

CYTOSTATICKÁ LÉČIVA V ŽIVOTNÍM PROSTŘEDÍ

PETRA ŠÍDLOVÁ^a, RADKA PODLIPNÁ^b
a TOMÁŠ VANĚK^b

^a Katedra biochemických věd, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^b Laboratoř rostlinných biotechnologií, společná laboratoř ÚEB AVČR v.v.i. a VÚRV v.v.i., Rozvojová 263, 165 02 Praha 6

podlipna@ueb.cas.cz, petra.sidlovka@seznam.cz

Došlo 5.5.10, přijato 4.9.10.

Klíčová slova: léčiva, ekotoxicita, dekontaminace, cytostatika

Obsah

1. Úvod
2. Cesta léčiv do životního prostředí
3. Metody eliminace léčiv
 - 3.1. Sorpce
 - 3.2. Biodegradace
 - 3.3. Abiotická transformace
 - 3.4. Fytoremediace – perspektivní metoda k odstranění polutantů
4. Účinnost eliminačních metod
5. Ekotoxické účinky léčiv
6. Cytostatika
 - 6.1. Cytostatika v životním prostředí
 - 6.2. Ekotoxické účinky cytostatik
7. Závěr

1. Úvod

V posledních letech vzrostl zájem o léčiva v souvislosti s možným negativním dopadem jejich působení na životní prostředí. K tomu přispívá nejen vysoká produkce a spotřeba léčiv ve světovém měřítku, ale i jejich nedostatečná likvidace systémy zpracovávajícími odpad a následné vyloučení do prostředí. Takto uvolněná léčiva či jejich metabolity mohou představovat ekotoxikologické riziko pro organismy.

Jednou ze skupin léčiv rozšiřující se v používání při terapii nádorových onemocnění jsou cytostatika. Cytostatika působí inhibičně především na rychle proliferující buňky nádorů, avšak v různé míře mají také účinky genotoxické, mutagenní a karcinogenní. Předložená práce shrnuje dosavadní poznatky o ekotoxicitě cytostatik a nastiňuje možnosti využití biotechnologií k odstranění těchto látek z odpadních vod.

2. Cesta léčiv do životního prostředí

Spotřeba léčiv je značná a stále se zvyšuje. V Evropské unii je používáno v humánní medicíně přibližně 3000 různých látek, nejvíce analgetika, protizánětlivá léčiva, kontraceptiva, antibiotika, betablokátory, neuroaktivní látky a další. Jen ve Velké Británii, Německu a Austrálii se množství nejpoužívanějších léčiv pohybuje v řádu stovek tun ročně^{1–3}. Hlavní cesta léčiva od člověka do životního prostředí vede přes exkrementy prostřednictvím odpadních vod. Léčiva jsou z organismu vyloučena buď v nezměněné formě nebo jako metabolity. Nemocniční odpadní vody, odpadní vody z průmyslové výroby a průsaky skládek odpadních vod mohou také obsahovat značné koncentrace léčiv⁴. Léčiva, která nejsou snadno degradována v čistírnách odpadních vod, mohou následně způsobovat kontaminaci řek, jezer, zátok, spodních vod a dokonce i pitné vody. Na místech upotřebených splaškového kalu (např. na zemědělsky obdělávaných polích jako hnojiva) může dojít ke kontaminaci půdy a odtud mohou být tyto látky spláchnuty do povrchových vod či také prosakovat do vod spodních (Schéma 1, cit.⁵).

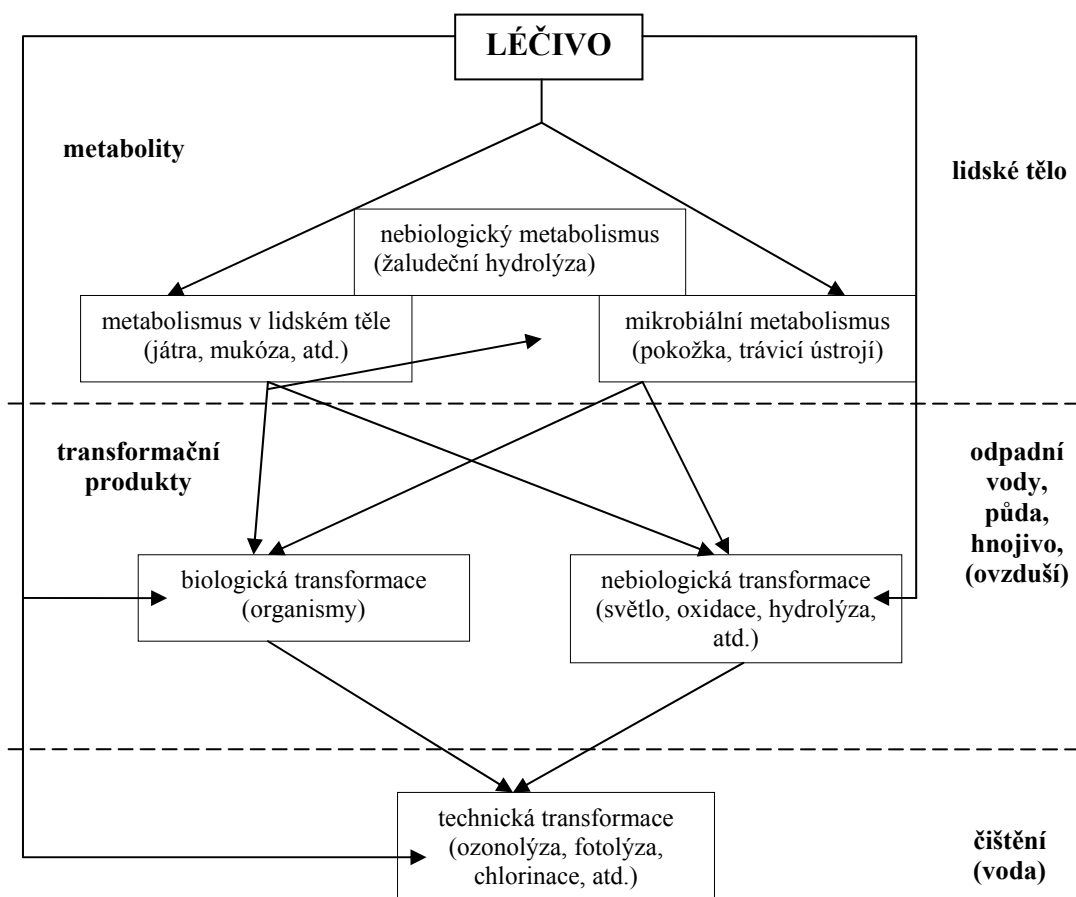
Současný analytický výzkum reziduí v životním prostředí pokročil zejména díky zdokonalení analytických metod schopných detegovat a identifikovat více polární organické látky ve stopových množstvích bez předchozí derivatizace (např. kapalinová chromatografie spojená s hmotnostní spektrometrií, LC-MS)^{6–9}. Za pomoci těchto metod byla provedena řada environmentálních analýz v různých zemích^{9–11}, které demonstrovaly masivní rozšíření reziduí léčiv v odpadních, povrchových i podzemních vodách a půdách.

3. Metody eliminace léčiv

Chování a účinky léčiv, příp. jejich metabolitů ve vodném prostředí nejsou zatím dobře známy. Protože se jedná o látky málo těkavé, jejich další šíření v prostředí je vázáno na vodní transport, případně může dojít k rozptylu po vstupu do potravního řetězce. Při úpravě odpadních vod jsou všeobecně důležité dva eliminační procesy – sorpce na suspendované částice (aktivovaný kal) a biodegradace.

3.1. Sorpce

Sorpce na aktivovaný kal je dána dvěma hlavními mechanismy – absorpcí a adsorpcí. Absorpce probíhá na základě hydrofobní interakce alifatických a aromatických skupin léčiv s lipofilní membránou mikroorganismů a s lipofilními částmi kalu. K adsorpci dochází působením elektrostatických sil mezi pozitivně nabitými skupinami xenobiotik a záporně nabitým povrchem biomasy¹². Léčiva

Schéma 1. Tok léčiv a jejich metabolitů v životním prostředí⁵

kyselé povahy jako nesteroidní antiflogistika (kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, diklofenak, atd.) mají hodnoty pK_a nižší než 5,0 a vyskytují se tedy ve vodách jako rozpuštěné ionty s nízkou tendencí k adsorpci na kal. Sorpce těchto sloučenin a také např. protinádorové látky ifosfamidu probíhá pouze nespécifickými interakcemi a ve velmi omezené míře^{13,14}. Proto se hodnoty koncentrací těchto léčiv ve vyhníleném kalu a sedimentech považují za relativně nízké^{15,16}. Nicméně bazická léčiva a zwitterionty (tj. obojetné ionty, obsahující v molekule aniontové a kationtové centrum s výsledným nábojem nula) se mohou adsorbovat na kal ve významné míře, jak bylo prokázáno u fluorochinolonových antibiotik¹⁷. Série laboratorních studií provedených za účelem charakterizace sorpčního chování karbamazepinu, diklofenaku a ibuprofenu v písčinných sedimentech ukázala, že sorpční koeficient je obecně nízký¹⁸.

3.2. Biodegradace

V případě léčiv vyskytujících se především v rozpuštěné fázi je biodegradace považována při čištění odpadních vod za nejdůležitější eliminační proces. Může nastat v aerobní zóně zpracování aktivovaného kalu nebo anaerobně při jeho vyhnívání a stabilizaci. Obecně se biologický rozklad mikropolutantů, jako jsou léčiva, zvyšuje prodloužením doby zdržení. Pozitivní vliv má také zvyšující se stáří aktivovaného kalu¹⁹.

3.3. Abiotická transformace

Přestože v povrchových vodách dochází i k biodegradaci léčiv, abiotické transformační reakce zde převládají. Zatímco u humánních léčiv je z hlediska významu pro životní prostředí hydrolýza obecně zanedbatelná, foto-

degradace těchto sloučenin v povrchových vodách hraje významnou roli. Fotolýza v povrchových vodách byla prokázána jako hlavní odstraňovací proces, např. u diklofenaku¹⁴. Významná role přímé i nepřímé fotolýzy při odstraňování látek z prostředí²⁰ byla experimentálně prokázána i u dalších léčiv (sulfamethoxazolu, ofloxacinu, propranololu). Účinnost fotodegradace záleží nejen na vlastnostech sloučenin, ale i na síle slunečního záření, tj. na zeměpisné šířce a ročním období, a také na dalších látkách přítomných ve vodě. Ty mohou působit jako fotosenzitizéry generující hydroxylové radikály a singletový kyslík (např. nitráty, huminové kyseliny).

3.4. Fytoremediace – perspektivní metoda k odstranění polutantů

Fytoremediace je technologie využívající rostliny a asociované mikroorganismy v rhizosféře k odstranění, přeměně či zadržení toxických chemických látek nacházejících se v půdě, sedimentech, spodní vodě, povrchové vodě a dokonce i v atmosféře²¹. Cílená aplikace širokého spektra fytoremediačních technologií do standardních postupů čištění odpadních vod může přinést výrazné zefektivnění procesu, zvláště pak v případě zvýšeného výskytu širokého spektra polutantů v nízkých koncentracích. Například alternativou při pokusu o snížení emisí léčiv do životního prostředí může být použití kořenových čistíren odpadních vod, které fungují na principu rhizofiltrace (dochází k precipitaci kontaminantů na kořenovém systému nebo k absorpci přímo na kořenech)¹². Možnostmi odstranění léčiv z odpadních vod různými fytoremediačními technologiemi se v ČR zabývá také Laboratoř rostlinných biotechnologií UEB AV ČR (cit.^{22–24}).

4. Účinnost eliminačních metod

Studie stupňů eliminace během procesu čištění odpadních vod jsou hlavně založeny na měření koncentrací při přítoku a odtoku čistírny odpadních vod. Liší se podle konstrukce a technologie čištění, doby zdržení, ročního období a výkonu čistírny odpadních vod. Ternes²⁵, Stumpf a spol.²⁶, Carballa a spol.²⁷ ve svých studiích uvádějí výkonnost eliminace léčiv v širokém rozpětí (0–99 %). Průměrná eliminace pro specifická léčiva se pohybuje od 7 do 8 % u karbamazepinu^{25,28} do 81 % u kyseliny acetylsalicylové, 96 % u propranololu a 99 % a u kyseliny salicylové^{25,29}.

Nezávisle na chemických vlastnostech sloučenin se účinnost různých typů čistíren odpadních vod také liší u stejných sloučenin v důsledku jejich technologického uspořádání, ale rovněž kvůli vnějším faktorům jako teplota, intenzita srážek atd. Například diklofenak vykazoval různý stupeň eliminace od 17 % (cit.²⁹), přes 69 % (cit.²⁵) až po 100 % (cit.³⁰). Prokázanými účinnými remediačními procesy jsou ozonizace, sorpce na granulovaný aktivní uhlík a zdokonalená oxidace. V pitné vodě byly tyto procesy prokázány u diklofenaku. Kyselina klofibrová

a ibuprofen byly oxidovány v laboratorních podmínkách především kombinací ozon/H₂O₂ (cit.³⁴).

5. Ekotoxické účinky léčiv

Ekotoxické účinky léčiv na vodní a suchozemské organismy a jejich okolí nejsou dostatečně prozkoumány, zejména chybí jejich komplexní zhodnocení. Důležitou skupinou cílových organismů jsou především vodní organismy, neboť jsou vystaveny po celý svůj životní cyklus reziduím v odpadních vodách. Současné znalosti naznačují, že léčiva v životním prostředí představují pouze malé riziko akutní toxicity. Standardní data o akutní ekotoxicitě sice byla získána pro celou řadu léčiv³², avšak tyto informace neodrážejí skutečnou toxicitu v reálných podmínkách různých ekosystémů³³. Nezanedbatelný vliv může mít i synergický účinek různých farmak obsažených v odpadních vodách. Genotoxické účinky nemocničních odpadních vod popsali např. Jolibois a spol.³⁴ a Giuliani a spol.³⁵. Z hlediska chronických účinků může být situace naprosto odlišná, a také výzkum vlivů na multigenerační životní cyklus nebo na různá životní stádia je nedostatečný. Navzdory značnému množství léčiv uvolňovaných do životního prostředí prozatím chybí příslušné regulace, předpisy pro komplexní zhodnocení ekotoxikologických rizik. Regulační instituce vydaly detailní metodické pokyny o tom, jak by léčiva měla být hodnocena z hlediska možných nežádoucích dopadů na životní prostředí pouze v několika málo případech. V Evropě jsou udělovány licence pro cytotoxické látky Evropskou lékovou agenturou (EMA). Tato agentura navrhla jako hraniční hodnotu (tj. předpokládanou koncentraci v prostředí) pro další stanovení nebezpečí pro životní prostředí koncentraci 10 ng l⁻¹ pro jednotlivé léčivo³⁶. První doporučení pro testování ekotoxicity, jako nezbytného předpokladu pro registraci léčiv, bylo ustanoveno v roce 1995 podle Směrnice Evropské unie 92/18 EEC a také odpovídající „Note for Guidance“³⁷ pro veterinární léčiva. Evropská komise pak vydala specifikující směrnici (direktiva 2001/83/EC), která nařizuje, že povolení pro léčivé přípravky pro humánní použití musí být dopraveno zhodnocením rizikovosti pro životní prostředí³⁸.

Klasifikační systém používaný CSTE (Comité Scientifique de Toxicologie, Ecotoxicologie et l'Environnement, Evropský vědecký výbor pro toxicitu, ekotoxicitu a životní prostředí) pro kategorizaci léčiv a jejich vnitřní toxicity byl převzat od OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development, Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj) (2001). Evropská směrnice 93/67/EEC klasifikuje sloučeniny dle jejich hodnoty EC₅₀ (střední efektivní koncentrace):

- < 0,1 mg l⁻¹ extrémně toxické pro vodní organismy,
- 0,1–1 mg l⁻¹ velmi toxické pro vodní organismy,
- 1–10 mg l⁻¹ toxické pro vodní organismy,
- 10–100 mg l⁻¹ škodlivé pro vodní organismy,
- více než 100 mg l⁻¹ netoxické pro vodní organismy.

K riziku pro životní prostředí nepřispívá jen samotná vysoká produkce léčiv, ale spíše jejich perzistence v prostředí a kritická biologická aktivita (např. vysoká toxicita, vysoký potenciál ovlivňovat klíčové biologické funkce, jako je reprodukce apod.). Příkladem jsou syntetické steroidní hormony v antikoncepčních přípravcích, např. 17 α -ethynylestradiol. Roční produkce v EU činí několik stovek kilogramů. 17 α -ethynylestradiol je vysoce účinná látka, poměrně perzistentní v životním prostředí a vykazuje estrogenní účinky u ryb již v koncentraci 1–4 ng l⁻¹.

U léčiv ovlivňujících životní prostředí se převážně kombinuje vysoký objem produkce se stálostí v prostředí a biologickou aktivitou, hlavně po dlouhodobé expozici¹⁹.

6. Cytostatika

Cytostatická léčiva jsou používána při terapii nádorových onemocnění. Jedná se o skupinu značně nehomogenní jak z hlediska chemické struktury, tak reakčního mechanismu. Podstata účinku těchto léčiv spočívá v inhibici proliferace rychle se dělících buněk nádoru, čehož dosahuje přímou reakcí s DNA (alkylační cytostatika, platinová cytostatika), změnou molekuly nukleotidů (antimetabolity), inhibicí topoisomerasy (protinádorová antibiotika) nebo narušením správné funkce mikrotubulů (rostlinné alkaloidy). Působení cytostatik není selektivní, a proto jsou tyto látky potenciálně karcinogenní, mutagenní a teratogenní pro všechny eukaryotické organismy. Podle závažnosti a dostupnosti informací o karcinogenním působení na člověka dělí Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny

(IARC) chemické látky do 4 skupin (viz tab. I): prokázané karcinogeny (1A), pravděpodobné karcinogeny (2A), potenciální karcinogeny (2B), zatím nezařazené (3) a nekarcinogenní (4, bez zástupců)³⁹.

6.1. Cytostatika v životním prostředí

Vývojem metod pro likvidaci chemických karcinogenů či protinádorových léčiv ohrožujících zdraví pracovníků, kteří jsou těmto látkám vystaveni během jejich přípravy, při podávání pacientům, či jsou v kontaktu s kontaminovaným odpadem v nemocničním prostředí se zabývá především IARC^{40–43} i některá česká pracoviště^{44,45}. Sledování přítomnosti farmaceutických reziduí v životním prostředí je však poměrně nová záležitost, přítomnosti cytostatikých léčiv v odpadních vodách se zatím věnovalo jen několik studií^{46–51}.

Běžně je při chemoterapii v nemocnicích používáno přes 50 druhů cytostatikých látek^{52–54}. Přibližně 75 % cytostatik je podáváno pacientům na ambulantních odděleních, zbytek hospitalizovaným pacientům⁵⁵. V dalších letech se pravděpodobně bude zvyšovat podíl cytostatik podávaných v domácím léčení⁵⁵ i počet dávek takto aplikovaných cytostatik⁵⁶. Ačkoli nově patentovaná léčiva již budou podle nových zákonů testována jako látky potenciálně nebezpečné pro životní prostředí, léčiva dnes běžně v terapii užívaná takovými testy neprošla a informace o ekotoxilogických rizicích těchto látek (např. 5-fluorouracil u zavedeného 1957) tak nejsou dostupné⁴⁹.

Nejčastěji se koncentrace cytostatik v odpadních vodách pohybují v řádu ng l⁻¹ a v případech povrchových

Tabulka I

Klasifikace protinádorových léčiv dle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC, The International Agency for Research on Cancer)³⁹

1A – prokázané karcinogeny

Azathioprin; Busulphan, Myleran (1,4-Butanediol-dimethansulfonát)

Chlorambucil; MethylCCNU, Semustin; Cyklofosamid

Etoposid v kombinaci s cisplatinou a bleomycinem

Melphalan, MOPP a jiná kombinovaná chemoterapie

obsahující alkylační látky; Thiotepa; Chlornaphazin (N,N-Bis(2-chloroethyl)-2-naphthylamin); Treosulfan

2A – pravděpodobné karcinogeny

Adriamycin, Doxorubicin; Azacitidin; Bischloroethyl nitrosourea (BCNU)

1-(2-Chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU); Chlorozotocin

Cisplatin; N-Ethyl-N-nitrosourea; Etoposid; N-Methyl-N-nitrosourea

Teniposid; Prakarbazin hydrochlorid

2B – potenciální karcinogeny

Amsakrin; Aziridin; Bleomycin; Dakarbazin; Daunomycin

Melfalan; Mitomycin C; Mitoxantron; Merfalan; Streptozotocin

3 – zatím nezařazené

5-Fluorouracil; Ifosfamid; 6-Merkaptopurin; Metotrexát; Prednison

Vinblastin; Vinkristin

vod dokonce pod hodnotou 1 ng l^{-1} (cit.⁵⁷). V případě nemocničních odpadních vod jsou však koncentrace až řádově vyšší, pro jednotlivou sloučeninu mohou dosahovat až $50 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$. V závislosti na množství podávaných cytostatik jejich koncentrace v odpadních vodách během dne výrazně kolísá⁵⁸.

Kümmerer a spol.⁵⁹, Steger-Hartmann a spol.⁶⁰ a Al-Ahmad a spol.⁶¹ prokázali, že biodegradovatelnost cytostatikých léčiv je malá a zcela nezávislá na jejich chemické struktuře a mechanismu účinku. Tyto aktivní sloučeniny pak často procházejí komunálními čistírnami odpadních vod v nezměněné podobě. Jednou z možností, jak zachytit kontaminanty v čistírnách odpadních vod, je jejich adsorpce na splaškový aktivovaný kal. Výsledky několika studií ukazují, že díky jejich hydrofilní povaze bude eliminace cytostatik adsorpcí (např. na aktivovaný kal) probíhat pouze u malého počtu látek, jako např. mitoxantron a epirubicin^{48,57,60,62}. Steger-Hartmann simuloval v laboratorních podmínkách adsorpci cisplatinu (CP) na aktivovaný kal. V průběhu 39denní kontinuální aplikace kontaminantu bylo v odpadní vodě přítomno více než 80 % CP v nezměněné podobě⁶⁰. Buerge a spol. testovali možnosti eliminace CP na dvou různých švýcarských čistírnách odpadních vod, avšak ani v jednom případě nepozorovali žádnou změnu v koncentraci CP po průchodu kontaminované vody čistírnou. V laboratoři pak simulovali jeho přirozený rozklad v jezerní vodě, poloviční koncentrace bylo dosaženo po 80 dnech ve tmě a 44 dnech při umělém osvětlení⁶³. Naproti tomu kolektiv Tauxe-Wuerschové detegoval tamoxifen v nemocniční odpadní vodě, v komunální odpadní vodě i na přítoku do čistírny, avšak po průchodu byla jeho koncentrace pod detekčním limitem⁵⁰.

Kromě výchozích látek jsou do odpadních vod vylučovány také aktivní metabolity, které mohou zvýšit cytotoxický potenciál odpadu. Například cisplatin je ze 75 % metabolizována v lidském těle na vysoce aktivní akvakomplexy, podobně lze biotransformaci předpokládat i u oxaliplatiny, naopak karboplatina je velmi stabilní. Kolektiv Lenzové se podařilo pomocí membránového bioreaktoru snížit koncentraci platiny v odpadní vodě z onkologického oddělení z $3\text{--}250 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$ na $2\text{--}150 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$. Systém pracoval s účinností 51–63 % v závislosti na vstupní koncentraci⁵¹.

Přestože většina cytostatik nemá výrazně toxický účinek na bakterie, biologické čištění vody může být sníženo přítomností antibiotik v nemocničních odpadních vodách.

6.2. Ekotoxické účinky cytostatik

Cytostatické látky jsou považovány za látky genotoxické, mutagenní, karcinogenní, teratogenní a embryotoxické^{47,58,64}. Přestože celkové množství používaných cytostatikých látek je menší než antibiotik nebo analgetik, představují tyto látky značné nebezpečí pro životní prostředí zejména díky své vysoké toxicitě^{65–67}.

Cytostatika interferují s funkcí DNA, která je společná všem buněčným organismům, a proto mohou potenciál-

ně ovlivňovat organismy, na něž není humánní terapie zaměřena. Zejména pro rychle proliferující buňky embryonální tkáň může mít vystavení se působení cytostatikům závažné následky v podobě různých malformací. Teratogenitu různých cytostatik studoval Klener na potkaních a kuřecích embryích⁶⁸.

Mnoho cytostatikých léčiv je v lidském těle enzymaticky transformováno na aktivní formy (např. CP, 5-fluorouracil (5FU)), otázkou je, zda i vodní organismy disponují obdobnými enzymy a jsou schopny tvorby těchto aktivních biotransformačních produktů. Například v případě 5FU byla popsána obdobná toxicita pro potkany, křečky a octomilky, zatímco na některé prokaryotické organismy toxicky nepůsobil. Proto je u těchto látek diskutabilní stanovení mutagenity či genotoxicity tradičními bakteriologickými testy. Jako modelový systém by mohly sloužit ryby, u nichž byly po vystavení vlivu různých cytostatik pozorovány genetické poruchy⁴⁹.

Zouková a spol.⁶⁹ zkoumali ekotoxicitu a genotoxicitu u pěti cytostatik široce používaných v České republice (cyklofosfamid, 5-fluorouracil, cisplatin, etoposid a doxorubicin). Účinky látek byly studovány na třech trofických úrovních. Zástupcem producentů byla řasa *Pseudokirchneriella subcapitata* (test inhibice růstu), zástupcem bezobratlých konzumentů korýš *Daphnia magna* (test akutní imobilizace) a jako destruent bakterie *Pseudomonas putida* (test inhibice růstu). Všechny testované sloučeniny vykazovaly významný efekt při většině biologických testů s LOC (nejnižší koncentrace, při které byl zaznamenán vliv testované látky) a EC_{50} (střední efektivní koncentrace) v hodnotách od $\mu\text{g l}^{-1}$ až po mg l^{-1} . Nejvíce toxickou látkou v testu s bakterií *P.putida* a řasou *P.subcapitata* byl 5-fluorouracil, ačkoli v testu s korýšem *D.magna* byla nejvíce toxická cisplatin a doxorubicin. Tyto dvě látky vykazovaly nejvíce genotoxických účinků v SOS-chromotestu (bakteriální test s geneticky modifikovaným kmenem *Escherichia coli* PQ 37). 5-Fluorouracil byl nejvíce genotoxický při testu s eukaryotickým organismem – kvasinkami.

Vlivu cytostatikých i jiných léčiv na systém parazit-hostitel se podrobně věnuje v přehledném článku Morley. Protože se jedná o velice složitý systém, jsou účinky cytostatik velice různorodé, některá napomáhají hostiteli v boji s parazity (doxorubicin, tamoxifen), jiná umocňují negativní účinky způsobené parazitem (methotrexát, cyklofosfamid) a prodlužují dobu infekce⁷⁰.

7. Závěr

Přestože jsou cytostatická léčiva velmi významná pro zlepšení kvality a délky života, je důležité zabývat se i otázkami negativního dopadu na životní prostředí. Toxicita těchto látek pro různé organismy již byla popsána, avšak málo pozornosti zatím bylo věnováno testování reálných ekosystémů při dlouhodobé expozici nízkým koncentracím směsi léčiv a jejich metabolitů uvolňovaných při nedokonalém dekontaminačním procesu. Velkým přínos-

sem by pak byla i optimalizace eliminačních či biotransformačních technologií v čistících systémech a výzkum alternativních a ekologicky přijatelnějších možností (např. fytořemediace, kořenové čistírny). Nezbývá než doufat, že výzkumné práce přinesou hodnotné poznatky a ekonomicky přijatelné varianty řešení této problematiky a umožní co nejrychlejší zavedení konkrétních projektů.

Práce vznikla v za podpory grantů č. 2B06187 a č. 2B08058 financovaných Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci Národního programu výzkumu II.

LITERATURA

- Jones O. A., Voulvoulis N., Lester J. N.: *Water Res.* 36, 5013 (2002).
- Huschek G., Hansen P. D., Maurer H. H., Kregel D., Kayser A.: *Environ. Toxicol.* 19, 226 (2004).
- Khan S. J., Ongerth J. E.: *Chemosphere* 54, 355 (2004).
- Holm J. V., Rugge K., Bjerg P. L., Christensen T. H.: *Environ. Sci. Technol.* 29, 1415 (1995).
- Kümmerer K.: *Pharmaceuticas in the Environment. Sources, fate, effects and risks.* 3. vyd. Springer, Berlin 2008.
- Ternes T., Hirsch R., Müller J., Haberer K.: *J. Anal. Chem.* 362, 329 (1998).
- Ternes T., Bonerz M., Schmidt T.: *J. Chromatogr., A* 938, 175 (2001).
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., Buxton, H. T.: *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202 (2002).
- Kümmerer, K.: *Pharmaceuticals in the Environment*, 2. vyd. Springer-Verlag, Berlin 2004.
- Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Holten Lutzhoft H. C., Jorgensen S. E.: *Chemosphere* 36, 357 (1998).
- Daughton C. G., Ternes T. A.: *Environ. Health Perspect.* 107, 907 (1999).
- Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: *Chem. Listy* 103, 540 (2009).
- Kümmerer K., Steger-Hartmann T., Meyer M.: *Water Res.* 31, 2705 (1997).
- Buser H. R., Poiger T., Müller M. D.: *Environ. Sci. Technol.* 32, 3449 (1998).
- Ternes T., Jos A., Siegrist H.: *Environ. Sci. Technol.* 38, 393 (2004).
- Urase T., Kikuta T.: *Water Res.* 39, 1289 (2005).
- Golet E. M., Alder A. C., Giger W.: *Environ. Sci. Technol.* 36, 3645 (2002).
- Scheytt T., Mersmann P., Lindstadt R., Heberer T.: *Chemosphere* 60, 245 (2005).
- Fent K., Weston A. A., Caminada D.: *Aquatic Toxicol.* 76, 122 (2006).
- <http://www.cytostatika.cz/index.php?pg=pro-odborniky-nebezpecnost-vedlejsi-ucinky>, staženo 17. února 2010.
- Andreozzi R., Raffaele M., Nicklas P.: *Chemosphere* 50, 1319 (2003).
- Best E. P. H., Zappi M. E., Fredricson H. L., Sprecher S. L., Ochman M.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 829, 179 (1997).
- Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: *Book of Abstracts - Meeting of WG1 – COST Action 859 – Contaminants and Nutrients: Availability, Accumulation/Exclusion and Plant-Microbia-Soil Interaction, Smolenice, Slovakia, 22.-24. May 2008*, (Lišková D, Lux A., Martinka M, ed.), str. 55.
- Kotyza J., Soudek P., Kafka Z., Vaněk T.: *Int. J. Phytorem.* 12, 306 (2010).
- Soudek P., Petrová Š., Benešová D., Kotyza J., Vaněk T.: *Chem. Listy* 102, 346 (2008).
- Ternes T. A.: *Water Res.* 32, 3245 (1998).
- Stumpf M., Ternes T. A., Wilken R. D.: *Sci. Total Environ.* 225, 135 (1999).
- Carballa M., Omil F., Lema J. M., Llompart M., Garcia-Jares C., Rodriguez I., Gomez M., Ternes T.: *Water Res.* 38, 2918 (2004).
- Clara M., Strenn B., Kreuzinger N.: *Water Res.* 38, 947 (2004).
- Heberer T.: *Toxicol. Lett.* 131, 5 (2002).
- Thomas P. M., Foster G. D.: *J. Environ. Sci. Health, A* 39, 1969 (2004).
- Zwiener C., Frimmel F. H.: *Water Res.* 34, 1881 (2000).
- Van Gompel J., Woestenborghs F., Beerens D., MacKie C., Cahill P. A., Knight A. W., Billinton N., Tweats D. J., Walmsley R. M.: *Mutagenesis* 20, 449 (2005).
- Fent K.: *Ökotoxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003.
- Jolibois B., Guerbet M., Vassal S.: *Chemosphere* 51, 539 (2003).
- Giuliani F., Koller T., Wurgler F. E., Widmer R. M.: *Mutat. Res.* 368, 49 (1996).
- European Medicines Agency: *Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00. EMEA, Londýn 2006.
- European Medicines Agency: *Note for Guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medicinal Products other than GMOcontaining and Immunological Products*. EMEA/CVMP/055/96. EMEA, Londýn 1998.
- European Medicines Agency: *Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use*, CMPC/SWP/4447/draft. EMEA, Londýn 2005.
- Castegnaro M., Berek J., Dennis J., Ellen G., Kalibnanov M., Lafontaine M., Mitchum R., Van Roosmalen P., Sanson E.B., Sternson L.A., Vahl M.: *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Aromatic Amines and 4-nitrobiphenyl*. IARC Scientific Publications No. 64, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1985.

41. Castegnaro M., Adams J., Armour M.A., Berek J., Benvenuto J., Confalonieri C., Goff U., Ludeman S., Reed D., Sansone E.B., Telling G.: Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents. IARC Scientific Publications No. 73, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1985.
42. Castegnaro M., Berek J., Frey J. M., Lafontaine M., Miraglia M., Sansone E. B.: Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Mycotoxins. IARC Scientific Publications No. 113, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1991.
43. Castegnaro M., Berek J., Jacob J., Kirso U., Lafontaine M., Sansone E. B., Telling G. M., Vu Duc T.: Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. IARC Scientific Publications No. 114, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1991.
44. Berek J.: Chem. Listy 80, 904 (1986).
45. Berek J., Bencko V., Novotny J., Zima J.: Prakt. Lek. 88, 255 (2008).
46. Aherne G. W., Hardcastle A., Nield A. H.: J. Pharm. Pharmacol. 42 7, 41 (1990).
47. Steger-Hartmann T., Kummerer K., Schecker J.: J. Chromatogr., A 726, 179 (1996).
48. Kummerer K., Steger-Hartmann T., Meyer M.: Water Res. 31, 2705 (1997).
49. Johnson A. C., Jürgens M. D., Williams R. J., Kummerer K., Kortenkamp A., Sumater J. P.: J. Hydrol. 348, 167 (2008).
50. Tauxe-Wuersch A., De Alencastro L. F., Grandjean D., Tarradellas J.: Int. J. Environ. Anal. Chem. 86, 473 (2006).
51. Lenz K., Mahnik S. N., Weissenbacher N., Mader R. M., Krenn P., Hann S., Koellensperger G., Uhl M., Knasmüller S., Ferk F., Bursch W., Fuerhacker M.: Water Sci. Technol. 56, 141 (2007).
52. British Medical Association (BMA): BNF51 – The British National Formulary BMA, Londýn 2006.
53. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm>, staženo 29. května 2009.
54. <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, staženo 29. května 2009.
55. Allwood M., Stanley A., Wright P.: *The Cytotoxics Handbook*. Radcliffe Medical Press, Abingdon 2002.
56. Powell M., Stevenson J., Solomon D.: Top. Hosp. Pharm. Manag. 11, 79 (1991).
57. Kummerer K., Al-Ahmad A.: Cancer Det. Prev. 25, 102 (2001)
58. Kummerer K., Al-Ahmad A., Bertram B., Wiessler M.: Chemosphere 40, 767 (2000).
59. Kummerer K., Al-Ahmad A., Steger-Hartman T.: Umweltmed. Forsch. Prax. 1, 133 (1996).
60. Steger-Hartmann T., Kummerer K., Hartmann A.: Ecotoxicol. Environ. Saf. 36, 174 (1997).
61. Al-Ahmad A., Kummerer K., Schöteon G.: Bull. Environ. Contam. Toxicol. 58, 704 (1997).
62. Kummerer K., Al-Ahmad A.: *Cytostatika-Workshop Proceedings*, Hamburg-Harburg 29, January 31, 1999.
63. Buerge I. J., Buser H.-R., Poiger T., Müller M. D.: Environ. Sci. Technol. 40, 7242 (2006).
64. Christensen F. M.: Regul. Toxicol. Pharmacol. 28, 212 (1998).
65. Kummerer K.: *Pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects and risks*. 3. vyd. Springer-Verlag, Heidelberg 2001.
66. Sanderson H., Johnson D. J., Wilson C. J., Brain R. A., Solomon K. R.: Toxicol. Lett. 144, 383 (2003).
67. Henschel K. P., Wenzel A., Diedrich M., Fliedner A.: Regul. Toxicol. Pharmacol. 25, 220 (1997).
68. Klener P.: *Klinická onkologie*. Galén a Universita Karlova, Praha 2002.
69. Zounková R., Odráška P., Doležalová L., Hilscherová K., Maršálek B., Bláha L.: Environ. Toxicol. Chem. 26, 2208 (2007).
70. Morley N. J.: Environ. Toxicol. Pharmacol. 27, 161 (2009).

P. Šídlová^a, R. Podlupná^b, and T. Vaněk^b

^a Department of Biochemical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové, ^b Laboratory of Plant Biotechnologies, Joint Laboratory of the Institute of Experimental Botany, Academy of Sciences of the Czech Republic and Research Institute of Crop Production, Prague): **Cytotoxic Pharmaceuticals in the Environment**

An increasing concern about contamination of the environment with pharmaceutical residues and their metabolites appeared recently. The contaminants get into hospital or municipal wastewater in considerable amounts, which may cause an adverse effect on the environment. Cytotoxic pharmaceuticals are considered to be genotoxic, mutagenic, carcinogenic, teratogenic and embryotoxic. Although the total amount of administered cytotoxic pharmaceuticals is much lower than that of analgesics or antibiotics, enhanced attention to this issue is reasonable due to their potential significant effect on the environment. The aim of this review is to resume the problems of occurrence, fate and ecotoxicological effects of cytotoxic drugs in the environment including the efficiency of removing these compounds. Basic characteristics of cytotoxic agents are included in the review.