

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra biochemických věd

Anthelmintika v životním prostředí

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. Lucie Raisová Stuchlíková, Ph.D.

Hradec Králové 2024

Eliška Benešová

Prohlášení:

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Eliška Benešová

Obsah

1	Úvod.....	4
2	Anthelmintika	6
2.1	Typy anthelmintik.....	7
2.2	Anthelmintická rezistence.....	10
3	Kontaminace životního prostředí.....	11
4	Léčiva v životním prostředí	14
4.1	Dopady léčiv v prostředí.....	16
4.1.1	Zdravotní riziko	17
4.1.2	Riziko pro necílové druhy.....	18
4.1.3	Ekologické dopady	19
4.1.4	Rezistence	20
4.2	Odstranění léčiv	20
4.2.1	Membránové bioreaktory.....	21
4.2.2	Fytoremediace.....	21
4.2.3	Adsorpce	24
5	Anthelmintika v životním prostředí.....	25
5.1	Studie jednotlivých anthelmintik.....	28
5.1.1	Albendazol.....	28
5.1.2	Fenbendazol a flubendazol	29
5.1.3	Ivermektin.....	31
	Závěr.....	33
	Seznam literatury	34
	Seznam obrázků.....	47
	Seznam zkratk	48

1 Úvod

Anthelmintika je označení pro skupinu léků, které se používají proti infekcím způsobenými parazitickými červi (helminty) (Partridge et al. 2020). Infekce způsobené helminty, tzv. helmintózy, představují riziko pro celosvětovou populaci lidí i zvířat. U lidí onemocnění vyvolané parazitujícími červi postihuje celosvětově zhruba 14 milionů lidí a řadí se mezi tzv. opomíjené tropické nemoci (OTN), v angličtině neglected tropical diseases (NTD) (Adak a Kumar 2022).

OTN jsou různorodá skupina několika onemocnění postihující především, avšak ne výhradně, chudé části světa v tropických a subtropických oblastech (Hotez et al. 2023). Obecně se OTN popisují jako chronické a vysilující nemoci, jež jsou schopné podporovat chudobu pomocí snížení vývoje dětí a zdraví žen (Hotez et al. 2016). Světová zdravotnická organizace (WHO) v současné době identifikuje 20 hlavních onemocnění jako OTN, kdy kromě helmintóz, které jsou nejpočetnější skupinou onemocnění, zahrnují další nemoci způsobené prvoky, bakteriemi, houbami či viry. OTN zahrnuje například horečku dengue, svrab, schistosomózu, leishmaniózu, Chagasovu chorobu atd. (Hotez et al. 2020). Všechny nemoci zahrnuté v OTN postihují více než miliardu lidí po celém světě, v některých zdrojích se uvádí počet až okolo dvou miliard. I přes vysokou prevalenci došlo v posledních desetiletích k výraznému pokroku při kontrole a vymýcení těchto onemocnění, a to především díky darům od farmaceutických společností a podpoře některých zemí. Pro některé OTN toto úsilí vedlo ke snížení jejich počtu, ale u některých se incidence i přes tuto snahu zvedla (Adak a Kumar 2022; Saviola et al. 2020).

U helmintóz zvířat jsou pro nás nejvíce závažné infekce hospodářských zvířat, která jsou nezbytná pro živočišnou výrobu (Havrdová 2023). Z infekcí zemědělských zvířat plynou velké ekonomické ztráty, a to především v oblastech, kde dochází k extenzivní pastvě (Kohler 2001). Před těmito infekcemi existuje i určitá míra prevence, minimalizující zanesení, a především šíření parazitů. Důležité jsou proto i hygienické postupy (Dilrukshi Jayawardene et al. 2021).

Pro většinu helmintóz zatím není dostupná účinná vakcinace, proto se nejvíce využívají anthelmintika, která mají velmi vysokou účinnost, jsou relativně bezpečná, širokospektrá a za přijatelnou cenu. Všechny tyto faktory vedly ke snadnému přijetí léčiv a jejich hojnému využití (Nixon et al. 2020; Ng'etich et al. 2024a). Mnoho let docházelo

k častému a nesprávnému používání anthelmintik, což urychlilo vznik anthelmintické rezistence (Ng'etich et al. 2024a). Anthelmintická rezistence se vůči hlavním třídám anthelmintik rapidně zvyšuje, především u malých přežvýkavců na farmách po celém světě. Zároveň se stává stále více běžná rezistence vůči více lékům (tzv. „multidrug“ rezistence) (Babják et al. 2021).

Kromě rozvoje rezistence souvisí s anthelmintiky i další nezanedbatelná rizika, mezi která patří především akumulace těchto léčiv v životním prostředí a negativní dopad na něj. Přítomnost léčiv v prostředí se zkoumá jak z možné ekotoxicity, tak i jako potenciální riziko pro necílové organismy v něm žijící. Mimo jiné, souvislost mezi přítomností léčiv v ekosystému a rozvojem rezistence je velmi pravděpodobná (Bártíková et al. 2016; Vaudin et al. 2022).

Toxicita anthelmintik vyskytujících se v životním prostředí je považována za málo prozkoumanou oblast, které by se mělo věnovat více pozornosti. Tato rešeršní práce shrnuje poznatky o tom, jestli anthelmintika představují skutečnou hrozbu jak pro ekosystém, tak i pro necílové organismy a zda souvisí se vznikem rezistence.

2 Anthelmintika

Anthelmintika jsou léčiva sloužící pro léčbu a kontrolu infekcí způsobených parazitickými helminty ve veterinární i humánní medicíně (Nixon et al. 2020). Tyto parazitičtí helminti (hlísti) se zařazují do vícero kmenů (Plathelminthes, Nemathelminthes a Acethocephala), neboť zástupci helmintů tvoří velmi nesourodou skupinu mnohobuněčných živočichů (Kolářová 2020; Horák a Scholz 1998). V minulosti byli dokonce uváděni v rámci kmene Vermes (červi), což byl taxon uměle spojující nepřibuzné skupiny bezobratlých. Z tohoto zařazení vznikl pro helminty termín parazitičtí červi, který se využívá i nadále (Horák a Scholz 1998). Lékařsky významní zástupci helmintů se nejčastěji dělí na motolice (Trematoda), tasemnice (Cestoda) a hlístice (Nematoda) (Havrdová 2023). Trematoda a cestoda se řadí do výše zmíněného kmene Plathelminthes, tzv. ploštěnce. Přičemž ploché tělo je jedním ze zásadních poznávacích znaků (Partridge et al. 2020; Rohde 2001). Na druhé straně nematoda se řadí mezi Nemathelminthes, a tvoří jednu z největších skupin živočichů (Partridge et al. 2020; Horák a Scholz 1998; Kolářová 2020).

Anthelmintika jsou většinou syntetického či biosyntetického původu a z hlediska účinnosti je dělíme na antinematoda, antitrematoda a anticestoda, tedy podle jednotlivých tříd parazitujících červů, proti kterým působí. Mnohá anthelmintika často mohou působit proti více třídám helmintů či dokonce proti původcům zevních parazitóz (Vokřál et al. 2023).

Na základě jejich chemické struktury a mechanismu účinku se dělí na benzimidazoly, makrocyclické laktony, imidazothiazoly, tetrahydropyrimidiny, salicylanilidy, hexahydropyraziny, difenylsulfidy, amino-acetonitrilové deriváty a další (Štefanová 2021; Lamka a Ducháček 2014). Pro lepší účinnost a širší spektrum působení se často aplikují kombinace anthelmintik z různých tříd, přičemž nejvíce k tomu dochází ve veterinární medicíně (Babják et al. 2021). Většina anthelmintik, jež se nyní využívají, byla na trh představena v minulém století a používají se po několik desetiletí. V tomto století byla na trh uvedena pouze tři nová anthelmintika (cyklické oktadepsipeptidy, amino-acetonitrilové deriváty a spiroindoly), která se schválila pro veterinární využití (Nixon et al. 2020).

2.1 Typy anthelmintik

Benzimidazoly

Benzimidazoly (BZ) jsou synteticky vytvořená anthelmintika, která nejvíce působí jako antinematoda, avšak mohou účinkovat také jako antitrematoda či anticestoda (Havrdová 2023; Lamka a Ducháček 2014).

Prvním vytvořeným BZ byl thiabendazol v roce 1961 a po něm následovala syntéza dalších důležitých BZ, které se i nadále využívají při léčbě. Mezi ně například patří: albendazol, flubendazol, mebendazol, fenbendazol, rikobendazol ad. Některé BZ (např. abendazol) mají širokospektrální anthelmintickou aktivitu zahrnující nematody, trematody a cestody (Havrdová 2023; Lamka a Ducháček 2014; Vokřál et al. 2023). Pro léčbu u lidí se aktuálně používají albendazol, mebendazol a triklabendazol. Vzhledem k nízké rozpustnosti BZ ve vodě se musejí podávat pouze perorálně, převážně ve formě suspenze, případně v podobě tablet (Štefanová 2021; Vokřál et al. 2023).

Mechanismus účinku této třídy anthelmintik je založen na vazbě BZ na podjednotku β -tubulinu parazitů, čímž dojde k blokování tvorby mikrotubulů (Vokřál et al. 2023; Lamka a Ducháček 2014). Díky tomu dojde k narušení tvorby mitotického vřetenka, jež je důležité pro dokončení buněčného dělení, a zároveň dojde k inhibici syntézy mikrotubulů v cytoplazmě důležitých pro příjem potravy. Kvůli špatnému příjmu potravy dochází k vyčerpávání energetických zásob parazita a vzniká nedostatek glukózy, na což parazit následně umírá (Havrdová 2023; Štefanová 2021).

Makrocyclické laktony

Další skupinu anthelmintik tvoří makrocyclické laktony (ML), což jsou léčiva biosyntetického původu, působící proti nematodám či ektoparazitům. ML neovlivňují trematody ani cestody (Štefanová 2021; Vokřál et al. 2023; Lamka a Ducháček 2014). Tuto třídu anthelmintik můžeme dělit na dvě podskupiny – avermektiny a milbemyciny (Havrdová 2023). První anthelmintikum z podskupiny avermektinů bylo představeno v roce 1981. Jednalo se o ivermektin, a i dnes představuje zásadní anthelmintikum proti nematodám při terapii u hospodářských zvířat a lidí po celém světě. Jedná se o biosyntetické léčivo, které se získává pomocí fermentačního procesu z aktinomycety *Streptomyces avermitilis*. (Havrdová 2023; Vokřál et al. 2023; Dojčanská 2019; Vokřál et al. 2019).

Další později představení zástupci avermektinů byli abamektin, doramektin, eprinomektin, selamektin a emamektin benzoát. Milbemyciny byly představeny o deset let později než ivermektin. Tuto podskupinu zastupují pouze dvě léčiva – moxidektin a milbemycin oxim. Aktuálně se pro léčbu v humánní medicíně využívají pouze ivermektin a moxidektin. Oproti BZ se dají ML podávat nejenom perorálně, ale mohou se aplikovat i subkutánně či topicky. Zároveň mají vysokou lipofilitu díky čemuž přetrvávají v hostiteli déle než BZ (Havrdová 2023; Štefanová 2021; Vokřál et al. 2023).

Místem účinku ML se uvádějí chloridové kanály řízené glutamátem, které jsou specifické pro bezobratlé živočichy a hrají u nich důležitou roli pro správné fungování svalů. (Štefanová 2021; Kohler 2001) Mechanismus účinku ML je spojený se zvýšeným průnikem chloridových iontů do neuronů, což vede k hyperpolarizaci membrán a tím ke snížení přenosu nervových vzruchů. Tato inhibice nervového systému vede ke svalové paralýze parazita, což má za následek inhibici krmení parazita a dochází k jeho následné smrti (Havrdová 2023; Štefanová 2021; Lamka a Ducháček 2014).

Imidazothiazoly a tetrahydropyrimidiny

Další dvě skupiny anthelmintik, tvoří imidazothiazoly a s nimi blízké příbuzné tetrahydropyrimidiny. Obě skupiny působí výhradně jako antinematoda (Havrdová 2023; Vokřál et al. 2023).

Ze skupiny imidazothiazolů se na trhu pohybuje pouze levamisol, který byl představen v roce 1965. Levamisol se může užívat orálně, subkutánně či transkutánně. V některých zemích se užívá ve formě tabletek jako anthelmintikum pro lidi. Toto anthelmintikum se rychle vstřebává i eliminuje (Havrdová 2023; Vokřál et al. 2023).

Tetrahydropyrimidiny jsou zastoupeny třemi anthelmintiky – pyrantelem, morantelem a oxantelem. Podávají se především orálně a využívají se především pro léčbu psů a koček, ale také u hospodářských zvířat a lidí (Vokřál et al. 2023).

Mechanismus účinku imidazothiazolů se popisuje jako navázání anthelmintika na nikotinové receptory, čímž dochází ke zvýšení vodivosti membrány, a tedy k jejich pronikání až do kationtových kanálů. To má za následek paralýzu a následné vyloučení parazita z hostitele (Havrdová 2023). Levamisol působí jako agonista zaměřující se na nikotinový acetylcholinový receptor, jenž se vyskytuje ve svalech nematod. Zástupci ze

skupiny tetrahydropyrimidinů mají mechanismus shodný s levamisolem (Havrdová 2023; Vokřál et al. 2023).

Amino-acetonitrilové deriváty

Monepantel je jedním z hlavních a komerčně dostupných zástupců ze skupiny derivátů amino-acetonitrilu. Poprvé byl na trh představen v roce 2009 a jednalo se o první nově širokospektré anthelmintikum, představené po 25 letech (Vokřál et al. 2023; Bartley et al. 2019). Toto anthelmintikum působí proti nematodám, a i u těch, které jsou rezistentní na BZ, ML a imidazothiazoly (Štefanová 2021; Beynon 2012). Bohužel i na toto léčivo byla hlášena rezistence, přičemž k prvnímu hlášenému případu došlo o několik let později (v roce 2014) (Sales a Love 2016). K jejich aplikaci dochází orálně (Vokřál et al. 2023).

Toto anthelmintikum působí jako specifický alosterický modulátor acetylcholinového receptoru MPTL-1, čímž zapříčiňuje depolarizaci a paralýzu svalových buněk (Havrdová 2023; Štefanová 2021; Vokřál et al. 2023).

Spiroindoly

Podobný mechanismus účinku jako monepantel má také léčivo derquantel, který působí jako kompetitivní antagonist na nikotinové acetylcholinové receptory subtypu B. Důsledkem tohoto mechanismu dojde k paralýze svalových buněk a později ke smrti nematod. Jedná se o semi-synteticky vytvořené léčivo spadající do skupiny spiroindolů, které bylo poprvé popsáno již v roce 2001. K jeho schválení a uvedení na trh pro využití ve veterinární medicíně došlo v roce 2010. K jeho schválení pro aplikaci v humánní medicíně nedošlo, obdobně jako u ostatních nově představených léčiv. I na toto farmaceutikum byla hlášena rezistence. Nejvyšší účinnosti dosahuje v kombinaci s abamektinem, kde v této kombinaci zatím ke vzniku rezistence nedošlo (Havrdová 2023; Vokřál et al. 2023; Ahuir-Baraja et al. 2021; Sales a Love 2016; Puttachary et al. 2013; Rollinson a Stothard 2020).

Další anthelmintika

Kromě těchto výše zmiňovaných tříd anthelmintik, byla v minulém století představena spousta dalších skupin. Jednou z nich jsou halogenové salicylanilidy, které se užívají proti helmintům a ektoparazitům. Někteří zástupci z této skupiny se používají i v dnešní době, jedná se o klosantel, niklosamid, oxyklozanid a rafoxanid. Většinou se aplikují u helmintóz přežvýkavců (u hospodářských zvířat), ale niklosamid se může užívat také

u koček, psů, či dokonce u lidí (Havrdová 2023; Vokřál et al. 2023). Tato anthelmintika se užívají orálně, kde výjimkou je klosantel, který se podává parenterálně, subkutánně nebo intramuskulárně. Mimo niklosamidu se salicylanilidy dobře vstřebávají, ale nejsou metabolizovány (Havrdová 2023; Vokřál et al. 2023; Matthews et al. 2016).

Další důležitou skupinou anthelmintik jsou pyrazinoisochinoliny, kde mezi významné zástupce patří prazikvantel a epsiprantel. Prazikvantel byl představen již v roce 1975 a přes více jak čtyřicet let se využíval především proti lidské schistosomóze, čímž výrazně přispěl ke kontrole parazitóz. Působí širokospektrálně proti trematodám a cestodám, avšak bývá účinný spíše proti dospělým jedincům. Prazikvantel se v humánní a veterinární medicíně aplikuje orálně jako racemická směs svých dvou enantiomerů (Vokřál et al. 2023; Waechter et al. 2023; Nogueira et al. 2022). Epsiprantel se využívá proti stejným parazitujícím třídám jako prazikvantel. Jeho aplikace je limitována pouze na kočky a psy. Na druhé straně prazikvantel se používá u lidí a různých druhů živočichů. Obě tato anthelmintika jsou rychle metabolizována a vylučují se močí (Vokřál et al. 2023).

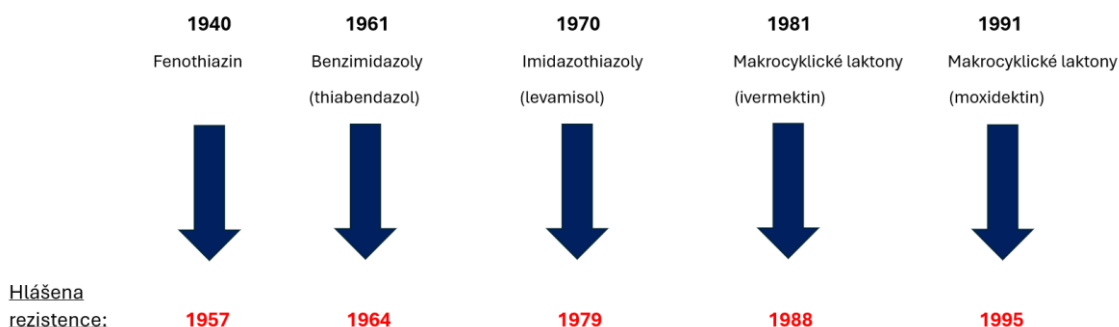
2.2 Anthelmintická rezistence

S anthelmintiky se pojí i několik problémů, kdy hlavním z nich je rezistence. Od 60. let minulého století byla anthelmintika hojně využívána pro kontrolu helmintů, a to hlavně kvůli jejich pozitivním vlastnostem, jako jsou velmi vysoká účinnost, relativní bezpečnost a přijatelná cena. Avšak jejich časté a nesprávné užívání, nedostatečné dávkování a aplikace stále stejných anthelmintik vedly k vytvoření anthelmintické rezistence (AR) (Ng'etich et al. 2024b; Dojčanská 2019). Vůbec první případ AR byl hlášen již v roce 1957 u fenothiazinu. Pro zástupce BZ byl první případ AR zaznamenán u ovce v roce 1964 a jednalo se o thiabendazol, což bylo první anthelmintikum se širokým spektrem působení. K hlášení rozsáhlému šíření AR došlo o několik let později. Navzdory pokusům o optimalizaci účinnosti anthelmintik se četnost AR v tomto století rychle zvyšovala, a stala se vážným celosvětovým problémem (Ahuir-Baraja et al. 2021; Prichard 1994; James et al. 2009).

AR je definována jako dědičná ztráta citlivosti na anthelmintikum v populaci parazitů, která na něj byla v minulosti vnímavá (Fissiha a Kinde 2021). Rezistence se vyskytuje v populacích parazitů prvně jako neobvyklá vlastnost často způsobená v důsledku mutací, kde se postupnou selekcí její podíl v populaci následně zvyšuje. Nejvíce hlášené případy

AR jsou pro BZ a ML, i když AR může ovlivňovat všechny třídy anthelmintik (Ng'etich et al. 2024b; Ahuir-Baraja et al. 2021).

Uvedeno na trh:



Obrázek 1: Vývoj AR (Zdroj: James et al. 2009, upraveno)

Podle některých zdrojů můžeme rozlišovat tři druhy AR. Prvním typem je křížová rezistence (cross resistance), kdy je kmen parazitů schopen tolerovat terapeutické dávky anthelmintik, které spolu chemicky nesouvisí nebo mají různý mechanismus účinku. Dalším druhem rezistence se uvádí boční rezistence (side resistance). Ta nastane, jestliže dojde ke vzniku AR pro jedno anthelmintikum a zároveň se vytvoří AR i pro jiné anthelmintikum, které má podobný účinek mechanismu. Poslední typ AR, známý jako mnohonásobná rezistence (multiple resistance), nastává, pokud dochází k vytvoření rezistence na dvě či více anthelmintika, která mohou mít podobný mechanismus účinku (Fissiha a Kinde 2021).

3 Kontaminace životního prostředí

K znečištění životního prostředí dochází látkami pro prostředí cizorodé. Tyto látky mohou být toxické pro necílové organismy a nazýváme je polutanty („znečišťující látky“). Polutanty jsou škodlivé pevné, kapalné či plynné látky spadající do široké kategorie xenobiotických sloučenin a v prostředí se vyskytují ve vyšších koncentracích než obvykle. Do prostředí se mohou dostávat mnoha způsoby – z výrobního průmyslu, dopravy, elektráren, chemického či zemědělského průmyslu ad. Jedním z významných polutantů jsou i léčiva (Papayova 2019; Wasi et al. 2013; Manisalidis et al. 2020).

Kontaminaci životního prostředí můžeme dělit dle výskytu polutantů ve vodě, půdě či ovzduší. Tato znečištění v rozvojových zemích patří mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí (Dojčanská 2019; Shetty et al. 2023). V roce 2004 bylo uváděno WHO, že až necelých devět miliónů lidí mohlo předčasně zemřít v důsledku znečištění prostředí

(Dojčanská 2019). O patnáct let později, tedy v roce 2019, nedošlo k žádným změnám v počtu předčasných smrtí vlivem znečištění ekosystému (Fuller et al. 2022). Znečištění ovzduší způsobuje předčasné úmrtí především ve vyšších věkových skupinách, naproti tomu znečištění vod zvyšuje úmrtnost spíše u dětí (Münzel et al. 2023).

Znečištění ovzduší

Znečištění ovzduší je spojeno i se změnou klimatu, protože emise, tedy uvolňování polutantů do ovzduší, způsobující oba zmíněné problémy pochází téměř ze stejných zdrojů (např. spalování fosilních paliv). Kontaminanty se do ovzduší dostávají i spalováním uhlí či uvolňováním chemikálií do vzduchu (Dojčanská 2019; Fuller et al. 2022).

Největším problémem pojícím se se znečištěním ovzduší jsou zdravotní komplikace, které se projevují i po krátkodobém vystavení. Po krátké expozici těmito látkami dochází ke kašli, dušnosti, sípaní, astmatu či jiných onemocnění dýchacích cest. Závažnější stavy nastávají po dlouhodobém vystavení, kde následně může nastat chronické astma, plicní insuficience, kardiovaskulární onemocnění v krajních případech až kardiovaskulární mortalita (Manisalidis et al. 2020; Xu et al. 2022).

Znečištění ovzduší postihuje především obyvatele velkých městských oblastí. Emise z dopravy zde nejvíce přispívají k degradaci kvality vzduchu. Další možností je nebezpečí průmyslových havárií, kdy dochází k šíření toxické mlhy, která může být pro populace v okolních oblastech smrtelná (Manisalidis et al. 2020).

Znečištění vody

Pro člověka je voda nezbytným zdrojem pro přežití. Za posledních 100 let došlo k obrovskému nárůstu spotřeby sladké vody. Došlo k šestinásobnému zvětšení. Každý rok navíc stoupá spotřeba zhruba o 1 % (Lin et al. 2022). I proto jsou studie na téma kontaminace vody velmi významné, a to nejen z pohledu potřeby člověka, ale i zvířat, rostlin, půdy a životního prostředí scelkově (Hassan Al-Taai 2021). K jejímu znečištění nedochází pouze u povrchových vod, ale zasaženy jsou i podzemní vody, které v mnoha zemích slouží jako primární zdroj pitné vody (Kurwadkar et al. 2020).

Vodní zdroje trpí různými formami znečištění. Hlavní příčinou znečištění vody je průmysl, kam se řadí mnoho odvětví, jako je například zemědělský, potravinářský, textilní, železářský a ocelářský průmysl a především ten farmaceutický (Lin et al. 2022;

Hassan Al-Taai 2021). Nejvíce vypouštěnou složkou jsou především organické sloučeniny, které zahrnují detergenty či jiné čisticí materiály. Dalšími významnými kontaminanty vody jsou těžké kovy (Shetty et al. 2023). Zvýšené koncentrace kovů v životním prostředí mají široký dopad na zvířata, rostliny a mikrobiální druhy. U člověka expozice různým kovům způsobuje poruchy a příznaky jako hypofosfatemie, srdeční choroby, poškození jater, rakovinu a neurologické poruchy. Expozice kovů rostlinám má za následek morfologické a mutační změny (Wasi et al. 2013).

Nejčastějším onemocněním způsobeném znečištěnou vodou je průjem, který bývá častým příznakem gastrointestinálních onemocnění. V chudých zemích navíc patří mezi hlavní příčiny nemocí a úmrtí u malých dětí (Lin et al. 2022). Znečištění vody dále souvisí s akutními onemocněními přenášenými vodou, mezi které patří hepatitida, cholera, zvracení, kožní problémy a ledvinové problémy, kdy se tyto nemoci šíří právě znečištěnou vodou (Shetty et al. 2023). Jako další zdravotnické komplikace se uvádějí nemoci vznikající z nedostatku vody pro hygienické účely. Do této kategorie spadá svrab, lepra či vředy (Hassan Al-Taai 2021).

Znečištění půdy

Stejně jako potřeba vody, má pro člověka významnou roli i půda. Kontaminace půdy je způsobena hromaděním perzistentních toxických látek, chemických látek (kyselin, zásad a solí), radioaktivních látek a patogenů nepříznivě ovlivňující vodní zdroje, růst a vývoj rostlin nebo také zdraví zvířat a lidí (Gavrilescu 2021). Znečištění půdy má za následek snížení její produktivity v důsledku přítomnosti těchto polutantů (Kumar Mishra, Naseer, et al. 2016). Nejvíce půdních kontaminantů pochází opět z lidské činnosti, včetně průmyslových procesů, těžby, domácností nebo v podobě léčiv (Havugimana et al. 2017).

Dalo by se říct, že látky znečišťující půdu jsou si velmi podobné s polutanty související s vodou. Mezi látky znečišťující půdu se totiž také zahrnují těžké kovy a toxické organické chemikálie, jako jsou pesticidy a biologické patogeny. Dále do polutantů spadá plastový odpad, který se kromě půdy vyskytuje i ve vodních ekosystémech (Münzel et al. 2023). V dnešní době roste spotřeba, a tedy i výroba plastů, které se následně dostávají do okolního prostředí. Půda kontaminovaná plastovými přísadami zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění (Shetty et al. 2023).

Znečištěná půda může ovlivnit lidské zdraví, a to buď přímým kontaktem s půdou, nebo v důsledku infiltrace polutantů do vodních vrstev potenciálně používaných pro lidskou spotřebu (Gavrilescu 2021).

4 Léčiva v životním prostředí

V dnešní době se toxicita chemických látek či těžkých kovů pro prostředí stala velmi známou záležitostí. Problémy s ní se pojící jsou studovány a hledají se způsoby pro snížení jejich negativních dopadů. Existuje však mnoho dalších znečišťujících látek, které vyvolávají stále větší obavy, a jednou z nich jsou právě léčiva (Argaluz a et al. 2021).

Léčiva spadají do skupiny neregulovatelných kontaminantů, o kterých se předpokládá, že budou mít dlouhodobý a nepříznivý účinek na prostředí. Kromě léčiv se do této skupiny řadí produkty pro osobní péči, pesticidy a průmyslové sloučeniny (Bártíková et al. 2015).

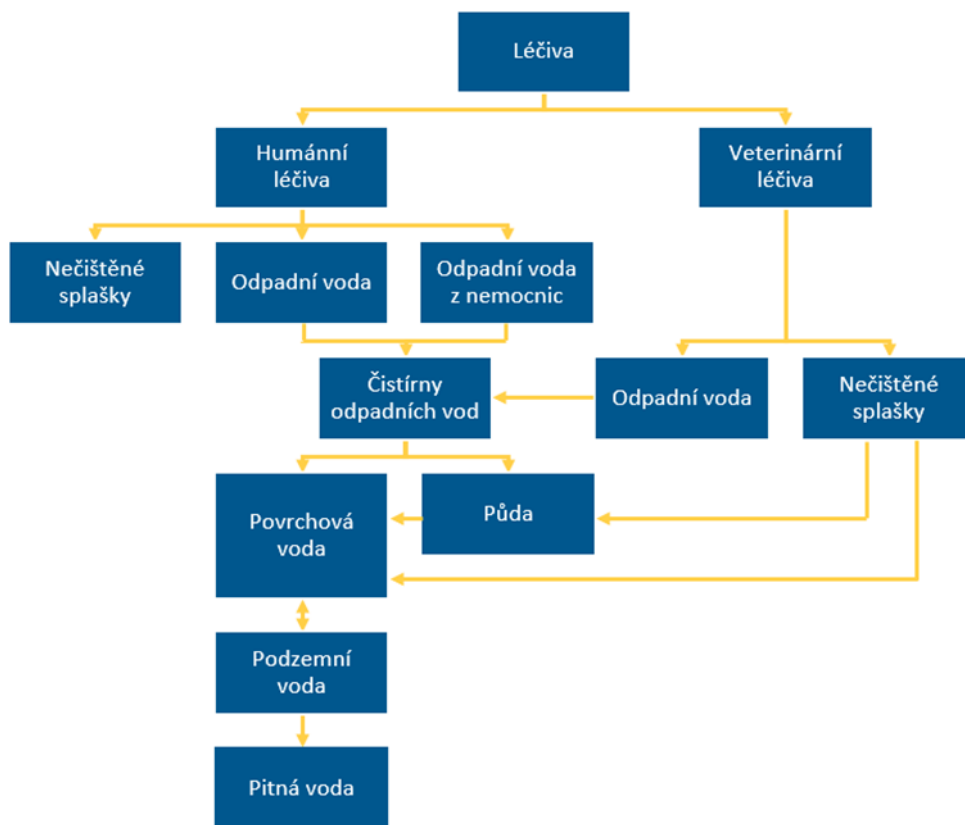
V současné době se v humánní i veterinární medicíně využívá značné množství léčiv, která se aplikují jako samostatná léčba či jako prevence. Jejich spotřeba může v některých zemích dosahovat až několik tisíc tun. Na velké spotřebě se podílí stále rostoucí populace lidstva a s ní rostoucí nároky na potřebu léčiv. Mimo jiné i posun v medicínských a vědních oborech, se zvýšilo množství a dostupnost léčiv na trhu. Právě jejich rostoucí množství a dostupnost, zapříčinili stále rostoucí výskyt farmaceutických látek v prostředí, čímž se farmaceutika stala jedním z nejčastěji detekovaných polutantů (Dojčanská 2019; Vaudin et al. 2022; Souza et al. 2021).

S léčivy se pojí několik vlastností, které podporují s nimi související obavy o jejich hojném výskytu v prostředí. Jedna z těchto vlastností souvisí s jejich farmakologickým účinkem, který nastává již při nízkých koncentracích, a proto v prostředí postačují jeho nízké koncentrace pro vyvolání negativního vlivu. Kromě toho se léčiva vyznačují vysokou stabilitou, díky níž mohou mít dlouhý poločas rozpadu, čímž se v prostředí mohou hromadit a následně ho dlouhodobě a nepříznivě ovlivňovat (Argaluz a et al. 2021; Parezanović et al. 2019; Bártíková et al. 2016; Vaudin et al. 2022). Léčiva se navíc do prostředí nemusí dostávat pouze ve své původní podobě, ale mohou se uvolňovat v různých formách (metabolity, konjugáty) (Parezanović et al. 2019; Bártíková et al. 2016; Vaudin et al. 2022; Tiwari et al. 2017). Metabolity léčiv vznikají během první fáze biotransformace vnášením nebo odhalením funkčních skupin a stávají se více hydrofilnější než původní látky. Konjugáty se tvoří během druhé fáze biotransformace,

při které se nově vytvořené/odhalené funkční skupiny konjugují s endogenními sloučeninami (např. glukuronidací, sulfatací nebo methylací). Obecně platí, že původní látka, metabolit nebo konjugát mají různé fyzikálně-chemické vlastnosti a liší se jak biologickou aktivitou (včetně toxicity), tak chováním v organismech (Bártíková et al. 2015). Všechny formy léčiva však přispívají k celkové kontaminaci prostředí (Vaudin et al. 2022).

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, polutanty se do prostředí dostávají různými způsoby. V případě léčiv také existuje více možných cest. Jedním ze způsobů bývá šíření farmaceutických látek skrze lidský či zvířecí metabolismus, při němž dojde k vylučování těchto látek do odpadních vod prostřednictvím moči, výkalů nebo oplachováním kůže (Parezanović et al. 2019; Vaudin et al. 2022). V tomto případě hovoříme o přímé cestě kontaminace. Ke vzniku nepřímé cesty kontaminace prostředí dochází pomocí likvidace prošlých či nadbytečných léků (Dojčanská 2019). Častými zdroji farmaceutik v životním prostředí jsou farmaceutický průmysl, nemocnice, odpadní vody nebo výzkumná zařízení využívající terapeutické látky (Tiwari et al. 2017).

Farmaceutické látky mohou kontaminovat různé složky životního prostředí, převážně se jedná o kontaminaci vody a půdy. K znečištění vody dochází prostřednictvím odpadních vod obsahujících některé z forem léčiv, což má za následek kontaminace vodních zdrojů. Z toho mohou plynout různé negativní dopady na vodní ekosystémy či na zdraví živočichů, žijících ve vodě. Do půdy farmaceutika pronikají ze splaškových hnojiv, anebo ze špatné likvidace léků, což má za následek její znečištění. Přes kontaminovanou půdu se mohou různé formy léčiv šířit do rostlin a potravin pěstovaných v půdě, čímž dochází i k ovlivnění potravního řetězce (Souza et al. 2021; Nguyen et al. 2023). Kontaminant se v prostředí chová podle svých fyzikálně-chemických vlastností, kde mezi nejdůležitější patří rozpustnost ve vodě, hodnota pH matrice, těkavost nebo sorpční potenciál (Nguyen et al. 2023; Boxall et al. 2003). Zároveň dochází k jejich ovlivnění na základě fyzikálně-chemických vlastností okolního prostředí (Nguyen et al. 2023).



Obrázek 2: Transport léčiva v životním prostředí (Zdroj: Halešová 2022)

Kontaminanty po vstupu do prostředí podléhají různým změnám, které vedou k úplné nebo částečné biotransformaci či úplné degradaci. Některá léčiva jsou vůči těmto reakcím odolnější než jiná (Argaluzá et al. 2021; Parezanović et al. 2019). Farmaceutikum může být transformováno a degradováno pomocí abiotických a biotických procesů. Nejvíce běžnými abiotickými procesy, k nimž dochází bez účasti živých organismů, jsou hydrolyza a fotolýza. Přímá fotolýza, při níž dochází k přeměně po absorpci přirozeného světla, patří mezi jeden z nejdůležitějších procesů, protože z velké části definuje osud léčiva v životním prostředí. Na druhé straně biotické procesy, zprostředkované například bakteriemi či plísněmi, hrají významnou roli při odstraňování léčiv a potenciálně znečišťujících látek z prostředí, kdy dochází k jejich rozkladu (degradaci). Mohou však vznikat i degradační produkty s určitou mírou toxicity (Parezanović et al. 2019).

4.1 Dopady léčiv v prostředí

I když se farmaceutické polutanty v prostředí dostávají stále více do podvědomí, účinky a dopady těchto polutantů nejsou zcela objasněny (Bártíková et al. 2016). Často se zkoumá dopad farmaceutik v prostředí na necílové organismy a lidské zdraví, dále se studují ekologické dopady, anebo souvislost se vznikem lékové rezistence.

K hodnocení nebezpečnosti látek pro lidské zdraví a prostředí nám slouží důležité pojmy – kvocient nebezpečnosti (hazard quotient = HQ) a rizikový kvocient (risk quotient = RQ) (Larsson a Flach 2022). Kvocient nebezpečnosti se primárně používá pro posouzení zdravotnického rizika u toxických látek přítomných ve vzduchu. Počítá se jako poměr mezi odhadovaným denním příjmem (expoziční koncentrace) a přijatelným denním příjmem (referenční koncentrace), tedy odhadované množství látky, které nezpůsobí žádný výrazný negativní účinek. Pokud HQ je menší nebo rovno 1, můžeme předpokládat, že s největší pravděpodobností nenastanou negativní účinky. Pokud bude HQ vyšší než 1, tak statisticky není vyšší pravděpodobnost negativních účinků, ale jedná se spíše o vyjádření překročení expoziční koncentrace nad referenční koncentrací. Na druhou stranu rizikový kvocient slouží k posouzení ekologického rizika, využívající se primárně u pesticidů. Jeho hodnotu získáme z poměru odhadované koncentrace v životním prostředí a toxicity. Výsledná hodnota se vyhodnocuje stejně jako u HQ, nebo se porovnává s úrovní znepokojení (level of concern = LOC), kde nižší hodnota RQ než hodnota LOC, znamená přijatelné riziko. I přesto, že užívání těchto kvocientů není primárně určeno pro přítomnost farmaceutik ve vodě či v půdě, dochází často k jejich aplikaci ve studiích, a proto je vhodné znát jejich význam (Nguyen et al. 2023; Wang et al. 2021; ChemSafetyPro 2018).

4.1.1 Zdravotní riziko

U farmaceutik často rozlišujeme, zda způsobují akutní nebo chronickou toxicitu. Akutní toxicita nastává po expozici farmaceutických polutantů o určité koncentraci po krátké časové době, přičemž někdy příliš nízké koncentrace farmaceutik nemusejí vyvolat akutní toxicitu. Na druhou stranu chronická toxicita vzniká po dlouhodobému vystavení těmto látkám, avšak k jejímu studování dochází podstatně méně. Navíc nesmíme zapomínat, že farmaceutikum se nevyskytuje jenom jako samostatná látka, ale jedná se spíše o směs metabolitů, užívaných léků a dalších kontaminantů. Tato směs může vykazovat zvýšenou toxicitu a stanovení jejího rizika může být mnohdy obtížné (Argaluz a et al. 2021; Parezanović et al. 2019; Bártíková et al. 2015; 2016; Wang et al. 2021; Tiwari et al. 2017).

Největší obavy o možném škodlivém účinku na člověka vyvolávaly farmaceutické polutanty přítomné ve vodě, kde jejich přítomnost byla detekována již přes 40 let (Patneedi et al. 2008). WHO v roce 2012 společně s dalšími zeměmi, hodnotila zdravotní rizika spojená s léčivými látkami v pitné vodě. Dospělo se k závěru, že takto nízké koncentrace s největší pravděpodobností nepředstavují významné riziko pro lidské zdraví. Tento

poznatek byl potvrzen i o pár let později v Číně, což vyplývá i ze stanovených HQ. Studie došla k závěru, že takto nízké koncentrace sice nezpůsobí akutní toxicitu, ale nelze s jistotou vyloučit toxicitu chronickou. I když se v pitné vodě nevyskytují farmaceutika v takových koncentracích, aby způsobila významné zdravotní problémy, je důležité jejich stálé monitorování (Argaluz et al. 2021; Wang et al. 2021; Nguyen et al. 2024; Rasheed et al. 2020).

K ohrožení zdraví člověka nemusí docházet přímo skrze znečištěné prostředí, ale i pomocí potravinového řetězce, který byl těmito polutanty ovlivněn (Bártíková et al. 2015; Saravanan et al. 2022; Wang et al. 2021). Rizika farmaceutických látek pro lidské zdraví jsou ovlivněna mnoha nekontrolovanými faktory, jako jsou rozdíly ve zdraví, stravovacích návycích či metabolismu, ale někdy má na toxicitu látky vliv i roční období (Wang et al. 2021). Více ohroženou skupinou bývají slabší jedinci, kteří mohou být snáze ovlivněni farmaceutiky v prostředí (Argaluz et al. 2021).

4.1.2 Riziko pro necílové druhy

Jedním z nejvíce zkoumaných rizik je vliv farmaceutik na necílové druhy. Nejčastěji bývají ovlivněny menší organismy žijící v těchto kontaminovaných prostředích, ale ovlivněny jejich přítomností mohou být také rostliny (Bártíková et al. 2015; 2016). Rostliny absorbují polutanty z prostředí a po jejich přijetí zahájí ve svém těle jejich metabolizaci. K tomuto procesu dochází pomocí rostlinných metabolických enzymů (xenobiotické rostlinné enzymy = XME). Jejich enzymová aktivita je klíčová především pro neutralizaci toxických účinků xenobiotik (Dojčanská 2019; Bártíková et al. 2015; Stuchlíková et al. 2016). Biotransformace těchto cizorodých látek probíhá ve dvou fázích. V první dochází buď k oxidaci, redukci či hydrolyze, přičemž tyto reakce vkládají nebo odkrývají reaktivní hydrofilní skupiny. Ve fázi druhé probíhá konjugace s endogenními látkami. Kromě biotransformačních fází je důležitým procesem i transport xenobiotik, jejich metabolitů či konjugátu, protože nedokáží procházet skrz lipidové membrány bez proteinových přenašečů. Mateřská látka, metabolit nebo konjugát mají obecně různé fyzikálně-chemické vlastnosti, které se liší jak v biologické aktivitě (včetně toxicity), tak chováním v organismech. Detoxikační proces rostlin napomáhá se znečištěním prostředí a je základem pro fytoimediační technologie, které jsou popsány v další části této práce (Dojčanská 2019; Bártíková et al. 2015; Stuchlíková et al. 2016).

Působení farmaceutických polutantů na živočichy a jejich zdraví bývá častěji popisováno a specifikováno. Především jsou ovlivňovány mikroorganismy (bakterie a bezobratlí), přičemž jednotlivé účinky a dopady různých léčiv se často liší (Parezanović et al. 2019; Nguyen et al. 2023; Wang et al. 2021; Nguyen et al. 2024). Například terapeutické hormony (hlavně estrogeny) v životním prostředí mohou narušit hormonální rovnováhu u živočichů, která může vést k ovlivnění reprodukce a vývoje organismů v prostředí. Podobně narušují tyto hormony i rostliny, u nichž ovlivňují fyziologické procesy a dochází k narušení jejich růstu a vývoje (Bártíková et al. 2016; Tiwari et al. 2017). Dalším příkladem skupiny farmaceutik s možnými škodlivými účinky jsou psychiatrické léky, kam se řadí antidepresiva a antiepileptika. Tyto látky mohou ovlivnit růst, reprodukci i úmrtnost necílových druhů, avšak mohou způsobit i změnu v chování organismu, jeho zdatnosti nebo celkově změnit populační dynamiku (Argaluz et al. 2021; Puckowski et al. 2016).

V rostlinách, a i v některých organismech, může docházet k hromadění farmaceutických polutantů, kde jejich koncentrace uvnitř těla může daleko převyšovat tu v prostředí. Touto kumulací látek v těle dochází k ovlivnění potravinového řetězce, což může zasáhnout i člověka. Necílové organismy ve vyšších částech potravinového řetězce se vystaví těmto polutantům především dvěma cestami – pitím znečištěné vody a konzumací organismů u nichž došlo ke kumulaci těchto toxických látek (Argaluz et al. 2021; Bártíková et al. 2015; Saravanan et al. 2022; Wang et al. 2021).

4.1.3 Ekologické dopady

Důsledkem farmaceutických polutantů může vznikat ekotoxicita, která se v posledních letech stala tématem mnoha studií. Vzhledem k perzistentním vlastem těchto kontaminantů, dochází špatně k jejich odbourávání, což může vést ke zhoršení kvality ekosystémů (Nguyen et al. 2023; 2024). Ke stanovení potenciálního rizika polutantů pro ekosystém se využívá RQ, kde je k jeho výpočtu zapotřebí znát nejen koncentraci látky, ale i její toxicitu (Wang et al. 2021).

Jako příklad ekotoxicity můžeme uvést často vyskytující se polutant triklosan, který usmrcuje bakterie, a tím narušuje mikrobiální rovnováhu v půdě. Díky této nerovnováze dochází také k narušení rovnovážného stavu půdního ekosystému, čímž se ovlivní zemědělská výroba (Nguyen et al. 2023).

4.1.4 Rezistence

Kromě působení farmaceutických polutantů na zdraví člověka a na necílové organismy, souvisí s těmito znečišťujícími látkami i mikrobiální rezistence. Rezistence vzniká především díky evolučním procesům, které umožňují mikrobům přežít v prostředí s léčiv. K jejímu rozvoji může docházet vícero způsoby – mutací, přenosem rezistentního genu nebo selektivní tlakem (Larsson a Flach 2022).

Nemůžeme s jistotou říct, že vznik a nárůst rezistentních mikrobů je výhradně způsoben farmaceutickými polutanty. K rozvoji rezistence na léčivo přispívá mnoho faktorů, včetně nadměrného používání antibiotik v lékařství a zemědělství, nedostatečné hygieny, šíření rezistentních genů mezi bakteriemi a dalších (Souza et al. 2021; Nguyen et al. 2023; Saravanan et al. 2022; Larsson a Flach 2022). Zároveň s rezistencí souvisí i zdravotnická rizika lidí (zvířat), neboť během posledních let došlo k jejímu nárůstu, a tedy k potřebě nových léčiv. Nejvíce studovanou bývá rezistence na antibiotika a často se vyskytuje rezistence i na antiparazitika (tedy i AR) (Bártíková et al. 2016; Souza et al. 2021; Nguyen et al. 2024). Antibiotická rezistence byla uznána WHO jako jeden z nejdůležitějších problémů veřejného zdraví v tomto století (Mezzelani a Regoli 2021).

4.2 Odstranění léčiv

Vzhledem k stabilním vlastnostem léčiva, zůstávají tyto látky v životním prostředí dlouhodobě přítomné. K této perzistenci napomáhá i jejich neustálý tok do ekosystému (Souza et al. 2021). Většina čistíren odpadních vod byla navržena pro odstranění organických látek a živin, avšak nejsou plně účinná pro farmaceutika. Odpadní voda z čistíren tedy obsahuje směs léčiv a jejich různé formy metabolitů, čímž také přispívá ke znečištění životního prostředí (Nguyen et al. 2023; Patel et al. 2019; Gayosso-Morales et al. 2023; Nguyen et al. 2024).

Pro odstranění farmaceutik se hledají způsoby, které by léčivo zlikvidovaly ještě před vstupem do prostředí. Často se tedy zkoumají metody pro vhodnější navrzení čistíren odpadních vod tak, aby nedošlo k pozdější kontaminaci vody a půdy. Jedny z mnoha navrhovaných environmentálně šetrných technologií využívají biologické procesy, jako jsou fytořemediace, membránové bioreaktory a další bioremediační postupy. Mimo biologického odstraňování se využívají i fyzikální či chemické cesty. Často zkoumané bývají sorpční úpravy, využívající například aktivní uhlí, chitosan, nanomateriály atd. (Nguyen et al. 2023; Patel et al. 2019; Gayosso-Morales et al. 2023; Nguyen et al. 2024).

4.2.1 Membránové bioreaktory

Hlavní mechanismus likvidace polutantů v čističkách odpadních vod se provádí metodou konvenčního zpracování aktivovaného kalu. Metoda aktivovaného kalu využívá k čištění odpadních vod mikroorganismy, jež jsou přítomné v provzdušňovací nádrži (přívod kyslíku), a pomocí těchto organismů dochází k degradaci biologických složek z odpadních vod. Tento proces však není účinný proti všem typům látek. Xenobiotika se zcela neodstraňují, ale dochází k jejich částečnému zadržení v kalu nebo se přeměňují na hydrofilnější metabolity, které jsou stále perzistentní a mohou přecházet dále do prostředí. Pro odstranění perzistentních a špatně rozložitelných polutantů bývá účinnější systém membránového bioreaktoru (MBR), který ovšem nedokáže odstranit všechny látky a u některých látek vykazuje i menší likvidační schopnosti než metoda aktivovaného kalu (Tiwari et al. 2017; Radjenovic et al. 2007).

MBR využívá kombinaci adsorpčních, biodegradačních a membránových separačních procesů. MBR prokázala slibné schopnosti pro likvidaci léčiv, a to především u antibiotik a nesteroidních protizánětlivých léčiv. Adsorpce a biodegradace znečišťujících látek v systémech MBR jsou vysoce ovlivněny několika podmínkami, jako je hydraulický retenční čas (HRT), retenční čas kalu (SRT), koncentrace biomasy, teplota a pH přítoku. Kvůli těmto podmínkám se začalo pracovat na vývoji systémů MBR v různých konfiguracích s cílem optimalizovat ovlivňující parametry tak, aby docházelo k účinnému odstraňování kontaminantů z odpadních vod. S MBR se pojí i několik nevýhod. Jako jedna z nejdůležitějších se uvádí znečištění membrány, ke kterému může dojít po akumulaci částic, mikroorganismů a jiných látek na povrchu membrány, čímž může dojít ke snížení účinnosti. Dále má MBR často vyšší energetické nároky než jsou běžně používané metody (Nguyen et al. 2023; Tiwari et al. 2017; Nguyen et al. 2024; Taheran et al. 2016).

4.2.2 Fytoremediace

Fytoremediace využívá k čištění životního prostředí rostliny, které mohou pomoci s odstraněním mnoha polutantů, včetně kovů, pesticidů, ropy, léčiv a dalších látek. Technologie založené na fytoremediaci využívají přirozených procesů rostlin, které jsou schopny odstranit, zadržet či poskytnout méně toxické látky než ty, které byly přijaty skrze kořeny společně s vodou a živinami. Rostliny mohou látku absorbovat pouze tak hluboko, jak rostou jejich kořeny. K fytoremediaci nemusí docházet pouze po přijmutí

chemikálií kořeny, ale tyto látky se mohou sorbovat na kořeny rostlin, či může dojít k jejich změně na méně škodlivé látky pomocí mikrobů žijících v blízkosti kořenů (Dojčanská 2019; Epa a Innovation Office 2001; Del Buono et al. 2020; Ashraf et al. 2019; Soudek et al. 2017).

Ideální rostlina pro fytoremediaci by se měla vyznačovat rychlým růstem, vysokou produkcí biomasy, širokou adaptibilitou na znečištěná místa a vysokými hladinami XME. Mimo jiné by měla být vůči ostatním rostlinám kompetitivní, schopna akumulovat velké množství cílové látky a účinně jí přemísťovat z kořenů do výhonku (Del Buono et al. 2020). Vzhledem k těmto „ideálním“ vlastnostem se nejvíce zaměřuje pozornost právě na tzv. hyperakumulátory, což jsou rostliny schopné akumulovat látky až ve 100x vyšších hladinách než jsou koncentrace v běžných rostlinách (Soudek et al. 2017; Del Buono et al. 2020). Fytoremediace funguje nejlépe na místech s nízkým až středním množstvím znečištění (Epa a Innovation Office 2001).

Mezi výhody fytoremediace patří nízká cena, která je zapříčiněna i tím, že nevyžaduje velké množství složitých zařízení, neboť většinu práce odvede sama rostlina. Tuto metodu lze aplikovat *in situ*, takže nemusí docházet k transportaci kontaminované půdy. Zároveň se jedná o ekologicky nenáročnou metodu, kterou lze kombinovat s jinými dekontaminačními technologiemi. Na druhé straně se jako nevýhody uvádí časová náročnost nebo nedostatek vhodných rostlinných druhů pro remediaci, neboť zmíněné heperakumulátory rostou převážně v subtropickém pásmu. Dále rostliny často nesplňují všechny „ideální“ požadavky pro fytoremediaci (Dojčanská 2019; Del Buono et al. 2020; Soudek et al. 2017).

Fytoremediační techniky

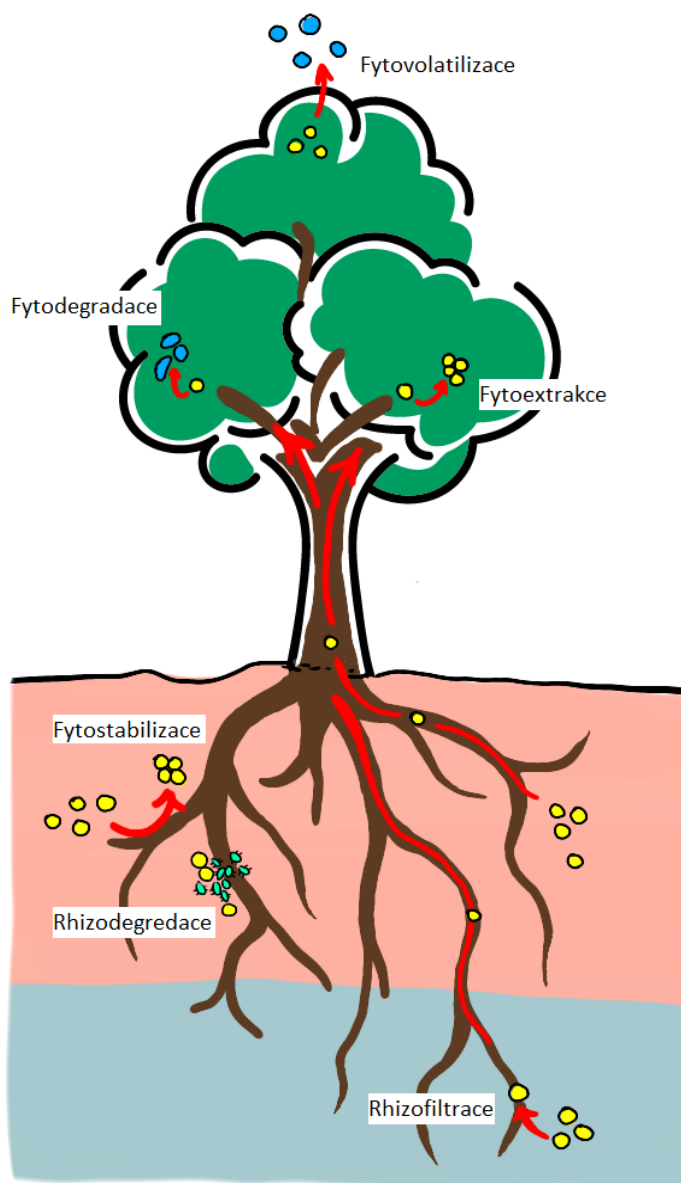
Existuje více možných fytoremediačních technologií, které se dělí podle typu kontaminantu a jeho zpracování rostlinami (Dojčanská 2019; Soudek et al. 2017).

Jednou z těchto technik je fytodegradace, při které dochází k absorpci, přeměně a degradaci polutantů uvnitř rostliny. Za fytodegradační proces se dá považovat i uvolňování enzymatických metabolitů rostliny do půdy. Tato technika se využívá pro čištění půd, sedimentů či podzemích vod, ale je nutné předejít přeměně na více toxické metabolity než je původní kontaminant (Dojčanská 2019; Soudek et al. 2017).

Fytoakumulace nebo také fytoextrakce využívá schopnost rostlin přijmout polutant a následně ho uschovat v buňkách ve své nadzemní části a později dochází ke sklizení rostliny. Technika se využívá při sanaci těžkých kovů, polokovů, radionuklidů či nekovů, ale její aplikace není vhodná pro organické sloučeniny. U nich by mohlo dojít k přeměně na více toxické metabolity nebo k jejich ovolnění do ovzduší (Dojčanská 2019; Del Buono et al. 2020; Ashraf et al. 2019; Soudek et al. 2017).

Technika využívaná pro odstraňování kontaminantů z povrchových, splaškových či podzemních vod se nazývá rhizofiltrace. Je to cenově výhodná metoda vhodná pro vyčištění velkého objemu vody malými koncentracemi kontaminantů. Pomocí svého kořenového systému rostlina vysráží polutanty nebo dojde k jejich absorpci přímo kořenech. K jejímu využití dochází opět při odstraňování kovů, ale i organických sloučenin (Dojčanská 2019; Soudek et al. 2017; Ashraf et al. 2019).

Mimo výše zmíněné fytoimediační techniky do skupiny dále patří rhizodegradace (fytoestimulace), fytostabilizace či fytovolatilizace (Dojčanská 2019; Soudek et al. 2017; Ashraf et al. 2019). Při rhizodegradaci dochází k rozpadu polutantů pomocí zvýšeného množství mikroorganismů v oblasti kořenů rostlin nebo v rhizosféře. Ke stimulaci růstu a aktivitě mikroorganismů přispívají organické sloučeniny (cukry a alkoholy) uvolňované rostlinou do půdy a jejich kořeny poskytují prostor pro růst mikroorganismů a přenos kyslíku z prostředí (Del Buono et al. 2020; Dojčanská 2019). Fytostabilizace využívá schopnost některých druhů rostlin snížit mobilitu až imobilizovat kontaminanty v půdě, čímž zabraňuje další migraci léčiva do jiných částí životního prostředí. Poslední zmíněná technika, fytovolatilizace, přijímá polutanty z prostředí pomocí svých kořenů a přenesení je do své nadzemní části. Zároveň dochází k transformaci kontaminantu na těkavou látku a jejímu uvolnění do ovzduší. Právě kvůli možnému přenesení kontaminantu do ovzduší je její použití sporné (Del Buono et al. 2020; Dojčanská 2019; Soudek et al. 2017).



Obrázek 3: Typy fytořediačních technik (zdroj: vlastní)

4.2.3 Adsorpce

Při adsorpci dochází k přenosu látek (molekul léčiva) z tekuté fáze na pevnou (částice adsorbentu), čímž odchází k jejímu odstranění. Adsorpci lze pozorovat v různých složkách životního prostředí i jako přirozený proces. Látky, která se odstraňuje, říkáme adsorbát, a pevné fázi, na níž se adsorbát navazuje, říkáme adsorbent. Při průběhu adsorpce dochází k několika krokům: krok 1 – difúze filmu, krok 2 – difúze pórů a krok 3 – adsorpce na pevnou látku. Poslední krok bývá velmi rychlý a celková rychlost adsorpce se tedy odvíjí od difúze filmů nebo pórů. Vzhledem k její nízké ceně, využití i při nízkých koncentracích adsorbátu a opětovného užití adsorbentů, se adsorpce stala

jednou z favorizovaných metod k odstranění polutantů. Tato technika odstraňuje různé organické a anorganické sloučeniny a lze k ní použít mnoho různých materiálů jako jsou aktivní uhlí, minerální oxidy, polymerní pryskyřice, nanomateriály a mnoho dalších pevných látek (Nguyen et al. 2023; Quesada et al. 2019; Patel et al. 2019; Wang a Wang 2016).

Aktivní uhlí je amorfní surová forma grafitu s vysoce porézní strukturou. Jeho adsorpční kapacita závisí na vlastnostech adsorbátu, pH, teplotě, iontové síle, koncentraci a na něm samotném. Aktivní uhlí se využívá pro ošetření vody, a to i před farmaceutickými polutanty (Nguyen et al. 2023; Patel et al. 2019). Hlavní nevýhodou tohoto adsorpčního materiálu jsou vysoké náklady, neboť vzhledem k čištění velkých objemů vod bývá zapotřebí obrovského množství aktivního uhlí (Patel et al. 2019).

Jako další adsorpční materiál se popisují biouhly, což jsou stabilní pevné materiály vznikající karbonizací biomasy, která se vyznačuje velkým specifickým povrchem s různými funkčními skupinami (Nguyen et al. 2023; Patel et al. 2019). Vzhledem k jejich nízké ceně se uvádí jako alternativní adsorbenty nahrazující aktivní uhlí, což by snížilo náklady na čištění vody. Díky přítomnosti funkčních skupin na povrchu biouhlů se s nimi mohou odstranit různé anorganické i organické polutanty, včetně farmaceutik, fenolů, pesticidů ad. (Nguyen et al. 2023; 2024; Patel et al. 2019).

V posledních letech se pro likvidaci léčiv začaly využívat i adsorpční materiály využívající nanotechnologie. Nanomateriály se vyznačují mnoha vlastnostmi, které přispívají k jeho adsorpčním schopnostem. Jedná se například o jejich velký specifický povrch, vysokou adsorpci, šetrnost k životnímu prostředí a silnou afinitou k anorganickým a organickým látkám. Jejich nevýhodou je vysoká cena a špatná obnovitelnost (Nguyen et al. 2023; Patel et al. 2019).

5 Anthelmintika v životním prostředí

Existuje mnoho skupin léčiv vyskytujících se v prostředí a které mohou svou přítomností působit na necílové organismy a celkově ovlivňovat ekosystémy. Nejvíce zkoumanými skupinami léčiv jsou antibiotika, hormony, analgetika, psychiatrické léky a antiparazitika, kam se řadí i již zmíněná anthelmintika.

V minulé kapitole byly probrány základní vlastnosti a chování léčiv v prostředí, které platí i pro anthelmintika, avšak jednalo se pouze o obecné informace související se všemi

léčiv. V této části se budou probírat znalosti, jež se týkají přímo anthelmintik, která se společně s antibiotiky řadí mezi nejčastěji používaná léčiva (Bártíková et al. 2015).

Používání anthelmintik u cílových druhů je relativně bezpečné, pokud se aplikují v odpovídající dávce a podle určitých pravidel, avšak i při jejím dodržení může vzácně dojít k mírným vedlejším účinkům (Dimunová et al. 2022).

Vzhledem k hospodářskému rozvoji se tato léčiva stále více spotřebovávají a dochází tak k jejich vstupu do prostředí, čímž se začal dostávat do popředí jejich potenciální škodlivý dopad. Nejvíce dochází ke znečištění vody a půdy (Dimunová et al. 2022; Lan et al. 2023; Mutavdžić Pavlović et al. 2018). Do prostředí se anthelmintika dostávají přímou nebo nepřímou cestou. K přímé cestě kontaminace dochází prostřednictvím ošetření cílových druhů na pastvě. Naopak nepřímá kontaminace vzniká po použití hnoje a jiných odpadních materiálů na půdu, z níž mohou prosakovat do vody. Při nepřímé cestě nekontaminují prostředí pouze původní léčiva, ale také její metabolity. K dalším úpravám původní látky, ale i metabolitů, může docházet v prostředí nebo může být změněna dalšími faktory (Vokřál et al. 2023; Stuchlíková et al. 2016). V prostředí se látky chovají podle svých fyzikálně-chemických vlastností. Původní forma anthelmintik se vyskytuje více v půdě nežli ve vodě, neboť má relativně vysoký rozdělovací koeficient oktanol-voda a zároveň pro něj platí malá rozpustnost. Na druhou stranu metabolity anthelmintik se dostávají více do vody, protože jsou hydrofilnější (Vokřál et al. 2023; Mooney et al. 2021).

Zatímco u anthelmintik používaných v humánní medicíně dochází v čistírnách odpadních vod před vypuštěním do vodních ekosystémů ke snaze je likvidovat, veterinární anthelmintika a jejich metabolity se do prostředí dostávají přímo, a tedy bývají častějšími kontaminanty (Dimunová et al. 2022; Belew et al. 2021). Anthelmintika a jejich metabolity mohou v prostředí setrvávat a ovlivňovat různé organismy nebo narušovat suchozemské a vodní ekosystémy (Mooney et al. 2021; Stuchlíková et al. 2016). I přes prokázání toxikologických vlastností některých anthelmintik, přičemž se jednalo o vlastnosti (teratogenita, embryotoxicita, neurotoxicita, mutagenita a goitrogenní účinky) některých anthelmintik, tak i hladiny tohoto léčiva a jeho metabolitů ve vodním prostředí nebudou s nejvyšší pravděpodobností představovat riziko pro lidské zdraví (Mooney et al. 2021). Proběhly i studie na anthelmintika v půdě a prachu, kde rovněž nebyla potvrzena žádná zdravotní rizika pro člověka. Pro úplné vyloučení negativních

dopadů na lidské zdraví by bylo zapotřebí studie, která by hodnotila kumulativní účinky na lidské zdraví při dlouhodobém nízkém příjmu léčiva (Lan et al. 2023).

I přes neprokázané negativní dopady na člověka byla opakovaně prokazována toxicita anthelmintik na necílové mikroorganismy (bakterie a bezobratlovci) (Vokřál et al. 2023; Dimunová et al. 2022; Stuchlíková et al. 2016). Toxicita těchto léků vůči některým bezobratlým představuje vážný problém, a to především pro druhy, které tráví část svého životního cyklu v trusu. Poškození těchto bezobratlých navíc může zpomalit degradaci trusu, čímž se ovlivní i funkčnost vzniklého hnoje a může dojít k dalším změnám v ekosystému (Vokřál et al. 2023).

Kromě bezobratlých jsou dalším necílovým druhem vůči působení těchto látek rostliny (Dimunová et al. 2022). Kromě XME se v rostlině nachází další enzymy, které napomáhají obrannému systému rostlin bojovat proti potenciálně škodlivým xenobiotikům. Jedná se o enzymy snižující oxidační stres – peroxidázy, superoxidodismutázy, katalázy a glutathionreduktázy (Vokřál et al. 2023).

Podobně jako u antibiotik se jako jeden z největších problémů pojících se s těmito léky uvádí rezistence, přičemž její neustále zvyšování představuje celosvětově závažný problém. Proto by objasnění všech faktorů a mechanismů přispívajících k rozvoji rezistence bylo potřebné, neboť bychom mohli tento problém minimalizovat či dokonce vyřešit. Jako jeden z faktorů přispívajících k rozvoji rezistence by mohl být kontakt helmintů s nízkými dávkami anthelmintik v důsledku nežádoucí cirkulace těchto léčiv prostředí (Dimunová et al. 2022; Mooney et al. 2021).

Na některá méně užívaná anthelmintika existuje pouze několik studií. Ke zkoumání levamisolu, hlavního zástupce imidazothiazolů, došlo pouze na začátku století, u něj byly prokázány mírné až středně toxické účinky na vodní organismy. Od té doby nevznikla žádná další studie zaměřující se na jeho ekotoxicitu (Vokřál et al. 2023). Podobně je na tom i klosantel ze třídy halogenových silicylanilidů, který byl pro jeho toxicitu zkoumán pouze v jedné studii v roce 2017. Studie se zabývala toxicitou čtyř veterinárních léčiv na *Folsomia candida*, avšak u klosantelu došla studie k nejednoznačným výsledkům (Vokřál et al. 2023; Sales a Love 2016).

5.1 Studie jednotlivých anthelmintik

Pokud se zaměříme na anthelmintika v životním prostředí a jejich možného dopadu na něj, setkáme se s omezeným množstvím studií a výsledků. Téměř ve všech studiích je zmíněn nedostatek informací, které vedou k neurčitým rizikům pro necílové druhy a ekosystémy. Často bývají studovány BZ a ML, protože patří mezi nejvíce využívaná veterinární léčiva (Vokřál et al. 2023; Bártíková et al. 2016; Beynon 2012; Bundschuh et al. 2016).

5.1.1 Albendazol

Albendazol (ABZ) ze skupiny BZ je v doporučených dávkách relativně bezpečný a využívá se v humánní i veterinární medicíně. Avšak jeho přítomnost v ekosystémech zapříčinila negativní účinky na necílové organismy, což bylo již několikrát popásáno v různých studiích. Navíc bylo odhaleno, že jeho koncentrace (obecně všech BZ) v prostředí bývá relativně vysoká (Lan et al. 2023; Navrátilová et al. 2023; Chen et al. 2021). Ve vzorcích odebraných v Addis Ababě v Etiopii byl nalezen ABZ v průměrné koncentraci 2,1 µg/l (Tegege et al. 2021). V Číně byly odebrány vzorky z delty řeky Jang-c'-ťiang (Yangtze), kde se zjistily ještě větší koncentrace ABZ s maximální hodnotou až 61,6 µg/l. (Wu et al. 2021).

Některé studie se zaměřují na škodlivé účinky ABZ pro necílové organismy. Příkladem mohou být studie od Matsson et al. z roku 2012 a Carlsson et al. z roku 2013, jež zkoumali negativní dopady ABZ na dáníi pruhované (*Danio rerio*), přičemž obě práce potvrdily toxicitu tohoto léčiva při relativně nízkých koncentracích ($\geq 0,3$ mM a $\geq 0,002$ mg/l). Toxicita ovlivnila vývoj těchto organismů (embryotoxicita), kde docházelo například k malformacím hlavy a ocasu (Belew et al. 2021; Mattsson et al. 2012; Carlsson et al. 2013). Další studie zkoumala dopady ABZ na žížale hnojní (*Eisenia fetida*), která potvrdila toxicitu ovlivňující reprodukci tohoto druhu (Gao et al. 2015).

Stejně jako možnost škodlivých účinků na necílové organismy se některé práce zaměřují na možnou toxicitu pro rostliny. Ve studii od Stuchlíkové et al. z roku 2016 zkoumající fytotoxicitu ABZ u zvonku okrouhlostého (*Campanula rotundifolia*) nedošlo k žádným významným toxickým účinkům. I přes tento nález nemohla studie vyloučit možnost pozdější chronické toxicity (Stuchlíková et al. 2016). Ve studii Navrátilové et al. z roku 2023 byl pozorován osud ABZ v půdě a jeho vstřebáváním rostlinami. Studie ukázala, že aktivní metabolit ABZ (ABZ-sulfoxid) převažoval nad neaktivním metabolitem

(ABZ-sulfon) v rostlinách, což představuje vyšší riziko spojené s konzumací těchto listů býložravci. Výsledky dále poukazovaly na dlouhodobou kontaminaci půdy i rostlin, které mohou vést k negativním vlivům a mohou představovat riziko právě pro býložravce (Navrátilová et al. 2023). Dále byly ve studii popsány negativní účinky ABZ přímo na rostliny, kde u jetele a vojtěšky docházelo ke změnám aktivit u antioxidantních enzymů, což může o rostlin vyvolat abiotický stres. (Navrátilová et al. 2023)

Studie Belew et al. z roku 2021 se zaměřila na environmentální riziko ABZ v oblasti východní Afriky, neboť zde nejsou zavedeny řádné sanitační systémy a zvýšená aplikace tohoto léčiva u lidí i zvířat, vedla k uvolňování léčiv do životního prostředí ve velkém množství. Jedním z důvodů vysokého uvolňování léčiv je i špatné řízení nemocničních odpadů a také nedostatečná kvalita čističek odpadních vod. Vypočítány byly rizikové kvocienty vody a půdy, avšak hodnota RQ v půdě ($\leq 0,003$) nebyla nijak významná. Naopak odhadované hodnoty rizikového kvocientu (146 ± 1) pro povrchovou vodu ve zkoumané oblasti odhalily, že ABZ představuje významné environmentální riziko pro vodní prostředí, což vyžaduje odpovídající zmírňující opatření ze strany příslušného orgánu (Belew et al. 2021).

Souvislost s přítomností ABZ v životním prostředí a vznikem rezistentních parazitů, byla zkoumána ve studii od Dimunové et al. z roku 2022. V této studii se sledovaly účinky ABZ v prostředí na zástupce nematod (*Haemonchus contortus*) a byla pozorována významná změna ve vnímavosti ABZ u dospělých jedinců. Dospělí jedinci této nematody vykazovali zvýšenou expresi několika cytochromů a vytvářeli neaktivní formy tohoto léčiva (ABZ-sulfon a ABZ-glykosidů), z čehož plyne, že ABZ přítomný v prostředí nejspíše napomáhá zlepšovat schopnost helmintů inaktivovat toto léčivo. Jelikož se ve studii porovnávala pole ošetřená hnojem z ovcí léčených ABZ a hnojem z neléčených ovcí, bylo ve studii vzhledem k poznatkům zdůrazněno, že by se neměl využívat trus zvířat ošetřených ABZ ke hnojení a zároveň by se tato zvířata neměla pást na pastvinách (Dimunová et al. 2022).

5.1.2 Fenbendazol a flubendazol

Fenbendazol a flubendazol jsou další zástupci BZ, které se oproti ABZ zkoumají o něco méně a často bývají obě léčiva pozorována v rámci jedné studie. Jejich možnou toxicitou pro některé necílové druhy se zabývalo hned několik studií. Bundschuh et al. z roku 2016 zkoumali akutní toxicitu několika léčiv na několik druhů bezobratlých a u většiny druhů

vykazovala obě BZ léčiva významnou akutní toxicitu. Nejvíce citlivým druhem pro fenbendazol byla hrotnatka velká (*Daphnia magna*), která reagovala již na účinnou koncentraci (EC_{50}) 12 $\mu\text{g/l}$. Na druhé straně nejvíce citlivé na flubendazol byli zástupci nitěnka obecná (*Tubifex tubifex*) a ploštěnka potoční (*Dugesia gonocephala*), jež vykazovali toxicitu při účinných koncentracích 22,1 $\mu\text{g/l}$ a 21,9 $\mu\text{g/l}$. Vzhledem k předpokládaným koncentracím, které nevykazují žádný efekt a naměřeným koncentracím v prostředí, může fenbendazol představovat riziko pro vodní ekosystém (Bundschuh et al. 2016). V podobné studii provedené Wagil et al. z roku 2015 byla také prokazována toxicita vůči některým organismů, přičemž z těchto zkoumaných druhů byla toxicita obou BZ léčiv sledována pouze u hrotnatky velké (*Daphnia magna*) (Wagil et al. 2015).

S hrotnatkou velkou byla provedena i studie zkoumající jejich spojenou toxicitu. Ve studii byly k predikci toxicity směsi použity dva modely – koncentrační sčítání a nezávislý účinek. Oba tyto modely podcenily toxicitu směsi BZ léčiv a predikovaly ji při vyšších hodnotách. Z naměřených koncentrací tedy plyne, že směs flubendazolu a fenbendazolu vykazuje toxicitu při nižších koncentracích než jednotlivé léky, a i proto by se léčiva měla zkoumat také v rámci směsi a nikoliv pouze samostatně (Puckowski et al. 2017).

Studií zkoumajících potenciální fytotoxicitu těchto dvou BZ léčiv není mnoho. Ve studii Wagil et al. z roku 2015 byla zkoumána toxicita vůči různým druhům organismů a jedním z nich byl okřehek malý (*Lemna minor*). Ve výsledku však nebyly proti tomuto druhu leknínu zaznamenány žádné škodlivé účinky (Puckowski et al. 2017; Bártíková et al. 2016). K obdobnému výsledku došla i studie Stuchlíkové et al. 2016, která také nezaznamenala fytotoxicitu u pozorovaného zvonku okrouhlolistého (*Campanula rotundifolia*) (Stuchlíková et al. 2016). Naopak studie zkoumající toxický účinek těchto léčiv na jitroceli kopinatém (*Plantago lanceolata*), pozorovala změnu v aktivitách některých antioxidantních enzymů, čímž se zvyšuje riziko oxidačního stresu. Tato studie se primárně zaměřovala na biotransformaci léčiv v rostlině, kde většina vzniklých metabolitů je schopná se vrátit do své původní podoby (aktivní léčivé látky). Proto se konzumace těchto rostlin stává nebezpečnou pro volně žijící bezobratlovce, a při konzumaci infikovanými zvířaty se navíc může podpořit rozvoj AR (Stuchlíková et al. 2018).

Ve studii Bundschuh et al. z roku 2016 bylo zmíněno, že fenbendazol může představovat ekotoxické riziko pro vodní prostředí. Studie od Chen et al. z roku 2021 se zaměřila na ekotoxická rizika devatenácti anthelmintik, která byla pozorována v řece Tuojiang v Číně, kde byly mezi zkoumanými také flubendazol a fenbendazol. Z RQ vyplývalo, že z těchto BZ léčiv představuje vyšší riziko pro životní prostředí fenbendazol, avšak i jeho hodnoty nepoukazovaly na nějakou vysokou hrozbu (Chen et al. 2021).

5.1.3 Ivermektin

Na potenciální toxicitu ivermektinu (IVM), hlavního zástupce ML, bylo poukázáno již v 80. letech minulého století a tyto domněnky později potvrdilo hned několik studií (Junco et al. 2021; de Souza a Guimarães 2022). V systematickém posouzení od Junco et al. z roku 2021 bylo sepsáno velké množství studií, popisující negativní vlivy IVM na různé druhy organismů. Pro ilustraci můžeme uvést inhibici reprodukčních vlastností a vývoje larev u *Euoniticellus inermidius*, ke kterým docházelo při koncentracích IVM 316 µg/kg. (Junco et al. 2021). Docházelo také k postižení olfaktorického systému a svalové kontrakce u brouků *Scarabaeus cicatricosu*, kde se pozorovala i snížená mobilita, ataxie, a nakonec i úmrtí dospělých jedinců (Junco et al. 2021; Verdú et al. 2015).

Ve studii od Lorente et al. z roku 2023 se studovaly dopady a bioakumulace IVM u komára pisklavého (*Culex pipiens*). Z výsledků vyplývá, že koncentrace IVM nalezené v trusu během prvního týdne, jsou vysoce toxické a mohou způsobit smrt larvám a kuklám, čímž dochází i k ovlivnění výskytu (v počtu) dospělého jedince. Akumulace IVM byla pozorována ve všech analyzovaných vzorcích, přičemž jeho koncentrace se snižovala s vývojem taxonu (larvy > kukly > dospělí). Toto hromadění léčiva v *Culex pipiens* je znepokojivé, neboť tento vodní hmyz představuje trofický zdroj pro několik živočišných druhů a může vést k narušení stability ekosystému (Lorente et al. 2023).

U studie Chen et al. z roku 2021 byla pozorována ekotoxicita a rizika několika anthelmintik. Vzorky byly odebírány z různých úseků řeky Tchuo-t'iang (Tuojiang) v Číně, kde IVM vykazoval ve většině oblastí velmi vysoké hodnoty RQ a představuje tedy velké riziko pro necílové organismy a životní prostředí. Jeden z možných důvodů vysokého nebezpečí pro necílové druhy může být poměrně nízká účinná koncentrace (EC₅₀) IVM pro tyto organismy (např. *Daphnia magna* při koncentracích EC₅₀ = 0,0057 µg/l) (Bundschuh et al. 2016; Chen et al. 2021). Jako nejvíce toxické anthelmintikum se

IVM jevil i v rámci studie od Bundschuh et al. z roku 2016, proto IVM představuje značné riziko pro integritu ekosystémů (hlavně vodních) (Bundschuh et al. 2016; Chen et al. 2021).

Negativním dopadem na ekosystémy se IVM podílí i svou fytotoxicitou. Ve studii Vokřála et al. z roku 2019 byl zkoumán potenciální fytotoxický účinek IVM na hořčici seté (*Sinapis alba*). Výsledný negativní dopad byl pozorován u kořenů rostliny, k němuž docházelo již při koncentraci 50 nM. Tato koncentrace IVM se může běžně nacházet i v životním prostředí (Vokřál et al. 2019). Další studie potvrzující fytotoxicitu IVM byla provedena na jitroceli kopinatém (*Plantago lanceolata*) a dlouhodobé působení IVM může způsobit chemický stres či snižovat léčivé vlastnosti této byliny. IVM byl přítomný v kořenech a listech rostlin, což může být toxické pro některé bezobratlé živočichy (Navrátilová et al. 2020). Ve studii od Syslové et al. z roku 2019 se pozorovala biotransformace a dopady IVM u huseničku rolního (*Arabidopsis thaliana*). *Arabidopsis thaliana* byla schopná IVM vychytávat z prostředí, avšak její schopnost léčivo metabolizovat byla relativně nízká a největší riziko tak představovala původní látka. IVM významně ovlivnil transkripci řady genů, které se podílí např. na iontové homeostáze či v obranných reakcích na patogeny. Tyto změny v transkriptomu naznačují možný toxický účinek IVM na fyziologii rostlin (Syslová et al. 2019).

Závěr

Kontaminace životního prostředí představuje problém pro všechny organismy, které v něm žijí. Jedním z významných polutantů jsou i léčiva, jejichž vlastnosti (stabilita, účinnost při malých koncentracích ad.) zvyšují obavy ohledně jejich přítomnosti v životním prostředí. Nejvíce toxické skupiny léčiv pro necílové druhy a obecně pro ekosystém jsou psychiatrické léky a terapeutické hormony.

Významnou skupinu farmaceutických polutantů však tvoří i anthelmintika, která se do ekosystémů, stejně jako ostatní léčiva, dostávají přímou či nepřímou cestou a kontaminují především vodu a půdu. Tyto polutanty zatím nemají negativní vliv na člověka, ale u necílových druhů (mikroorganismy, rostliny) byla opakovaně prokázána jejich toxicita. Nejvíce využívané, a proto i studované jsou anthelmintika ze tříd BZ a ML, přičemž obě skupiny tvoří největší podíly v zastoupení anthelmintik v životním prostředí.

Případové studie jednotlivých anthelmintik odhalily, že mohou způsobovat závažné dopady u různých necílových organismů. Často docházelo k ovlivnění embryonálního vývoje a larválních stádií. Fytotoxicita těchto léčiv byla studována v menším množství, a tak pro některá anthelmintika (např. flubendazol, fenbendazol) nelze s jistotou prokázat jejich možné riziko pro rostliny. V rostlinách anthelmintika způsobovala změnu v aktivitě některých antioxidantních enzymů, čímž zvyšovala riziko rozvoje oxidačního stresu. Z uvedených anthelmintik se jako nejvíce toxický jeví IVM, který i v rámci porovnání RQ, vykazoval oproti ostatním anthelmintikům zvýšenou možnost ekotoxicity.

Vzhledem k negativním dopadům na některé druhy organismů, rostliny a jejich hromadění v rostlinách i živočiších, představují anthelmintika významné riziko pro ekosystém. K tomuto riziku přispívá i AR. Na vznik rezistence se podílí více faktorů a přítomnost anthelmintik v prostředí se považuje za jeden z významných, což bylo popsáno i v jedné studii ABZ.

I přes prokázaný negativní účinek anthelmintik bylo provedeno poměrně malé množství studií na to, aby mohly být učiněny definitivní závěry. Často se studie zaměřují na akutní toxicitu, avšak jen malá část se zaměřuje na dlouhodobé a kumulativní dopady těchto léčiv. Navíc se zkoumá spíše účinek samostatných látek, přičemž léčiva se vyskytují spíše v různých směsích či jiných formách a mohou vykazovat odlišnou toxicitu.

Seznam literatury

ADAK, Manjusa a Pradeep KUMAR, 2022. *Herbal anthelmintic agents: a narrative review* [online]. 1. srpen 2022. B.m.: Journal of Traditional Chinese Medicine. ISSN 2589451X. Dostupné z: doi:10.19852/j.cnki.jtcm.2022.04.007

AHUIR-BARAJA, A. E., F. CIBOT, L. LLOBAT a M. M. GARIJO, 2021. *Anthelmintic resistance: is a solution possible?* [online]. 1. listopad 2021. B.m.: Academic Press Inc. ISSN 10902449. Dostupné z: doi:10.1016/j.exppara.2021.108169

ARGALUZA, Julene, Saioa DOMINGO-ECHABURU, Gorka ORIVE, Juan MEDRANO, Rafael HERNANDEZ a Unax LERTXUNDI, 2021. Environmental pollution with psychiatric drugs. *World Journal of Psychiatry* [online]. **11**(10), 791–804. ISSN 2220-3206. Dostupné z: doi:10.5498/wjp.v11.i10.791

ASHRAF, Sana, Qasim ALI, Zahir Ahmad ZAHIR, Sobia ASHRAF a Hafiz Naeem ASGHAR, 2019. *Phytoremediation: Environmentally sustainable way for reclamation of heavy metal polluted soils* [online]. 15. červen 2019. B.m.: Academic Press. ISSN 10902414. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2019.02.068

BABJÁK, M., A. KÖNIGOVÁ a M. VÁRADY, 2021. Multiple anthelmintic resistance at a goat farm in Slovakia. *Helminthologia (Poland)* [online]. **58**(2), 173–178. ISSN 13369083. Dostupné z: doi:10.2478/helm-2021-0014

BÁRTÍKOVÁ, Hana, Radka PODLIPNÁ a Lenka SKÁLOVÁ, 2016. *Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants* [online]. 1. únor 2016. B.m.: Elsevier Ltd. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2015.10.137

BÁRTÍKOVÁ, Hana, Lenka SKÁLOVÁ, Lucie STUHLKOVÁ, Ivan VOKŘÁL, Tomáš VANĚK a Radka PODLIPNÁ, 2015. *Xenobiotic-metabolizing enzymes in plants and their role in uptake and biotransformation of veterinary drugs in the environment* [online]. 3. červenec 2015. B.m.: Taylor and Francis Ltd. ISSN 10979883. Dostupné z: doi:10.3109/03602532.2015.1076437

BARTLEY, David J., Kim HAMER, Leigh ANDREWS, Neil D. SARGISON a Alison A. MORRISON, 2019. Multigenic resistance to monepantel on a UK sheep farm. *Veterinary Parasitology: X* [online]. **1**. ISSN 25901389. Dostupné z: doi:10.1016/j.vpoa.2019.100003

- BELEW, Sileshi, Sultan SULEMAN, Evelien WYNENDAELE, Luc DUCHATEAU a Bart DE SPIEGELEER, 2021. *Environmental risk assessment of the anthelmintic albendazole in Eastern Africa, based on a systematic review* [online]. 15. leden 2021. B.m.: Elsevier Ltd. ISSN 18736424. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2020.116106
- BEYNON, S. A., 2012. Potential environmental consequences of administration of anthelmintics to sheep. *Veterinary Parasitology* [online]. **189**(1), 113–124. ISSN 03044017. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2012.03.040
- BOXALL, Alistair, Dana KOLPIN, Bent HOLLING-SORENSEN a Johannes TOLLS, 2003. *Are Veterinary Medicines Causing Environmental Risks?* [online]. Dostupné z: doi:10.1021/es032519b
- BUNDSCHUH, Mirco, Torsten HAHN, Bert EHRLICH, Sibylla HÖLTGE, Robert KREUZIG a Ralf SCHULZ, 2016. Acute Toxicity and Environmental Risks of Five Veterinary Pharmaceuticals for Aquatic Macroinvertebrates. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* [online]. **96**(2), 139–143. ISSN 14320800. Dostupné z: doi:10.1007/s00128-015-1656-8
- CARLSSON, Gunnar, Johan PATRING, Jenny KREUGER, Leif NORRGREN a Agneta OSKARSSON, 2013. Toxicity of 15 veterinary pharmaceuticals in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Aquatic Toxicology* [online]. **126**, 30–41. ISSN 0166445X. Dostupné z: doi:10.1016/j.aquatox.2012.10.008
- DE SOUZA, Raphael B. a José Roberto GUIMARÃES, 2022. *Effects of Avermectins on the Environment Based on Its Toxicity to Plants and Soil Invertebrates—a Review* [online]. 1. červenec 2022. B.m.: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. ISSN 15732932. Dostupné z: doi:10.1007/s11270-022-05744-0
- DEL BUONO, Daniele, Roberto TERZANO, Ivan PANFILI a Maria Luce BARTUCCA, 2020. *Phytoremediation and detoxification of xenobiotics in plants: herbicide-safeners as a tool to improve plant efficiency in the remediation of polluted environments. A mini-review* [online]. 2. červenec 2020. B.m.: Taylor and Francis Inc. ISSN 15497879. Dostupné z: doi:10.1080/15226514.2019.1710817
- DILRUKSHI JAYAWARDENE, K. L.T., Enzo A. PALOMBO a Peter R. BOAG, 2021. *Natural products are a promising source for anthelmintic drug discovery* [online]. 1. říjen 2021. B.m.: MDPI. ISSN 2218273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom11101457

DIMUNOVÁ, Diana, Petra MATOUŠKOVÁ, Martina NAVRÁTILOVÁ, Linh Thuy NGUYEN, Martin AMBROŽ, Ivan VOKŘÁL, Barbora SZOTÁKOVÁ a Lenka SKÁLOVÁ, 2022. Environmental circulation of the anthelmintic drug albendazole affects expression and activity of resistance-related genes in the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *Science of the Total Environment* [online]. **822**. ISSN 18791026. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2022.153527

DOJČANSKÁ, Nikoleta, 2019. *ENVIRONMENTÁLNE RIZIKÁ ANTHELMINTÍK*. Hradec Králové. Diplomová práce. Univerzita Karlova.

EPA, Us a Technology INNOVATION OFFICE, 2001. *A Citizen's Guide to Phytoremediation What is phytoremediation?* [online]. Dostupné z: www.epa.gov/superfund/siteswww.cluin.org

FISSIHA, Workye a Mebrie Zemene KINDE, 2021. *Anthelmintic Resistance and Its Mechanism: A Review* [online]. 2021. B.m.: Dove Medical Press Ltd. ISSN 11786973. Dostupné z: doi:10.2147/IDR.S332378

FULLER, Richard, Philip J. LANDRIGAN, Kalpana BALAKRISHNAN, Glynda BATHAN, Stephan BOSE-O'REILLY, Michael BRAUER, Jack CARAVANOS, Tom CHILES, Aaron COHEN, Lilian CORRA, Maureen CROPPER, Greg FERRARO, Jill HANNA, David HANRAHAN, Howard HU, David HUNTER, Gloria JANATA, Rachael KUPKA, Bruce LANPHEAR, Maureen LICHTVELD, Keith MARTIN, Adetoun MUSTAPHA, Ernesto SANCHEZ-TRIANA, Karti SANDILYA, Laura SCHAEFLI, Joseph SHAW, Jessica SEDDON, William SUK, Martha María TÉLLEZ-ROJO a Chonghuai YAN, 2022. *Pollution and health: a progress update* [online]. 1. červen 2022. B.m.: Elsevier B.V. ISSN 25425196. Dostupné z: doi:10.1016/S2542-5196(22)00090-0

GAO, Yuhong, Xuemei LI, Jianjun GUO, Xinsheng SUN a Zhenjun SUN, 2015. Reproductive responses of the earthworm (*Eisenia fetida*) to antiparasitic albendazole exposure. *Chemosphere* [online]. **120**, 1–7. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2014.05.030

GAVRILESCU, Maria, 2021. *Water, soil, and plants interactions in a threatened environment* [online]. 1. říjen 2021. B.m.: MDPI. ISSN 20734441. Dostupné z: doi:10.3390/w13192746

GAYOSSO-MORALES, Manuel Aaron, Andrea M. RIVAS-CASTILLO, Isaac LUCAS-GÓMEZ, Abelardo LÓPEZ-FERNÁNDEZ, Alejandro Valdez CALDERÓN, Eduardo FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, Jaime Ortega BERNAL a Brenda Karen GONZÁLEZ-PÉREZ, 2023. *Microalgae, a current option for the bioremediation of pharmaceuticals: a review* [online]. 1. duben 2023. B.m.: Springer Science and Business Media B.V. ISSN 18749356. Dostupné z: doi:10.1007/s12223-022-01013-z

HASSAN AL-TAAI, Suaad Hadi, 2021. Water pollution Its causes and effects. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* [online]. B.m.: IOP Publishing Ltd. ISSN 17551315. Dostupné z: doi:10.1088/1755-1315/790/1/012026

HAVRDOVÁ, Nikola, 2023. *Diagnostika parazitárních onemocnění a úspěšnost vybraných terapeutických postupů u lichokopytníků a sudokopytníků*. České Budějovice. Disertační práce. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích.

HAVUGIMANA, Erneste, Balkrishna BHOPLE, Anil KUMAR, Guru ANGAD a Arun KUMAR, 2017. *Soil Pollution-Major Sources and Types of Soil Pollutants* [online]. Dostupné z: <https://www.researchgate.net/publication/321526846>

HORÁK, Petr a Tomáš SCHOLZ, 1998. *Biologie helmintů*. Praha: Karolinum. ISBN 80-7184-782-8.

HOTEZ, Peter J., Serap AKSOY, Paul J. BRINDLEY a Shaden KAMHAWI, 2020. *World neglected tropical diseases day* [online]. 2. leden 2020. B.m.: Public Library of Science. ISSN 19352735. Dostupné z: doi:10.1371/JOURNAL.PNTD.0007999

HOTEZ, Peter J., Maria Elena BOTTAZZI, Paul M. KAYE, Bruce Y. LEE a Karl Philipp PUCHNER, 2023. Neglected tropical disease vaccines: hookworm, leishmaniasis, and schistosomiasis. *Vaccine* [online]. **41**, S176–S179. ISSN 18732518. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2023.04.025

HOTEZ, Peter J., Bernard PECOUL, Suman RIJAL, Catharina BOEHME, Serap AKSOY, Mwelecele MALECELA, Roberto TAPIA-CONYER a John C. REEDER, 2016. *Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies* [online]. 2. březen 2016. B.m.: Public Library of Science. ISSN 19352735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0003895

CHEMSAFETYPRO, 2018. *How to Calculate Hazard Quotient (HQ) and Risk Quotient (RQ)* [online] [vid. 2024-05-04]. Dostupné

z: [https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How_to_Calculate_Hazard_Quotients_\(HQ\)_and_Risk_Quotients_\(RQ\).html](https://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/How_to_Calculate_Hazard_Quotients_(HQ)_and_Risk_Quotients_(RQ).html)

CHEN, Sabei, Zhiwei GAN, Zhi LI, Yiwen LI, Xuan MA, Mengqin CHEN, Bing QU, Sanglan DING a Shijun SU, 2021. Occurrence and risk assessment of anthelmintics in Tuojiang River in Sichuan, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. **220**. ISSN 10902414. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112360

JAMES, Catherine E., Amanda L. HUDSON a Mary W. DAVEY, 2009. *Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest?* [online]. červenec 2009. ISSN 14714922. Dostupné z: doi:10.1016/j.pt.2009.04.004

JUNCO, M, L E IGLESIAS, M F SAGUÉS, I GUERRERO, & S ZEGBI a C A SAUMELL, 2021. Effect of macrocyclic lactones on nontarget coprophilic organisms: a review [online]. Dostupné z: doi:10.1007/s00436-021-07064-4/Published

KOHLER, Peter, 2001. *The biochemical basis of anthelmintic action and resistance* [online]. Dostupné z: doi:10.1016/s0020-7519(01)00131-x

KOLÁŘOVÁ, Libuše, 2020. *Obecná a klinická mikrobiologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7492-477-4.

KUMAR MISHRA, Rajesh, Mohammad NASEER a Nilanjan ROYCHOUDHURY, 2016. *Soil pollution: Causes, effects and control Remediation of contaminated sites using non-invasive methods, Rare Earth Exploration and Resource evaluation View project Conservation of critically endangered Litsea glutinosa Lour View project* [online]. Dostupné z: <https://www.researchgate.net/publication/289281444>

KURWADKAR, Sudarshan, Sushil R. KANEL a Amita NAKARMI, 2020. *Groundwater pollution: Occurrence, detection, and remediation of organic and inorganic pollutants* [online]. 1. říjen 2020. B.m.: John Wiley and Sons Inc. ISSN 15547531. Dostupné z: doi:10.1002/wer.1415

LAMKA, Jiří a Lubomír DUCHÁČEK, 2014. *Veterinární léčiva pro posluchače farmacie*. Praha: Karolinom. ISBN 978-80-246-2822-6 (online pdf).

LAN, Tianyang, Sabei CHEN, Yujue ZHANG, Zhiwei GAN, Shijun SU, Sanglan DING a Weiyi SUN, 2023. Occurrence, ecology risk assessment and exposure evaluation of 19

anthelmintics in dust and soil from China. *Chemosphere* [online]. **334**. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2023.138971

LARSSON, D. G. Joakim a Carl Fredrik FLACH, 2022. *Antibiotic resistance in the environment* [online]. 1. květen 2022. B.m.: Nature Research. ISSN 17401534. Dostupné z: doi:10.1038/s41579-021-00649-x

LIN, Li, Haoran YANG a Xiaocang XU, 2022. *Effects of Water Pollution on Human Health and Disease Heterogeneity: A Review* [online]. 30. červen 2022. B.m.: Frontiers Media S.A. ISSN 2296665X. Dostupné z: doi:10.3389/fenvs.2022.880246

LORENTE, Camila Jazmín, Leticia MESA, Luciana MONTALTO, María Florencia GUTIÉRREZ, María Victoria MIRÓ a Adrián LIFSCHITZ, 2023. Ivermectin bioaccumulation and transfer through developmental stages in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Chemosphere* [online]. **322**. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2023.138106

MANISALIDIS, Ioannis, Elisavet STAVROPOULOU, Agathangelos STAVROPOULOS a Eugenia BEZIRTZOGLU, 2020. *Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review* [online]. 20. únor 2020. B.m.: Frontiers Media S.A. ISSN 22962565. Dostupné z: doi:10.3389/fpubh.2020.00014

MATTHEWS, J. B., P. GELDHOF, T. TZELOS a E. CLAEREBOU, 2016. *Progress in the development of subunit vaccines for gastrointestinal nematodes of ruminants* [online]. 1. prosinec 2016. B.m.: Blackwell Publishing Ltd. ISSN 13653024. Dostupné z: doi:10.1111/pim.12391

MATTSSON, Anna, Erik ULLERÅS, Johan PATRING a Agneta OSKARSSON, 2012. Albendazole causes stage-dependent developmental toxicity and is deactivated by a mammalian metabolism system in a modified zebrafish embryotoxicity test. *Reproductive Toxicology* [online]. **34**(1), 31–42. ISSN 08906238. Dostupné z: doi:10.1016/j.reprotox.2012.02.007

MEZZELANI, Marica a Francesco REGOLI, 2021. The Biological Effects of Pharmaceuticals in the Marine Environment [online]. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-marine-040821

MOONEY, D., K. G. RICHARDS, M. DANAHER, J. GRANT, L. GILL, P. E. MELLANDER a C. E. COXON, 2021. An analysis of the spatio-temporal occurrence of

anthelmintic veterinary drug residues in groundwater. *Science of the Total Environment* [online]. **769**. ISSN 18791026. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2020.144804

MÜNDEL, Thomas, Omar HAHAD, Andreas DAIBER a Philip J. LANDRIGAN, 2023. *Soil and water pollution and human health: what should cardiologists worry about?* [online]. 1. únor 2023. B.m.: Oxford University Press. ISSN 17553245. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvac082

MUTAVIDŽIĆ PAVLOVIĆ, Dragana, Antonija GLAVAČ, Mihaela GLUHAK a Mislav RUNJE, 2018. Sorption of albendazole in sediments and soils: Isotherms and kinetics. *Chemosphere* [online]. **193**, 635–644. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2017.11.025

NAVRÁTILOVÁ, Martina, Lucie RAISOVÁ STUHLÍKOVÁ, Lenka SKÁLOVÁ, Barbora SZOTÁKOVÁ, Lenka LANGHANOVÁ a Radka PODLIPNÁ, 2020. Pharmaceuticals in environment: the effect of ivermectin on ribwort plantain (*Plantago lanceolata* L.). *Environmental Science and Pollution Research* [online]. **27**(25), 31202–31210. ISSN 16147499. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-020-09442-4

NAVRÁTILOVÁ, Martina, Ivan VOKŘÁL, Josef KRÁTKÝ, Petra MATOUŠKOVÁ, Andrea SOCHOVÁ, Daniela VRÁBĚOVÁ, Barbora SZOTÁKOVÁ a Lenka SKÁLOVÁ, 2023. Albendazole from ovine excrements in soil and plants under real agricultural conditions: Distribution, persistence, and effects. *Chemosphere* [online]. **324**. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2023.138343

NG'ETICH, Annette Imali, Isaac Dennis AMOAH, Faizal BUX a Sheena KUMARI, 2024a. Anthelmintic resistance in soil-transmitted helminths: One-Health considerations. *Parasitology Research* [online]. **123**(1). ISSN 14321955. Dostupné z: doi:10.1007/s00436-023-08088-8

NG'ETICH, Annette Imali, Isaac Dennis AMOAH, Faizal BUX a Sheena KUMARI, 2024b. Anthelmintic resistance in soil-transmitted helminths: One-Health considerations. *Parasitology Research* [online]. **123**(1). ISSN 14321955. Dostupné z: doi:10.1007/s00436-023-08088-8

NGUYEN, Minh Ky, Chitsan LIN, Xuan Thanh BUI, Md Refat Jahan RAKIB, Hoang Lam NGUYEN, Quoc Minh TRUONG, Hong Giang HOANG, Huu Tuan TRAN, Guilherme MALAFAIA a Abubakr M. IDRIS, 2024. *Occurrence and fate of*

pharmaceutical pollutants in wastewater: Insights on ecotoxicity, health risk, and state-of-the-art removal [online]. 1. duben 2024. B.m.: Elsevier Ltd. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2024.141678

NGUYEN, Minh Ky, Chitsan LIN, Hoang Lam NGUYEN, Nguyen Tri Quang HUNG, D. Duong LA, X. Hoan NGUYEN, S. Woong CHANG, W. Jin CHUNG a D. Duc NGUYEN, 2023. *Occurrence, fate, and potential risk of pharmaceutical pollutants in agriculture: Challenges and environmentally friendly solutions* [online]. 15. listopad 2023. B.m.: Elsevier B.V. ISSN 18791026. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2023.165323

NIXON, Samantha A., Claudia WELZ, Debra J. WOODS, Livio COSTA-JUNIOR, Mostafa ZAMANIAN a Richard J. MARTIN, 2020. Where are all the anthelmintics? Challenges and opportunities on the path to new anthelmintics. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* [online]. **14**, 8–16. ISSN 22113207. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijpddr.2020.07.001

NOGUEIRA, Ranielly Araujo, Maria Gabriela Sampaio LIRA, Irla Correia Lima LICÁ, Gleycka Cristine Carvalho Gomes FRAZÃO, Vitor Augusto Ferreira DOS SANTOS, Antonio Camilo Correia Mendes FILHO, João Gustavo Mendes RODRIGUES, Guilherme Silva MIRANDA, Rafael Cardoso CARVALHO a Flávia Raquel Fernandes NASCIMENTO, 2022. *Praziquantel: An update on the mechanism of its action against schistosomiasis and new therapeutic perspectives* [online]. 1. listopad 2022. B.m.: Elsevier B.V. ISSN 18729428. Dostupné z: doi:10.1016/j.molbiopara.2022.111531

PAPAYOVA, Vanda, 2019. *VÝUKA ENVIRONMENTALISTIKY NA KLATOVSKU SE ZAMĚŘENÍM NA KONTAMINACI ŽIVOTNÍHO PROSTŘEDÍ*. České Budějovice. Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích.

PAREZANOVIĆ, Gordana Švonja, Mladena LALIC-POPOVIC, Svetlana GOLOCORBIN-KON, Velibor VASOVIC, Boris MILIJAŠEVIĆ, Hani AL-SALAMI a Momir MIKOV, 2019. *Environmental Transformation of Pharmaceutical Formulations: A Scientific Review* [online]. 15. srpen 2019. B.m.: Springer Science and Business Media, LLC. ISSN 14320703. Dostupné z: doi:10.1007/s00244-019-00630-z

PARTRIDGE, Frederick A., Ruth FORMAN, Carole J.R. BATAILLE, Graham M. WYNNE, Marina NICK, Angela J. RUSSELL, Kathryn J. ELSE a David B. SATTELLE,

2020. *Anthelmintic drug discovery: Target identification, screening methods and the role of open science* [online]. 2. červen 2020. B.m.: Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften. ISSN 18605397. Dostupné z: doi:10.3762/bjoc.16.105

PATEL, Manvendra, Rahul KUMAR, Kamal KISHOR, Todd MLSNA, Charles U. PITTMAN a Dinesh MOHAN, 2019. *Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods* [online]. 27. března 2019. B.m.: American Chemical Society. ISSN 15206890. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.8b00299

PATNEEDI, Chanti Babu, K DURGA PRASADU, K DURGA a Prasadu VISAKHAPATNAM, 2008. IMPACT OF PHARMACEUTICAL WASTES ON HUMAN LIFE AND ENVIRONMENT [online]. 8(1). ISSN 0976-0083. Dostupné z: <http://www.rasayanjournal.com><http://www.rasayanjournal.co.in>

PRICHARD, Roger, 1994. *Anthelmintic resistance*.

PUCKOWSKI, Alan, Katarzyna MIODUSZEWSKA, Paulina ŁUKASZEWICZ, Marta BORECKA, Magda CABAN, Joanna MASZKOWSKA a Piotr STEPNOWSKI, 2016. Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 127, 232–255. ISSN 1873264X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2016.02.049

PUCKOWSKI, Alan, Stefan STOLTE, Marta WAGIL, Marta MARKIEWICZ, Paulina ŁUKASZEWICZ, Piotr STEPNOWSKI a Anna BIAŁK-BIELIŃSKA, 2017. Mixture toxicity of flubendazole and fenbendazole to *Daphnia magna*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* [online]. 220(3), 575–582. ISSN 1618131X. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijheh.2017.01.011

PUTTACHARY, Sreekanth, Sasa M. TRAILOVIC, Alan P. ROBERTSON, David P. THOMPSON, Debra J. WOODS a Richard J. MARTIN, 2013. Derquantel and abamectin: Effects and interactions on isolated tissues of *Ascaris suum*. *Molecular and Biochemical Parasitology* [online]. 188(2), 79–86. ISSN 01666851. Dostupné z: doi:10.1016/j.molbiopara.2013.02.004

QUESADA, Heloise Beatriz, Aline Takaoka Alves BAPTISTA, Luís Fernando CUSIOLI, Daiana SEIBERT, Charleston DE OLIVEIRA BEZERRA a Rosângela BERGAMASCO, 2019. *Surface water pollution by pharmaceuticals and an alternative*

of removal by low-cost adsorbents: A review [online]. 1. květen 2019. B.m.: Elsevier Ltd. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2019.02.009

RADJENOVIC, Jelena, Mira PETROVIC a Damiá BARCELÓ, 2007. Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* [online]. s. 1365–1377. ISSN 16182642. Dostupné z: doi:10.1007/s00216-006-0883-6

RASHEED, Tahir, Muhamad BILAL, Adeel Ahmad HASSAN, Faran NABEEL, Ram Naresh BHARAGAVA, Luiz Fernando ROMANHOLO FERREIRA, Hai Nguyen TRAN a Hafiz M.N. IQBAL, 2020. *Environmental threatening concern and efficient removal of pharmaceutically active compounds using metal-organic frameworks as adsorbents* [online]. 1. červen 2020. B.m.: Academic Press Inc. ISSN 10960953. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2020.109436

ROHDE, Klaus, 2001. Platyhelminthes (Flatworms). In: *Encyclopedia of Life Sciences* [online]. B.m.: Wiley. Dostupné z: doi:10.1038/npg.els.0001585

ROLLINSON, David a Russel STOTHARD, ed., 2020. *Advances in Parasitology*. San Diego: Elsevier Science & Technology. ISBN 978-0-12-820750-5.

SALES, Narelle a Stephen LOVE, 2016. Resistance of *Haemonchus* sp. to monepantel and reduced efficacy of a derquantel / abamectin combination confirmed in sheep in NSW, Australia. *Veterinary Parasitology* [online]. **228**, 193–196. ISSN 18732550. Dostupné z: doi:10.1016/j.vetpar.2016.08.016

SARAVANAN, A., P. Senthil KUMAR, S. JEEVANANTHAM, M. ANUBHA a S. JAYASHREE, 2022. Degradation of toxic agrochemicals and pharmaceutical pollutants: Effective and alternative approaches toward photocatalysis. *Environmental Pollution* [online]. **298**. ISSN 18736424. Dostupné z: doi:10.1016/j.envpol.2022.118844

SAVIOLA, Anthony J, Fernanda NEGRÃO a John R YATES III, 2020. Proteomics of Select Neglected Tropical Diseases. *Annual Review of Analytical Chemistry* [online]. **27**, 59. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-anchem-091619

SHETTY, Shilpa S., Deepthi D, Harshitha S, Shipra SONKUSARE, Prashanth B. NAIK, Suchetha KUMARI N a Harishkumar MADHYASTHA, 2023. *Environmental pollutants and their effects on human health* [online]. 1. září 2023. B.m.: Elsevier Ltd. ISSN 24058440. Dostupné z: doi:10.1016/j.heliyon.2023.e19496

SOUDEK, Petr, Radka PODLIPNÁ, Šárka PETROVÁ, Přemysl LANDA a Tomáš VANĚK, 2017. *Fytoremediace a možnosti její aplikace* [online]. 2017. B.m.: Středisko společných činností AV ČR, v. v. i. [vid. 2024-05-04]. ISSN 2464-6245. Dostupné z: http://www.vedakolemnas.cz/miranda2/m2/sys/galerie-download/VKN_64WEB.pdf

SOUZA, Helena de Oliveira, Rafaela dos Santos COSTA, Gabrielle Rabelo QUADRA a Marcos Antônio dos Santos FERNANDEZ, 2021. *Pharmaceutical pollution and sustainable development goals: Going the right way?* [online]. 1. červen 2021. B.m.: Elsevier B.V. ISSN 23525541. Dostupné z: doi:10.1016/j.scp.2021.100428

STUHLÍKOVÁ, Lucie, Robert JIRÁSKO, Lenka SKÁLOVÁ, František PAVLÍK, Barbora SZOTÁKOVÁ, Michal HOLČAPEK, Tomáš VANĚK a Radka PODLIPNÁ, 2016. Metabolic pathways of benzimidazole anthelmintics in harebell (*Campanula rotundifolia*). *Chemosphere* [online]. **157**, 10–17. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2016.05.015

STUHLÍKOVÁ, Lucie Raisová, Lenka SKÁLOVÁ, Barbora SZOTÁKOVÁ, Eliška SYSLOVÁ, Ivan VOKŘÁL, Tomáš VANĚK a Radka PODLIPNÁ, 2018. Biotransformation of flubendazole and fenbendazole and their effects in the ribwort plantain (*Plantago lanceolata*). *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. **147**, 681–687. ISSN 10902414. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2017.09.020

SYSLOVÁ, Eliška, Přemysl LANDA, Martina NAVRÁTILOVÁ, Lucie Raisová STUHLÍKOVÁ, Petra MATOUŠKOVÁ, Lenka SKÁLOVÁ, Barbora SZOTÁKOVÁ, Tomáš VANĚK a Radka PODLIPNÁ, 2019. Ivermectin biotransformation and impact on transcriptome in *Arabidopsis thaliana*. *Chemosphere* [online]. **234**, 528–535. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2019.06.102

ŠTEFANOVÁ, Anna, 2021. *VLIV ANTHELMINTIK NA TRANSPORT LÉČIV VE STŘEVĚ*. Hradec Králové. Diplomová práce. Univerzita Karlova.

TAHERAN, Mehrdad, Satinder K. BRAR, M. VERMA, R. Y. SURAMPALLI, T. C. ZHANG a J. R. VALERO, 2016. *Membrane processes for removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) from water and wastewaters* [online]. 15. březen 2016. B.m.: Elsevier B.V. ISSN 18791026. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2015.12.139

TEGEGNE, Bisratewongel, Bhagwan Singh CHANDRAVANSI, Feleke ZEWGE a Luke CHIMUKA, 2021. Solid-phase optimisation for simultaneous determination of

thirteen pharmaceuticals in Ethiopian water samples with HPLC-DAD detection: an initial assessment. *Environmental Monitoring and Assessment* [online]. **193**(5). ISSN 15732959. Dostupné z: doi:10.1007/s10661-021-08999-y

TIWARI, Bhagyashree, Balasubramanian SELLAMUTHU, Yassine OUARDA, Patrick DROGUI, Rajeshwar D. TYAGI a Gerardo BUELNA, 2017. *Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach* [online]. 1. leden 2017. B.m.: Elsevier Ltd. ISSN 18732976. Dostupné z: doi:10.1016/j.biortech.2016.11.042

VAUDIN, Pascal, Corinne AUGÉ, Nathalie JUST, Sakina MHAOUTY-KODJA, Stéphane MORTAUD a Delphine PILLON, 2022. When pharmaceutical drugs become environmental pollutants: Potential neural effects and underlying mechanisms. *Environmental Research* [online]. **205**. ISSN 10960953. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2021.112495

VERDÚ, José R., Vieyle CORTEZ, Antonio J. ORTIZ, Estela GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, Juan MARTINEZ-PINNA, Jean Pierre LUMARET, Jorge M. LOBO, Catherine NUMA a Francisco SÁNCHEZ-PIÑERO, 2015. Low doses of ivermectin cause sensory and locomotor disorders in dung beetles. *Scientific Reports* [online]. **5**. ISSN 20452322. Dostupné z: doi:10.1038/srep13912

VOKŘÁL, Ivan, Šadibolová MICHAELA, Podlipná RADKA, Lamka JIŘÍ, Prchal LUKÁŠ, Sobotová DOMINIKA, Lokvencová KATEŘINA, Szotáková BARBORA a Skálová LENKA, 2019. Ivermectin environmental impact: Excretion profile in sheep and phytotoxic effect in *Sinapis alba*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. **169**, 944–949. ISSN 10902414. Dostupné z: doi:10.1016/j.ecoenv.2018.11.097

VOKŘÁL, Ivan, Radka PODLIPNÁ, Petra MATOUŠKOVÁ a Lenka SKÁLOVÁ, 2023. *Anthelmintics in the environment: Their occurrence, fate, and toxicity to non-target organisms* [online]. 1. prosinec 2023. B.m.: Elsevier Ltd. ISSN 18791298. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemosphere.2023.140446

WAECHTLER, Andreas, Bertram CEZANNE, David MAILLARD, Rui SUN, Shaofang WANG, Jihua WANG a Achim HARDER, 2023. *Praziquantel – 50 Years of Research* [online]. 15. červen 2023. B.m.: John Wiley and Sons Ltd. ISSN 18607187. Dostupné z: doi:10.1002/cmdc.202300154

WAGIL, Marta, Anna BIAŁK-BIELIŃSKA, Alan PUCKOWSKI, Katarzyna WYCHODNIK, Joanna MASZKOWSKA, Ewa MULKIEWICZ, Jolanta KUMIRSKA, Piotr STEPNOWSKI a Stefan STOLTE, 2015. Toxicity of anthelmintic drugs (fenbendazole and flubendazole) to aquatic organisms. *Environmental Science and Pollution Research* [online]. **22**(4), 2566–2573. ISSN 16147499. Dostupné z: doi:10.1007/s11356-014-3497-0

WANG, Huan, Hao XI, Linling XU, Mingkang JIN, Wenlu ZHAO a Huijun LIU, 2021. *Ecotoxicological effects, environmental fate and risks of pharmaceutical and personal care products in the water environment: A review* [online]. 20. září 2021. B.m.: Elsevier B.V. ISSN 18791026. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2021.147819

WANG, Jianlong a Shizong WANG, 2016. *Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review* [online]. 1. listopad 2016. B.m.: Academic Press. ISSN 10958630. Dostupné z: doi:10.1016/j.jenvman.2016.07.049

WASI, Samina, Shams TABREZ a Masood AHMAD, 2013. *Toxicological effects of major environmental pollutants: An overview* [online]. březen 2013. ISSN 01676369. Dostupné z: doi:10.1007/s10661-012-2732-8

WU, Dongquan, Qian SUI, Xia YU, Wentao ZHAO, Qiang LI, Despo FATTA-KASSINOS a Shuguang LYU, 2021. Identification of indicator PPCPs in landfill leachates and livestock wastewaters using multi-residue analysis of 70 PPCPs: Analytical method development and application in Yangtze River Delta, China. *Science of the Total Environment* [online]. **753**. ISSN 18791026. Dostupné z: doi:10.1016/j.scitotenv.2020.141653

XU, Hanqing, Yang JIA, Zhendong SUN, Jiahui SU, Qian S. LIU, Qunfang ZHOU a Guibin JIANG, 2022. *Environmental pollution, a hidden culprit for health issues* [online]. 1. březen 2022. B.m.: Elsevier B.V. ISSN 27729850. Dostupné z: doi:10.1016/j.eehl.2022.04.003

Seznam obrázků

- Obrázek 1: Vývoj AR..... 11
Zdroj (upraveno): JAMES, Catherine E., Amanda L. HUDSON a Mary W. DAVEY, 2009. *Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest?* [online]. červenec 2009. ISSN 14714922. Dostupné z: doi:10.1016/j.pt.2009.04.004
- Obrázek 2: Transport léčiva v životním prostředí 16
Zdroj: HALEŠOVÁ, Taťána, 2022. *Výskyt léčiv i v pitných vodách* [online]. [cit. 5.5.2024]. Dostupné na WWW: https://www.alsglobal.cz/zivotni-prostredi/aktuality/Vyskyt-leciv-v-pitnych-vodach---prispevek-ALS-na-konferenci--Pitna-voda-2022-v-Tabore_1581
- Obrázek 3: Typy fytoimediačních technik (zdroj: vlastní) 24
Zdroj: vlastní

Seznam zkratek

ABZ	albendazol
AR	anthelmintická rezistence
BZ	benzimidazoly
HQ	kvocient nebezpečnosti
IVM	ivermektin
MBR	membránové bioreaktory
ML	makrocyclické laktony
OTN	opomíjené tropické nemoci
RQ	rizikový kvocient
XME	xenobiotické rostlinné enzymy