku ČOV České

Budějovice včetně jejich směrodatných odchylek (v $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)

PŘÍTOK	BŘEZEN		DUBEN		KVĚTEN		ČERVEN	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	0,611	0,120	0,696	0,100	0,633	0,172	0,678	0,150
Karbamazepin	0,408	0,095	0,427	0,061	0,427	0,091	0,507	0,140
Verapamil	0,050	0,014	0,046	0,016	0,031	0,009	0,032	0,013
Valsartan	0,577	0,138	0,680	0,219	0,620	0,186	0,669	0,136
Diklofenak	0,769	0,175	0,822	0,195	0,719	0,170	0,756	0,148
Atenolol	1,326	0,238	1,379	0,261	1,426	0,371	1,316	0,319
Sotalol	0,156	0,039	0,190	0,030	0,168	0,038	0,182	0,043
Metoprolol	0,978	0,154	1,022	0,152	1,020	0,218	0,945	0,199
Bisoprolol	0,115	0,020	0,123	0,018	0,120	0,025	0,115	0,025
	ČERVENEC		SRPEN		ZÁŘÍ		ŘÍJEN	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	0,616	0,144	0,590	0,098	0,696	0,154	0,664	0,112
Karbamazepin	0,374	0,087	0,352	0,048	0,383	0,106	0,457	0,082
Verapamil	0,029	0,015	0,027	0,009	0,037	0,010	0,030	0,008
Valsartan	0,588	0,175	0,497	0,138	0,700	0,201	0,799	0,141
Diklofenak	0,719	0,178	0,591	0,144	0,719	0,136	0,832	0,126
Atenolol	1,178	0,336	1,054	0,274	1,117	0,243	1,480	0,212
Sotalol	0,171	0,050	0,142	0,030	0,144	0,026	0,201	0,033
Metoprolol	0,956	0,275	0,830	0,177	0,882	0,165	1,130	0,161
Bisoprolol	0,114	0,030	0,092	0,025	0,112	0,020	0,133	0,017
	LISTOPAD		PROSINEC		LEDEN		ÚNOR	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	0,898	0,064	0,757	0,087	0,739	0,118	1,041	0,155
Karbamazepin	0,613	0,052	0,407	0,040	0,398	0,060	0,859	0,124
Verapamil	0,043	0,018	0,048	0,035	0,046	0,019	0,043	0,022
Valsartan	0,925	0,077	0,819	0,161	0,789	0,164	0,766	0,169
Diklofenak	0,886	0,083	0,862	0,106	0,679	0,118	0,736	0,084
Atenolol	1,551	0,167	1,500	0,174	1,628	0,252	2,075	0,318
Sotalol	0,247	0,022	0,234	0,023	0,278	0,042	0,321	0,058
Metoprolol	1,154	0,066	1,291	0,216	1,180	0,157	1,420	0,235
Bisoprolol	0,147	0,008	0,147	0,012	0,149	0,022	0,184	0,028

Příloha č.2: Průměrné měsíční koncentrace cílových farmak na odtoku ČOV České Budějovice včetně jejich směrodatných odchylek (v $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)

ODTOK	BŘEZEN		DUBEN		KVĚTEN		ČERVEN	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	0,794	0,186	0,867	0,099	0,756	0,148	0,584	0,076
Karbamazepin	0,532	0,107	0,485	0,029	0,481	0,087	0,492	0,053
Verapamil	0,018	0,005	0,028	0,005	0,017	0,004	0,013	0,002
Valsartan	0,053	0,059	0,119	0,092	0,037	0,015	0,045	0,013
Diklofenak	0,780	0,253	0,462	0,153	0,642	0,197	0,525	0,133
Atenolol	0,935	0,191	0,980	0,136	0,784	0,131	0,659	0,105
Sotalol	0,183	0,043	0,188	0,020	0,154	0,028	0,121	0,020
Metoprolol	0,747	0,168	0,880	0,077	0,697	0,111	0,692	0,087
Bisoprolol	0,032	0,015	0,050	0,015	0,033	0,010	0,042	0,014
	ČERVENEC		SRPEN		ZÁŘÍ		ŘÍJEN	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	0,524	0,100	0,658	0,088	0,790	0,196	0,656	0,173
Karbamazepin	0,370	0,092	0,510	0,155	0,434	0,130	0,495	0,111
Verapamil	0,011	0,001	0,013	0,010	0,014	0,005	0,010	0,005
Valsartan	0,068	0,029	0,039	0,014	0,037	0,015	0,055	0,019
Diklofenak	0,370	0,063	0,396	0,111	0,466	0,178	0,663	0,184
Atenolol	0,695	0,084	0,694	0,077	0,681	0,130	0,909	0,161
Sotalol	0,120	0,021	0,117	0,010	0,113	0,023	0,176	0,039
Metoprolol	0,657	0,089	0,720	0,061	0,695	0,149	0,896	0,175
Bisoprolol	0,044	0,006	0,045	0,012	0,060	0,012	0,069	0,014
	LISTOPAD		PROSINEC		LEDEN		ÚNOR	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	1,141	0,043	0,965	0,050	0,836	0,174	0,984	0,190
Karbamazepin	0,681	0,053	0,543	0,033	0,491	0,106	1,181	0,131
Verapamil	0,020	0,003	0,031	0,006	0,027	0,013	0,018	0,004
Valsartan	0,093	0,024	0,103	0,034	0,149	0,065	0,324	0,091
Diklofenak	0,771	0,177	0,807	0,116	0,793	0,182	0,744	0,098
Atenolol	1,275	0,053	1,247	0,096	1,384	0,129	1,481	0,123
Sotalol	0,316	0,009	0,324	0,026	0,298	0,041	0,315	0,028
Metoprolol	1,188	0,072	1,202	0,132	1,070	0,129	1,077	0,114
Bisoprolol	0,105	0,008	0,095	0,016	0,100	0,011	0,117	0,016

Příloha č.3: Průměrné měsíční účinnosti ČOV České Budějovice při odstranění cílových farmak (včetně jejich směrodatných odchylek)

ÚČINNOST ODSTRANĚNÍ	BŘEZEN		DUBEN		KVĚTEN		ČERVEN	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	-30%	28%	-26%	14%	-25%	34%	10%	22%
Karbamazepin	-32%	16%	-15%	12%	-16%	26%	-2%	18%
Verapamil	60%	15%	28%	42%	40%	22%	53%	21%
Valsartan	90%	11%	77%	30%	93%	6%	93%	3%
Diklofenak	-2%	32%	39%	30%	9%	25%	28%	25%
Atenolol	29%	10%	25%	25%	43%	13%	48%	9%
Sotalol	-18%	21%	-2%	24%	6%	16%	32%	9%
Metoprolol	24%	12%	12%	19%	30%	12%	23%	22%
Bisoprolol	71%	15%	57%	23%	71%	12%	61%	17%
	ČERVENEC		SRPEN		ZÁŘÍ		ŘÍJEN	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	12%	15%	-16%	30%	-13%	11%	-1%	35%
Karbamazepin	0%	16%	-46%	41%	-15%	16%	-8%	21%
Verapamil	55%	17%	46%	36%	60%	14%	61%	30%
Valsartan	85%	14%	91%	4%	94%	4%	93%	2%
Diklofenak	44%	19%	31%	18%	37%	15%	22%	16%
Atenolol	36%	19%	30%	17%	38%	10%	39%	9%
Sotalol	26%	13%	13%	24%	22%	9%	13%	15%
Metoprolol	26%	19%	9%	25%	21%	8%	21%	15%
Bisoprolol	59%	12%	49%	19%	46%	9%	48%	9%
	LISTOPAD		PROSINEC		LEDEN		ÚNOR	
	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD	Průměr	STD
Tramadol	-28%	11%	-30%	19%	-15%	27%	6%	10%
Karbamazepin	-12%	16%	-35%	16%	-24%	23%	-39%	15%
Verapamil	40%	39%	1%	72%	26%	46%	48%	27%
Valsartan	90%	2%	87%	3%	80%	12%	54%	21%
Diklofenak	13%	17%	6%	10%	-19%	31%	-3%	23%
Atenolol	17%	9%	16%	9%	13%	12%	27%	11%
Sotalol	-29%	12%	-40%	21%	-9%	17%	-1%	17%
Metoprolol	-3%	8%	5%	14%	9%	8%	23%	11%
Bisoprolol	28%	6%	36%	8%	32%	6%	35%	11%

Příloha č.4: Průměrné účinnosti ČOV České Budějovice při odstranění cílových farmak v zimě a v létě (včetně jejich směrodatných odchylek)

ÚČINNOST ODSTRANĚNÍ	Průměr		STD	
	Léto	Zima	Léto	Zima
Tramadol	-2%	-11%	29%	24%
Karbamazepin	-24%	-33%	39%	19%
Verapamil	50%	27%	29%	54%
Valsartan	90%	72%	8%	21%
Diklofenak	32%	-5%	22%	25%
Atenolol	37%	20%	17%	12%
Sotalol	21%	-15%	20%	25%
Metoprolol	16%	13%	24%	14%
Bisoprolol	55%	34%	18%	9%

10. Abstrakt

ÚČINNOST TECHNOLOGIE ČOV ČESKÉ BUDĚJOVICE PRO ELIMINACI FARMAK

Hlavním cílem této práce bylo sledovat účinnost čistírny odpadních vod (ČOV) krajského města České Budějovice pro eliminaci vybraných cílových farmak – karbamazepin, diklofenak, atenolol, metoprolol, sotalol, bisoprolol, valsartan, verapamil a tramadol v průběhu delšího časového období (březen 2011 – únor 2012). K posouzení účinnosti ČOV byly použity časově proporcionální denní slévané vzorky odpadní vody na přítoku a odtoku ČOV. Stanovení koncentrací farmak bylo provedeno pomocí in line SPE/LC-MS/MS analýzy. Průměrné roční koncentrace na odtoku ČOV byly v rozmezí hodnot $0,019 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (verapamil) až $1,00 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (atenolol). Výsledné hodnoty průměrné roční účinnosti při eliminaci farmak ČOV byly v případě karbamazepinu (-22 %), tramadolu (-15 %), sotalolu (-1 %), diklofenaku (15 %), metoprololu (16 %), verapamilu (43 %), bisoprololu (48 %) a valsartanu (85 %).

Statistické porovnání účinnosti ČOV při odstranění farmak v zimním a letním období prokázalo vyšší účinnost ČOV v letním období u 5 cílových farmak (diklofenak, atenolol, valsartan, sotalol a bisoprolol). Pro další čtyři studované látky nebyl zjištěn významný rozdíl. Pravděpodobnou příčinou lepší účinnosti může být vyšší teplota čištěné vody, která ovlivňuje biodegradaci a delší doba slunečního osvětlení, která může ovlivňovat odstranění farmak fotolýzou.

Klíčová slova: karbamazepin, diklofenak, atenolol, metoprolol, sotalol, bisoprolol, valsartan, verapamil, tramadol, čistírna odpadních vod, odpadní voda, účinnost odstranění

11. Abstract

EFFICIENCY OF THE TECHNOLOGY OF WWTP ČESKÉ BUDĚJOVICE FOR THE ELIMINATION OF PHARMACEUTICALS

The main aim of this study was to investigate the efficiency of wastewater treatment plant (WWTP) in České Budějovice for the elimination of selected pharmaceuticals (carbamazepine, diclofenac, atenolol, metoprolol, sotalol, bisoprolol, valsartan, verapamil and tramadol) over a long time period (March 2011 - February 2012). Time-proportional 24 hours pooled samples of wastewater from influent and effluent of the WWTP were used to assess the efficiency of WWTP. The concentrations of target compounds were determined by using in line SPE/LC-MS/MS analysis. The average annual concentrations in the effluent of WTP were in the range of 0,019 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (verapamil) to 1,00 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (atenolol). Average annual efficiencies of pharmaceutical elimination in WWTP based on pooled samples were found in the case of carbamazepine (-22 %), tramadol (-15 %), sotalol (-1 %), diclofenac (15 %), metoprolol (16 %), verapamil (43 %), bisoprolol (48 %) and valsartan (85 %). The statistical analysis of daily results in the winter and in the summer period showed significantly higher efficiency of the WWTP in the summer for 5 target compounds (diclofenac, atenolol, valsartan, sotalol and bisoprolol). Removal efficiency for the rest of pharmaceuticals did not show significant differences. Elevated temperature and longer irradiation period in summer can positively affect biodegradation or increase photolysis respectively.

Key words: carbamazepine, diclofenac, atenolol, metoprolol, sotalol, bisoprolol, valsartan, verapamil, tramadol, wastewater treatment plant, wastewater, removal efficiency